

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
21 mars 2018***Date d'examen par la Commission : 7 mars 2018****budésouide*****ENTOCORT 3 mg, microgranules gastrorésistants en gélule**

Flacon de 45 gélules (CIP : 34009 341 477 1 5)

Flacon de 90 gélules (CIP : 34009 341 478 8 3)

Laboratoire TILLOTTS PHARMA FRANCE SAS

Code ATC	<b>A07EA06 (corticoïdes à usage local)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active. »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p><b>Prenant en compte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les données de faible qualité méthodologique suggérant l'efficacité du budésonide (principe actif de la spécialité ENTOCORT) versus placebo en termes d'induction de la rémission clinique, particulièrement dans la colite lymphocytaire,</li> <li>- l'absence de donnée comparative par rapport à MIKICORT (autre spécialité à base de budésonide ayant l'AMM dans la colite à collagène) et aux autres traitements symptomatiques utilisés en pratique (Iopéramide, 5 ASA, cholestyramine..., hors AMM),</li> </ul> <p>la Commission considère qu'ENTOCORT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la colite microscopique active (colite collagène et lymphocytaire).</p>
<b>ISP</b>	La spécialité ENTOCORT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	ENTOCORT est un traitement d'induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active, après éradication d'un éventuel facteur déclenchant et échec d'un traitement non spécifique de la diarrhée.
<b>Population cible</b>	La population cible d'ENTOCORT dans cette indication est estimée à environ 4100 patients.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (Procédure nationale) : 31/07/1996 (dans la maladie de Crohn)            Rectificatif du 6 juillet 2016 : modification de l'exploitant de AstraZeneca à Tillotts Pharma France.            Rectificatif du 17 mai 2017 : extension d'indication dans la colite microscopique active (faisant l'objet de cet avis) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP3A4</li> <li>- allaitement (information sur l'utilisation d'ENTOCORT au cours de l'allaitement),</li> <li>- propriétés pharmacodynamiques (données dans la population pédiatrique),</li> <li>- mises en garde (nouveaux effets systémiques potentiels des corticoïdes et mise en garde en cas d'altération de la fonction hépatique).</li> </ul> <p>Rectificatif du 13 juin 2017 : modification des rubriques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mises en garde, précautions d'emploi et effets indésirables (troubles visuels)</li> </ul> <p>Dernier rectificatif en vigueur : 07 juillet 2017.</p>	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC (2018)	A	Voies digestives et métabolisme
	A07	Anti diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux
	A07E	Anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux
	A07EA	Corticoïdes à usage local
	A07EA06	Budésonide

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités ENTOCORT sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans une nouvelle indication : « l'induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active ».

Le principe actif d'ENTOCORT, le budésonide est un corticoïde d'action locale (au niveau de l'intestin) ayant une faible biodisponibilité systémique résultant du premier passage hépatique. Il expose donc à moins d'effets indésirables que les autres corticoïdes d'action systémique. Les gélules d'ENTOCORT sont remplies de granules gastro-résistants pratiquement insolubles dans le milieu gastrique qui libèrent de façon prolongée le budésonide localement au niveau de l'iléon et du côlon ascendant.

Depuis le 31 juillet 1996, ENTOCORT dispose d'une AMM dans la maladie de Crohn (SMR important). Cette spécialité a obtenu une extension d'indication le 17 mai 2017 (selon une procédure d'AMM nationale) dans l'induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active. ENTOCORT n'a pas d'AMM dans le traitement d'entretien de cette colite microscopique active.

A noter qu'il existe actuellement deux autres spécialités d'administration orale de budésonide : MIKICORT et CORTIMENT. L'AMM de MIKICORT est limitée au traitement de la colite à collagène

(sous-entité de la colite microscopique<sup>1</sup>) et de la maladie de Crohn et celle de CORTIMENT à la RCH (rectocolite hémorragique).

---

<sup>1</sup> AMM depuis 31/05/2001 par reconnaissance mutuelle. Examen par la Commission le 6/09/2006.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

- « Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et / ou le côlon ascendant.
- Traitement d'entretien de la maladie de Crohn (durée maximale de 9 mois) : en l'attente d'efficacité d'un traitement immunosuppresseur, substitution de la prednisolone chez les patients cortico-dépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/j de prednisolone ou équivalent.
- Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque.
- **Induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active. »**

## 04 POSOLOGIE

---

Réservé à l'adulte

« Induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active :

La dose recommandée est de 3 gélules (soit 9 mg de budésonide), en une seule prise le matin pendant 8 semaines. »

## 05 CONTRE-INDICATIONS

---

« Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Tout état infectieux,
- Certaines viroses en évolution (herpès, varicelle, zona),
- Etats psychotiques non encore contrôlés par un traitement,
- Vaccins vivants. »

## 06 BESOIN MEDICAL<sup>2,3,9,10,11</sup>

---

Les colites microscopiques (CM) comprennent la colite lymphocytaire (CL) et la colite collagène (CC). Elles sont définies par l'association d'une diarrhée aqueuse, non hémorragique et généralement chronique (au moins 3 selles par jour), un aspect habituellement normal de la muqueuse colique en endoscopie et d'une inflammation particulière en microscopie.

La présence de selles nocturnes et impérieuses peut avoir un impact psychologique et social considérable. La différence principale entre les deux types de CM est la présence de l'épaississement de la bande collagène sous-épithéliale dans la CC. Cependant cette distinction histologique n'induit pas de différence dans la stratégie thérapeutique<sup>2,3</sup>.

L'incidence annuelle de CM en France est de 7,9 par 100 000<sup>4</sup>. La prévalence en France est faible, peu de données robustes permettent de l'estimer. Cette faible prévalence s'explique par le

---

<sup>2</sup>Laurent Beaugerie. Traitement des colites microscopiques, Tiré à part. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/traitement-des-colites-microscopiques/>

<sup>3</sup> K. Burgmann M et al. Colites microscopiques – quoi de neuf ? Rev Med Suisse 2014;10 : 1586-90

<sup>4</sup> Boland K et al. Microscopic Colitis: A Review of Collagenous and Lymphocytic Colitis. Gastroenterol Hepatol 2017;13 : 671-7.

fait que jusqu'à 90%<sup>5</sup> des CL et 60%<sup>6</sup> des CC se résolvent avant 3 ans d'évolution. En effet, la CM régresse chez tous les patients<sup>7</sup> soit de manière spontanée (dans environ 20%<sup>8</sup> des cas) soit avec un traitement adéquat. Elle concerne surtout les personnes âgées et les femmes.

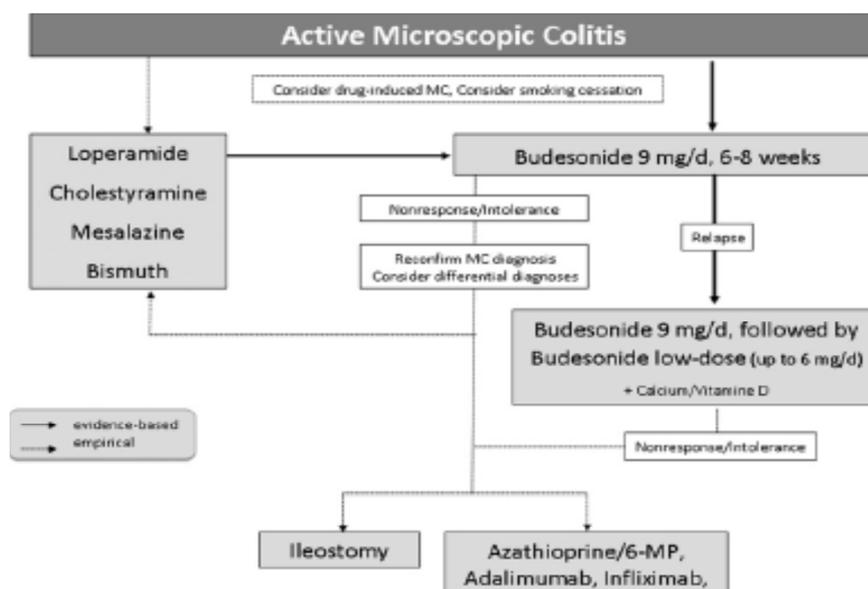
L'objectif du traitement est l'obtention d'une rémission clinique durable et l'amélioration de la qualité de vie du patient. Le choix du traitement dépend de la sévérité des symptômes.

En premier lieu, il convient :

- d'éliminer une éventuelle cause iatrogène, en étudiant le rôle potentiel dans la genèse de la CM de tous les traitements introduits dans les 6 derniers mois et d'envisager leur interruption ;
- d'arrêter le tabac car il est un facteur de risque de la CM
- de préconiser des mesures hygiéno-diététiques;
- de tenter des traitements symptomatiques tels que les anti-diarrhéiques et les ralentisseurs du transit (loperamide, cholestyramine) qui peuvent être utilisés en cas de symptômes mineurs, bien que ne disposant pas d'une AMM spécifique.

Selon les recommandations de l'European Microscopic Colitis Group (EMCG)<sup>9</sup> de 2012 : le budésônide est le seul médicament qui a fait preuve de son efficacité dans le traitement de la colite microscopique dans les essais randomisés contrôlés contre placebo. En cas de rechute à l'arrêt du budésônide, celui-ci peut être utilisé à nouveau de manière intermittente ou à faible dose de manière continue. En cas de réponse insuffisante avec le budésônide, des alternatives hors AMM : la cholestyramine, les 5-ASA (mésalazine et sulfasalazine) ou le sous-salicylate de bismuth (disponible sous forme de préparation magistrale) peuvent être envisagées uniquement si les symptômes sont mineurs. En cas CM réfractaire, des immunosuppresseurs (tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, le méthotrexate, les anti-TNF tous hors AMM), peuvent être envisagés bien que le niveau de preuve de leur efficacité soit limité. La chirurgie peut aussi être envisagée en dernier recours.

Ci-dessous l'algorithme de prise en charge de l'EMCG extrait de la publication de Münch de 2012<sup>9</sup>.



<sup>5</sup> Mullhaupt B et al. Lymphocytic colitis: clinical presentation and long term course. Gut 1998; 43: 629-33.

<sup>6</sup> Goff et al. Collagenous colitis: histopathology and clinical course. Am J Gastroenterol 1997; 92: 57-60.

<sup>7</sup> Péritore M-L et al. Traitement des colites microscopiques. Hépatogastro & Oncologie Digestive 2004;11(6):463-9.

<sup>8</sup> Fernández-Bañares F et al. Collagenous and lymphocytic colitis. Evaluation of clinical and histological features, response to treatment, and long-term follow-up. Am J Gastroenterol 2003;98:340-7.

<sup>9</sup> Münch A et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges. J Crohn Colitis 2012;6:932-45.

Les recommandations américaines (AGA<sup>10</sup>) recommandent le budésone en traitement d'induction de la rémission de la CM symptomatique. En cas d'impossibilité d'utiliser le budésone, elles suggèrent le recours (hors AMM en France) à la mésalazine, au salicylate de bismuth, aux corticoïdes systémiques (prednisolone ou prednisone).

Les recommandations espagnoles<sup>11</sup> sont similaires avec les européennes à l'exception du fait qu'elles ne recommandent pas la mésalazine en induction de la rémission dans la CC, elles se fondent sur une étude<sup>12</sup> qui a mis en évidence l'absence de supériorité démontrée versus placebo chez des patients atteints de CC et considèrent que les données sont insuffisantes pour la recommander dans la CL. De plus, elles ne recommandent pas l'utilisation du méthotrexate. Toutefois, ces recommandations espagnoles précisent que l'utilisation de l'octréotide (hors AMM en France) peut être envisagée dans certains cas sévères réfractaires aux traitements conventionnels et que le bismuth est à envisager avec précaution chez les personnes âgées en raison de son profil de tolérance médiocre.

A noter que l'utilisation au long cours du budésone ou des corticoïdes systémiques expose à un risque de cortico-dépendance, un sevrage doit donc être tenté régulièrement.

Le besoin médical est donc couvert par les médicaments existants incluant le budésone. L'AMM d'ENTOCORT vient donc valider un usage établi et recommandé.

## 07 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ENTOCORT sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes ...) à même visée thérapeutique, pouvant être proposés au même stade de la stratégie et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.

### 07.1 Médicaments

D'après les recommandations<sup>9,10,11</sup>, le budésone est le traitement de référence de la colite microscopique incluant la colite à collagène et lymphocytaire. Il est le seul médicament qui a fait la preuve de son efficacité dans des études randomisées contrôlées contre placebo.

A noter que deux spécialités à base de budésone ont une AMM spécifique :

- dans le cadre des colites collagènes, MIKICORT dispose d'une AMM en traitement d'induction.
- dans la colite microscopique (collagène ou lymphocytaire), ENTOCORT dispose d'une AMM en traitement d'induction.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis pertinent	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>MIKICORT 3 et 9 mg</b> (ex RAFTON) (budésone) <i>Mayoly Splinder</i>	Oui	Induction d'une rémission chez des patients atteints d'une colite collagène active	06/09/2006 (inscription du 3 mg gel gastro- résistants)	Important	<b>MIKICORT 3 mg IV</b> dans la stratégie de prise en charge des patients ayant une diarrhée chronique liée à la colite	Oui

<sup>10</sup> Nguyen GC et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical management of microscopic colitis. *Gastroenterol* 2016;150:242-6.

<sup>11</sup> Fernandez-Banarez F et al. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish microscopic colitis group. *Aliment Pharmacol and Therap* 2016;43:400-26.

<sup>12</sup> Miehke S et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterol* 2014;146:1222-30.

			11/01/2017 (inscription du 9 mg granulés gastro- résistants)		collagène  <b>MIKICORT 9 mg V</b> par rapport à la spécialité MIKICORT 3 mg déjà inscrite.	
--	--	--	--	--	---	--

\*classe pharmaco-thérapeutique

A noter qu'en pratique clinique, d'autres médicaments n'ayant pas l'AMM sont utilisés selon la sévérité de la maladie : le lopéramide, la cholestyramine, la mésalazine, la sulfasalazine le sous-salicylate de bismuth ou les corticoïdes par voie générale.

## 07.2 Comparateurs non médicamenteux

Chirurgie dans de très rares cas pour les formes sévères réfractaires aux traitements médicamenteux.

### Conclusion

**Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent au budésonide. MIKICORT (budésonide) qui dispose d'une AMM dans la colite à collagène est une spécialité alternative à ENTOCORT.**

## 08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de rédaction du document, le statut de prise en charge d'ENTOCORT dans l'indication faisant l'objet du présent avis est détaillé ci-après :

	PRISE EN CHARGE	
	Oui (date) / Non / Evaluation en cours	Indications et conditions particulières
<b>Autriche</b>	Oui (25/01/207)	Colite microscopique active.
<b>Belgique</b>	Evaluation en cours	
<b>République Tchèque</b>	Oui (02/08/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active
<b>Danemark</b>	Oui (07/04/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active
<b>Finlande</b>	Oui (27/02/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active.
<b>Allemagne</b>	Evaluation en cours	
<b>Grèce</b>	Evaluation en cours	
<b>Hongrie</b>	Oui (29/06/2017)	Rémission chez des patients atteints de colite microscopique active.
<b>Islande</b>	Oui (15/08/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active.
<b>Irlande</b>	Oui (07/04/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active.
<b>Italie</b>	Evaluation en cours	
<b>Pays-Bas</b>	Oui (08/06/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite collagène active.
<b>Norvège</b>	Evaluation en cours	

<b>Pologne</b>	Oui (24/03/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active.
<b>Portugal</b>	Evaluation en cours	
<b>Slovaquie</b>	Evaluation en cours	
<b>Espagne</b>	Evaluation en cours	
<b>Suède</b>	Oui (15/05/2017)	Colite microscopique active.
<b>Royaume-Uni</b>	Evaluation en cours	

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire n'a fourni aucun rapport d'étude clinique.

Les données fournies dans le cadre de la demande d'inscription d'ENTOCORT sont les mêmes que celles ayant permis l'obtention de l'AMM par procédure nationale. Il s'agit de 4 études cliniques publiées (Bonderup 2003<sup>13</sup>, Bonderup 2009<sup>14</sup>, Miehkle 2002<sup>15</sup> et Miehkle 2008<sup>16</sup>) réalisées dans la colite à collagène, sous entité de la colite microscopique et de 3 études observationnelles publiées<sup>17,18,19</sup> portant sur la colite microscopique.

### 09.1 Efficacité

#### 9.1.1 Données fournies par le laboratoire

Les données d'efficacité du budésone (ENTOCORT) fournies par le laboratoire sont des données bibliographiques d'études cliniques anciennes réalisées entre 1999 et 2007 dans la colite à collagène (CC). Il s'agit de 4 études cliniques (Bonderup 2003<sup>13</sup>, Bonderup 2009<sup>14</sup>, Miehkle 2002<sup>15</sup> et Miehkle 2008<sup>16</sup>) qui ont évalué l'efficacité et la tolérance du budésone dans le traitement de la CC. Ces études ont été réalisées avec la spécialité ENTOCORT.

Ces données sont présentées à titre indicatif dans le tableau 1 compte tenu de leurs nombreuses limites :

- faible effectif (32 à 51 patients),
- absence de précision sur le calcul du nombre de sujets nécessaires (dans Bonderup 2003),
- méthode de randomisation non précisée (dans Bonderup 2003),
- schéma posologique non conforme à celui de l'AMM (dose et durée de traitement dans les 4 études),
- absence de définition du critère de jugement principal (dans Miehkle 2002),
- multiplicité des analyses sans aucun ajustement (dans Miehkle 2002),
- évaluation en dehors du champ de l'indication AMM (entretien de la rémission clinique, dans Miehkle 2008 et Bonderup 2009).

<sup>13</sup> Bonderup OK et al. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003;52:248-51

<sup>14</sup> Bonderup OK et al. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009;58:68-72

<sup>15</sup> Miehkle S et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterol* 2002;123:978-84

<sup>16</sup> Miehkle S et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterol* 2008;135:1510-6

<sup>17</sup> Chopra A et al. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease: the first year of experience in clinical practice. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:29-32

<sup>18</sup> Gentile NM et al. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:256-9

<sup>19</sup> Colussi D et al. Clinical characteristics and patterns and predictors of response to therapy in collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1382-8

Ces réserves méthodologiques rendent difficiles l'appréciation de la quantité d'effet du budésonide dans le cadre de son indication AMM limitée à l'induction de la rémission clinique et à la posologie de 9 mg/jour pendant 8 semaines.

En plus de ces données, le laboratoire a fourni dans la CC, une lettre à l'éditeur d'une analyse en sous-groupe portant sur la qualité de vie de l'étude Miehke de 2002 (Madisch 2005), qui ne sera pas retenue compte tenu de sa nature.

Dans le traitement de la colite lymphocytaire (CL), le laboratoire a fourni uniquement un abstract d'une étude arrêtée en raison de difficultés d'inclusion (Pardi 2009, n = 15 patients), cette étude ne peut pas être prise en compte tenu de sa nature.

Les données observationnelles rétrospectives américaines<sup>20,21,22</sup> issues chacune d'un seul centre hospitalier sont de faible niveau de preuve. Elles ne permettent pas de préciser la taille d'effet du budésonide dans le traitement de la CM et questionnent leur transposabilité à la pratique française, par conséquent elles ne seront pas décrites.

---

<sup>20</sup> Chopra A et al. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease: the first year of experience in clinical practice. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 : 29-32

<sup>21</sup> Gentile NM et al. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(2):256-9

<sup>22</sup> Colussi D et al. Clinical characteristics and patterns and predictors of response to therapy in collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50:1382-8.

**Tableau 1. Données cliniques bibliographiques déposées par le laboratoire**

Etude publiée	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée	Traitements	Critère de jugement principal et principaux résultats	Principales réserves
<b>Bonderup 2003</b>	Contrôlée, randomisée double-aveugle  (un centre au Danemark)	20 (10 par groupe)	<b>Colite à collagène</b> Confirmée histologiquement (bande de collagène > 10 µm) et cliniquement (diarrhée ≥4 selles/j ou poids des selles > 200 g/j)	- Budésonide 9 mg/j pendant 4 sem puis 6 mg/j pendant 2 sem puis 3 mg/jour pendant 2 sem soit 8 sem au total ou - placebo	Critère de jugement principal = rémission clinique (réduction > 50% de la fréquence des selles ou de leur poids). 10/10 patients traités par budésonide ont obtenu une rémission clinique versus 2/10 du groupe placebo (p< 0,001)  Au cours des 8 semaines de suivi après l'arrêt du traitement, 8/10 patients du groupe budésonide ont eu une rechute.	- Le schéma du budésonide évalué diffère de celui de l'AMM qui est de 9 mg/j pendant 8 sem. - Très faibles effectifs - Calcul du nombre de sujets nécessaires non précisé - Méthode de randomisation non précisée
<b>Bonderup 2009</b>	Après une phase d'induction ouverte de 6 sem, phase d'entretien contrôlée, randomisée double-aveugle (3 centres au Danemark)	42 : induction 34 : entretien (17 par groupe)	<b>Colite à collagène</b> confirmée histologiquement (bande de collagène > 10 µm) et cliniquement (selles ≥ 3/j)	<b>Induction :</b> Budésonide 9 mg/j pendant 6 sem en ouvert <b>Entretien :</b> - Budésonide 6 mg/j (24 sem) ou - placebo	critère de jugement principal = proportion de patients maintenant la rémission clinique (< 3 selles/j) à S 24  13/17 traités par budésonide versus 2/17 dans le groupe placebo ont maintenu la rémission obtenue lors de l'induction (p< 0,001)	- Etude évaluant l'efficacité d'un traitement d'entretien par rapport au placebo (hors AMM) - Schéma posologique du traitement d'induction hors AMM
<b>Miehlke 2002</b>	Contrôlée, randomisée double-aveugle  35 centres en Allemagne	51 (26 budé. et 25 pbo)	<b>Colite à collagène</b> confirmée histologiquement et cliniquement ≥ 5 selles/j	- Budésonide 9 mg/j pendant 6 sem ou - placebo Après 6 sem, les patients non répondeurs sous placebo ont reçu pendant 6 sem en ouvert du budésonide 9 mg/j.	A S6 (phase d'induction ouverte), 20/23 traités par budésonide et 3/22 patients du groupe placebo ont obtenu une rémission clinique (nombre quotidien de selles ≤ 3). La réponse histologique a été significativement plus importante avec le budésonide (14/23 patients) qu'avec le placebo (1/22 patients) (p<0,001). Il s'agissait d'une réduction importante de l'inflammation de la lamina propria.	- Pas de critère de jugement principal prédéfini - Multiplicité des analyses sans ajustement - Calcul du nombre de sujets nécessaires non précisé - Durée de traitement inférieure à celle de l'AMM
<b>Miehlke 2008</b>	Après une phase d'induction ouverte de 6 sem, phase d'entretien contrôlée, randomisée double-aveugle contre placebo de 6 mois  38 centres en Allemagne	48 (induction)  46 : entretien (23 par groupe)	<b>Colite à collagène</b> confirmée histologiquement et > 3 selles/j	<b>Induction :</b> Budésonide 9 mg/j (6 sem) ouvert <b>Entretien :</b> Budésonide 6 mg/j ou placebo (6 mois)	Critère principal = taux de rechute (> 3 selles/j sur ≥ 4 j consécutifs à 6 mois) après la phase d'induction ouverte. Lors de la phase ouverte 46/48 ont obtenu la rémission clinique à S6. Le nombre de rechutes a été de 6/23 avec le budésonide versus 15/23 avec le placebo, p = 0,02.	- Etude évaluant l'entretien (hors AMM) - Schéma posologique différent de l'AMM

Sem : semaine, budé : budésonide, placebo : pbo.

## 9.1.2 Données issues de la littérature identifiées par le SEM

Deux revues systématiques Cochrane récentes l'une dans la colite à collagène et l'autre dans la colite lymphocytaire ont été identifiées par le service évaluation des médicaments.

Les quatre études présentées dans le tableau 1 ci-dessus ont été intégrées dans la revue systématique Cochrane relative au traitement de la CC mise à jour en 2017, décrite ci-dessous.

### 9.1.2.1 Revue systématique Cochrane dans la colite à collagène (CC)

Il s'agit de l'actualisation en 2017<sup>23</sup> d'une revue systématique Cochrane initialement publiée en 2005 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements de la CC.

Ont été incluses des études contrôlées versus placebo ou traitement actif et randomisées publiées jusqu'au 7 novembre 2016. Le critère de jugement principal était la réponse clinique ou le maintien de la réponse telle que définie dans les études cliniques (définition variable selon les études). Les critères de jugement secondaires incluaient la réponse histologique, la qualité de vie et la tolérance.

Douze études évaluant le budésonide, le sous-salicylate de bismuth, l'extrait de *Boswellia serrata*, la mésalazine avec ou sans cholestyramine, la prednisolone et les probiotiques ont été incluses. Le niveau de preuve des données a été évalué selon les critères GRADE (qualité importante, modérée, faible, très faible). Parmi les 12 études incluses, 7 ont étudié le budésonide.

**En termes d'induction de la réponse clinique**, 4 études (161 patients) ont été retenues pour estimer la quantité d'effet (Baert 2002<sup>24</sup>, Miehke 2002, Miehke 2014<sup>25</sup> et Bonderup 2003) :

- **par rapport au placebo**, 3 études : Baert 2002, Miehke 2002 et Bonderup 2003 ont été prises en compte (l'étude Miehke 2014 n'a finalement pas été incluse même si elle comportait un groupe placebo car elle introduisait de l'hétérogénéité). L'analyse combinée a montré que 38/47 (81%) patients traités par le budésonide 9 mg/j pendant 6 à 8 semaines ont obtenu une réponse clinique versus 8/47 (17%) dans le groupe placebo; RR : 4,56, IC 95% [2,43 ; 8,55], GRADE faible. Sur le plan histologique, une réponse histologique a été observée chez 34/47 (72%) des patients traités par budésonide versus 8/47 (17%) avec le placebo, GRADE faible.
- **par rapport à la mésalazine (hors AMM en France)**, une étude<sup>25</sup> (n = 55 patients) a été prise en compte dans la revue systématique. Elle a suggéré que la proportion de patients obtenant une réponse clinique avec le budésonide (9 mg/j pendant 8 semaines) était de 24/30 (80%) et de 11/25 (44%) avec la mésalazine (3 g/jour<sup>26</sup>), RR = 1,82 [1,13 ; 2,93], GRADE faible. En termes de réponse histologique, 26/30 (87%) des patients traités par budésonide versus 11/25 (44%) par mésalazine ont eu une amélioration, GRADE faible.

**En termes de maintien de la réponse clinique (hors AMM)**, 3 études ont été prises en compte : Miehke 2008, Bonderup 2009 et Munch 2016<sup>27</sup>, 172 patients. Une réponse clinique a été maintenue (au temps d'évaluation de l'étude au moins 6 mois de suivi) chez 68% (57/84) des patients traités par budésonide versus 20% (18/88) par placebo, GRADE faible. L'amélioration histologique a été maintenue chez 48% (19/40) des patients traités par budésonide versus 15% (6/40) de ceux du groupe placebo (2 études cliniques, 80 patients; GRADE très faible).

La conclusion des auteurs est la suivante : « des données de faible qualité suggèrent que le budésonide peut être efficace pour induire et maintenir la réponse clinique et histologique chez des

<sup>23</sup> Kafil TS et al. Interventions for treating collagenous colitis. Cochrane Database of systematic Reviews 2017

<sup>24</sup> Cette étude avait été prise en compte par la Commission dans l'avis MIKICORT, elle n'a pas été versée au dossier ENTOCORT.

<sup>25</sup> Etude ayant comparé le budésonide à la mésalazine, non versée au dossier ENTOCORT.

<sup>26</sup> Hors AMM, posologie recommandée dans la RCH et la maladie de Crohn en traitement d'attaque 2- 4g/j pendant 4-8 semaines.

<sup>27</sup> Posologie différente de celle de l'AMM : induction ouverte avec 9 mg/j pendant 4 semaines puis 6 mg/j pendant 2 semaines, puis 6 mg/j ou 3 mg/j pendant 2 semaines

patients atteints de CC. Pour les autres traitements évalués (sous-salicylate de bismuth, extrait de *Boswellia serrata*, mésalazine avec ou sans cholestyramine, prednisolone et probiotiques, compte tenu des effectifs faibles et de la faible qualité des données, ils sont incertains sur les avantages et inconvénients de ces thérapeutiques et recommandent des données complémentaires. »

### 9.1.2.2 Revue systématique dans la colite lymphocytaire

Il s'agit de l'actualisation en 2017<sup>28</sup> d'une revue systématique Cochrane initialement publiée en 2007 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements de la CL. Ont été incluses des études contrôlées et randomisées publiées jusqu'au 11 août 2016. Le critère de jugement principal était la réponse clinique telle que définie dans les études cliniques. Les critères secondaires incluaient la réponse histologique, la qualité de vie et la tolérance.

Cinq études (149 patients) évaluant le budésonide, le sous-salicylate de bismuth, la mésalazine, avec ou sans la cholestyramine, et la béclo-métasone dipropionate ont été incluses.

Concernant le budésonide, deux études ont été retenues (Mielhke 2009<sup>29</sup>, 42 patients et Pardi 2009<sup>30</sup>, 15 patients soit 57 patients au total). L'analyse combinée des résultats de ces 2 études jugées de faible qualité ont suggéré que le budésonide (9 mg/j pendant 6 à 8 semaines) était plus efficace que le placebo pour l'induction de la réponse clinique et histologique. Le pourcentage de réponse clinique a été de 88% avec le budésonide et de 38% avec le placebo, RR : 2,03, IC 95% [1,25 ; 3,33], GRADE faible). La réponse histologique a été obtenue chez 78% des patients traités par le budésonide et chez 33% des patients sous placebo (2 études, 39 patients pour lesquels la donnée était disponible; RR : 2,44, IC 95% [1,13 ; 5,28], GRADE faible).

Les auteurs ont conclu que : « des données de faible qualité suggèrent que le budésonide peut être un traitement efficace pour le traitement de la CL. Toutefois cette efficacité doit être confirmée par de larges études contrôlées versus placebo ». La même conclusion a été faite pour la mésalazine avec ou sans cholestyramine et le dipropionate de béclo-métasone. Aucune conclusion n'a été possible pour le sous-salicylate bismuth en raison du faible nombre de patients dans l'étude.

## 09.2 Qualité de vie

Les résultats en termes de qualité de vie sont issus de l'étude Mielhke 2002<sup>31</sup> incluse dans la revue systématique Cochrane dans la CC<sup>23</sup>. Ils ont suggéré une amélioration de la qualité de vie avec le budésonide sur un questionnaire validé (GIQLI : gastrointestinal quality of life index qui va de 0 à 144). La variation du score moyen après 6 semaines de traitement a été évaluée pour 29 patients (17 sous budésonide et 12 sous placebo), une augmentation de 67 à 92 a été observée sous budésonide versus aucune variation sous placebo, p <0,001. Ces données sont purement exploratoires compte tenu de la multiplicité des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha dans cette étude.

<sup>28</sup> Chande et al. Interventions for treating lymphocytic colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD006096.

<sup>29</sup> Etude non fournie par le laboratoire.

<sup>30</sup> Il s'agit de l'étude fournie par le laboratoire, arrêtée par manque d'inclusion dont seul un abstract a été fourni et qui par conséquent n'a pas été retenue.

<sup>31</sup> Madisch et al. Oral budenoside therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis-results of placebo-controlled, multicenter trial. Gastroenterol 2003; 124(4 Supp. 1):A191

## 09.3 Tolérance

### 9.3.1 Issues des revues systématiques Cochrane de 2017

Les données des deux revues systématiques ont suggéré que la tolérance du budésonide était satisfaisante. Dans les revues systématiques Cochrane de Kafil de 2017 dans la CC et de Chande de 2017 dans la CL, les effets indésirables associés au budésonide lors des études cliniques étaient : nausée, vomissement, douleur cervicale, douleur abdominale, hyperhidrose et céphalée. Dans la revue systématique Kafil 2017, aucune différence n'a été mise en évidence entre le budésonide et le placebo (qualité des données jugée faible à très faible, 5 études, 290 patients). De plus, dans cette revue systématique aucune différence n'a été mise en évidence entre le budésonide (14/30) et la mésalazine (17/25) en termes de nombre de patients ayant eu au moins un effet indésirable.

### 9.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance couvrant la période du 1<sup>er</sup> mai 2013 au 30 avril 2016 soit avant l'obtention de l'AMM dans la colite microscopique (mai 2017).

Sur la base du rapport d'évaluation de janvier 2017<sup>32</sup> du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) concernant les PSUR du budésonide (toutes spécialités, voie d'administration et indications confondues), deux signaux relatifs à la vision ont été identifiés : la vision floue et la chorioretinopathie séreuse centrale. Ils ont donné lieu à des modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour intégrer une mise en garde recommandant un examen ophtalmologique en cas de symptômes de troubles visuels afin de rechercher notamment une chorioretinopathie séreuse centrale.

Le rapport du PRAC précise que « la vision floue et la chorioretinopathie séreuse centrale sont considérées comme un effet de classe de l'ensemble des corticostéroïdes justifiant l'ajout de la même mise en garde et de ces effets indésirables dans l'information-produit de tous les corticoïdes ». La vision floue figurait déjà en tant qu'effet indésirable fréquent dans le RCP des gélules d'ENTOCORT, l'information a été renforcée par l'ajout d'une mise en garde spécifique.

### 9.3.3 Données issues du RCP

Selon le RCP d'ENTOCORT mis à jour le 07 juillet 2017, « les effets indésirables décrits avec ENTOCORT depuis sa mise sur le marché sont indiqués dans le tableau 2, ci-après :

**Tableau 2. Effets indésirables d'ENTOCORT (RCP)**

Classe de système organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
Affections endocriniennes	Fréquent	Effet de type cushing
	Très rare	Retard de croissance
Affections oculaires	<b>Fréquent</b>	<b>Vision floue</b>
	<b>Rare</b>	<b>Vision floue</b> (voir rubrique 4.4 du RCP) Cataracte, y compris cataracte sous-capsulaire
	Peu fréquent	Glaucome
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Dyspepsie
Affections du système immunitaire	Très rare	Réactions anaphylactiques

<sup>32</sup> Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché relatif aux spécialités à base de budésonide. Avis du PRAC/CMDh de janvier 2017.

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypokaliémie
Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquent	Crampes musculaires
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Tremblements, hyperactivité psychomotrice
Affections psychiatriques	Fréquent	Troubles du comportement tels que nervosité, insomnie, changements de l'humeur et dépression
	Peu fréquent	Anxiété
	Rare	Agression
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Troubles menstruels
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Réactions cutanées (urticaire, exanthème)
	Peu fréquent	Ecchymoses

Très fréquent  $\geq 1/10$ , fréquent  $\geq 1/100 < 1/10$ , peu fréquent  $\geq 1/1000 < 1/100$ , rare  $\geq 1/10000 < 1/1000$ , très rare  $< 1/10000$ , indéterminée.

Au cours des essais cliniques, la fréquence des effets indésirables cliniques de type corticoïde observés a été deux fois moindre avec ENTOCORT qu'avec la prednisolone à doses équipotentes.

Les effets indésirables typiques des corticoïdes systémiques (effet de type cushingoïde et retard de croissance) peuvent survenir. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose, de la durée du traitement, des prises concomitantes et précédentes de corticoïdes et de la sensibilité individuelle.

Cependant ces effets sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.

Cf. RCP pour les effets généraux des corticoïdes.

### 9.3.4 Données issues du Plan de Gestion des Risques (version 2.0 du 01 Mars 2017)

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité ;</li> <li>- Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP3A4 ;</li> <li>- Passage d'un glucocorticoïde à action systémique avec un effet systémique plus élevé ;</li> <li>- Effets liés à un glucocorticoïde d'action systémique ;</li> <li>- Augmentation du risque d'effets indésirables systémiques chez les patients avec une fonction hépatique altérée ;</li> <li>- Cas de varicelle ou de rougeole plus grave ;</li> <li>- Réponse diminuée de l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien au stress.</li> </ul>
<b>Risques potentiels identifiés</b>	Aucun
<b>Information manquante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets systémiques au long cours ;</li> <li>- Tolérance en cas de comorbidités courantes telles qu'une insuffisance hépatique ou rénale ;</li> <li>- Utilisation lors de la grossesse et de l'allaitement ;</li> <li>- Utilisation chez l'enfant ;</li> <li>- Utilisation chez la personne âgée.</li> </ul>

## 09.4 Résumé & discussion

Les données d'efficacité d'ENTOCORT (budésonide) dans le traitement d'induction de la colite microscopique (CM) reposent principalement sur 2 revues systématiques Cochrane de 2017 permettant d'apprécier sa quantité d'effet dans le traitement de la colite à collagène (CC) et de la colite lymphocytaire (CL), les 2 sous entités de la colite microscopique.

Elles ont inclus des études cliniques publiées (jusqu'en 2016) contrôlées, randomisées en double-aveugle versus placebo ou mésalazine (5-ASA, hors AMM) ayant évalué l'efficacité et la tolérance du budésonide dans ces 2 sous entités. Les données d'efficacité sont plus nombreuses dans la CC que dans la CL (7 études dans la CC et 2 dans la CL).

Le nombre de patients inclus dans ces études est relativement faible au maximum 51 patients dans les études ayant évalué l'efficacité dans la CC et 15 patients dans la CL. Les taux de réponse clinique (critère de jugement principal) obtenus sous traitement par budésonide ont été importants :

- de l'ordre de 80% versus 17% avec le placebo dans la CC,
- de l'ordre de 88% versus 38% avec le placebo dans la CL.

A noter que les taux de réponse histologique (critère de jugement secondaire) ont aussi été importants :

- de l'ordre de 70% versus 17% avec le placebo dans la CC,
- de l'ordre de 78% versus 33% avec le placebo dans la CL.

Ces résultats doivent être interprétés en prenant en compte le fait que les schémas posologiques évalués dans ces études sont différents de ceux de l'AMM française, que son efficacité suggérée en traitement d'entretien n'est actuellement pas validée par l'AMM, ce qui limite la transposabilité des résultats à la pratique Française. De plus, seul un abstract est disponible pour l'une des 2 études prises en compte dans la revue systématique relative à la CL. Par ailleurs, les auteurs de ces revues systématiques ont jugé que leur niveau de preuve était faible en raison de risque incertain de biais pour certaines études (imprécisions sur la méthode de randomisation et/ou de gestion de l'aveugle, pas de description des perdus de vue ou des arrêts, résultats incomplets, données éparses, effectifs faibles). Ce niveau de classification traduit le fait que leur confiance est limitée vis-à-vis de l'estimation et qu'ils considèrent que le véritable effet peut être substantiellement différent de l'effet estimé. De plus, les auteurs ont relevé qu'il n'y a aucune définition standardisée de la rémission clinique ou histologique. En l'absence de cette définition, il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité des traitements à induire ou maintenir une véritable rémission dans les études cliniques évaluées. Dans la CL en particulier, ils ont considéré que l'efficacité du budésonide devait être confirmée par de larges études contrôlées versus placebo.

La tolérance est apparue satisfaisante. Les effets indésirables liés à la corticothérapie sont rares et peu intenses du fait d'un faible passage systémique.

Au total, malgré les réserves méthodologiques importantes, le budésonide reste à ce jour le traitement le mieux évalué dans la colite microscopique, en particulier dans la colite à collagène. Son usage est bien établi et les recommandations en vigueur le placent comme le traitement de référence. En effet, selon la recommandation européenne<sup>9</sup>: « le budésonide est le seul médicament qui a fait preuve de son efficacité dans le traitement de la colite microscopique dans les essais randomisés contrôlés contre placebo. »

### **Discussion de l'impact de santé publique**

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et de leur faible niveau de preuve, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la spécialité ENTOCORT sur la morbi-mortalité et la qualité de vie. Compte tenu de son usage bien établi, ENTOCORT est susceptible d'apporter une réponse au besoin médical dans le traitement de la CM.

## **09.5 Programme d'études**

Pas d'étude clinique pertinente pour l'évaluation démarrée.

La pratique clinique et les recommandations actuelles considèrent que la prise en charge de ces 2 entités de colite microscopique est identique et indissociable. Le niveau de preuve des résultats d'efficacité est plus faible dans la colite lymphocytaire que dans la colite à collagène.

En premier lieu, il convient d'identifier et d'éradiquer des facteurs déclenchants (médicaments potentiellement en cause et tabac) et de tenter un traitement symptomatique non spécifique de la diarrhée (ralentisseur du transit).

En cas d'échec de ces mesures, le budésonide, seul médicament disposant d'une AMM dans la colite microscopique, peut être utilisé. La durée de traitement d'induction recommandée est de 8 semaines.

Dans les formes bénignes, d'autres traitements symptomatiques peuvent être envisagés bien que ne disposant pas d'une AMM spécifique (5 ASA, cholestyramine).

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>). Le RCP précise que « comme pour d'autres médicaments, l'administration de budésonide pendant la grossesse nécessite que les avantages pour la mère soient évalués par rapport aux risques pour le fœtus. Le budésonide est excrété dans le lait maternel. »

Une autre spécialité à base de budésonide (MIKICORT) a une AMM limitée au traitement de la colite collagène.

Selon les recommandations européennes de 2012<sup>9</sup>, en cas de rechute à l'arrêt du budésonide, celui-ci peut être utilisé à nouveau de manière intermittente ou à faible dose de manière continue.

En cas de réponse insuffisante au budésonide, les alternatives tels que la cholestyramine, les 5-ASA hors AMM (mésalazine et sulfasalazine hors AMM) ou le sous-salicylate de bismuth (hors AMM, disponible sous forme de préparation magistrale) peuvent être envisagés uniquement si les symptômes sont mineurs. En cas de colite microscopique réfractaire, des immunosuppresseurs (tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, le méthotrexate, les anti-TNF tous hors AMM), peuvent être envisagés bien que le niveau de preuve de leur efficacité soit faible. La chirurgie peut aussi être envisagée en dernier recours.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 011.1 Service Médical Rendu

► La colite microscopique incluant la colite à collagène et la colite lymphocytaire est définie par l'association d'une diarrhée chronique, d'un aspect endoscopique normal de la muqueuse à la coloscopie et d'une inflammation chronique de la muqueuse colique en histologie. Elle peut être invalidante et altérer la qualité de vie. Le pronostic global de cette maladie est bon. En effet, celle-ci régresse chez tous les patients<sup>7</sup> soit de manière spontanée soit avec un traitement adéquat.

► ENTOCORT entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du budésonide pour l'induction d'une rémission chez les patients atteints d'une colite microscopique active est important.

► Il s'agit d'un traitement d'induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active, après éradication d'un éventuel facteur déclenchant et échec d'un traitement non spécifique de la diarrhée.

► Une autre spécialité à base de budésonide (MIKICORT) a une AMM limitée au traitement de la colite collagène.

#### ► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité relativement faible et du nombre restreint de patients concernés dans la colite microscopique,
- des données cliniques suggérant une efficacité du budésonide mais l'absence d'impact démontré de manière robuste en termes d'amélioration clinique, histologique et de qualité de vie,
- de la réponse apportée au besoin médical au même titre que MIKICORT, autre spécialité ayant le même principe actif et la même modalité d'utilisation dans la CC et considérant son usage bien établi
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et l'organisation des soins,

la spécialité ENTOCORT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ENTOCORT est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

**Taux de remboursement proposé : 65 %**

### 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données de faible qualité méthodologique suggérant l'efficacité du budésonide (principe actif de la spécialité ENTOCORT) versus placebo en termes d'induction de la rémission clinique, particulièrement dans la colite lymphocytaire,
- l'absence de donnée comparative par rapport à MIKICORT (autre spécialité à base de budésonide ayant l'AMM dans la colite à collagène) et aux autres traitements

symptomatiques utilisés en pratique (lopéramide, 5 ASA, cholestyramine..., hors AMM),  
la Commission considère qu'ENTOCORT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la colite microscopique active (colite collagène et lymphocytaire).

### 011.3 Population cible

La population cible d'ENTOCORT correspond aux patients adultes ayant une diarrhée chronique liée à une colite microscopique.

Il existe peu de données robustes permettant d'estimer cette population. Elle peut être approchée par les données d'incidence dans la mesure où la durée du traitement par le budésônide est limitée à 8 semaines. Néanmoins, il s'agit d'une sous-estimation en l'absence de donnée française permettant d'estimer le pourcentage de patients en rechute ou échec qui seraient de nouveau éligibles au budésônide et permettraient d'approcher la prévalence de CM.

Dans une étude française<sup>33</sup>, l'incidence de la CM est de 7,9 nouveaux cas pour 100 000 habitants (avec 5,3 pour la CC et 2,6 pour la CL) soit 4 120 nouveaux patients par an atteints de CM et éligibles au traitement par ENTOCORT.

Ainsi, la population cible d'ENTOCORT dans cette indication est estimée à environ 4 100 patients.

#### Estimation

La population cible relevant d'un traitement par ENTOCORT dans le cadre de la CM peut être estimée à environ 4 100 patients.

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

#### Conditionnements :

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

---

<sup>33</sup> Fumery M, et al. Incidence, Clinical Presentation, and Associated Factors of Microscopic Colitis in Northern France: A Population-Based Study. Dig Dis Sci. 2017;62:1571-9.

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis  
19 octobre 2016

*budénoside*

**ENTOCORT 3 mg, microgranules gastrorésistants en gélules**

Flacon, boîte de 45 (CIP : 34009 341 477 1 5)

Flacon, boîte de 90 (CIP : 34009 341 478 8 3)

Laboratoire TILLOTTS PHARMA FRANCE SAS

Code ATC	A07EA06
Motif de l'examen	<b>Transfert d'exploitant</b>

Cette spécialité était exploitée par le laboratoire ASTRAZENECA.  
Elle sera désormais exploitée par le laboratoire TILLOTTS PHARMA FRANCE SAS.

Dont acte.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

### ENTOCORT 3 mg, microgranules gastro-résistants en gélule

Flacon de 45 gélules (CIP : 34009 341 477 1 5)

Flacon de 90 gélules (CIP : 34009 341 478 8 3)

Laboratoire ASTRAZENECA

DCI	budésonide micronisé
Code ATC (2015)	A07EA06 (corticoïdes à usage local)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<b>« - Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et / ou le côlon ascendant. - Traitement d'entretien de la maladie de Crohn (durée maximale de 9 mois) : en l'attente d'efficacité d'un traitement immunosuppresseur, substitution de la prednisolone chez les patients cortico-dépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/j de prednisolone ou équivalent. - Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : 31/07/1996  Rectificatif du 7 juillet 2011 : modification des rubriques « 4.5 Interactions », « 4.6 Grossesse et allaitement » et « 4.8 Effets indésirables » (cf. annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	A	Voies digestives et métabolisme
	A07	Anti diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux
	A07E	Anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux
	A07EA	Corticoïdes à usage local
	A07EA06	budésonide

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 4 mai 2010. Renouvellement conjoint aux spécialités RHINOCORT 64 µg/dose, PULMICORT TURBUHALER 100, 200 et 400 µg/dose et PULMICORT 0,5 et 1 mg/2 ml par effet de rappel de gamme (avis séparés).

Dans son dernier avis de renouvellement du 9 mars 2011, la Commission a considéré que le SMR de la spécialité ENTOCORT 3 mg restait important dans chacune de ses indications.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

- Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et / ou le côlon ascendant.
- Traitement d'entretien de la maladie de Crohn (durée maximale de 9 mois): en l'attente d'efficacité d'un traitement immunosuppresseur, substitution de la prednisolone chez les patients cortico-dépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/j de prednisolone ou équivalent.
- Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque.

### 03.2 Posologie

Réservé à l'adulte

Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau. Elles ne doivent être ni croquées, ni mâchées.

Dans tous les cas, l'arrêt du traitement doit se faire progressivement en diminuant les doses.

#### **Traitement d'attaque :**

La dose recommandée est de 3 gélules (soit 9 mg de budésonide), en une seule prise le matin, pendant 8 semaines.

La réponse thérapeutique optimale est généralement atteinte en 2 à 4 semaines.

#### **Traitement d'entretien chez les patients cortico-dépendants :**

La dose recommandée est de 2 gélules (soit 6 mg de budésonide), en une seule prise le matin. Au besoin, le traitement peut être poursuivi pour une durée maximale de 9 mois, avec réduction progressive de la posologie.

#### **Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque :**

La dose recommandée est de 2 gélules (soit 6 mg de budésonide), en une seule prise le matin.

Au besoin, le traitement peut être poursuivi pour une durée maximale de 9 mois, avec réduction progressive de la posologie.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- une méta-analyse<sup>1</sup> (Ford et al. 2011) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des corticoïdes dans la prise en charge de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique (RCH) pour le traitement de la poussée ou la prolongation de la rémission ;
- une revue systématique<sup>2</sup> (De Cassan et al. 2012) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des corticoïdes dits « de seconde génération » dans la prise en charge de la maladie de Crohn et de la RCH (lors d'une poussée et lors de la rémission) ;
- une méta-analyse<sup>3</sup> (Kuenzig et al. 2014) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du budésonide administré par voie orale pour la prolongation de la rémission chez des patients atteints de maladie de Crohn.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de pharmacovigilance (PBREER couvrant la période du 1<sup>er</sup> mai 2010 au 30 avril 2013). Ont également été présentées les données de tolérance issues des 3 méta-analyses citées précédemment<sup>1,2,3</sup>.

Au total, ces données ne modifient pas le profil de tolérance connu d'ENTOCORT.

► A noter que depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe) :

- Ajout de nouvelles interactions médicamenteuses (rubrique 4.5) avec l'acide acétylsalicylique et les AINS ;
- Ajout de la fréquence des différents effets indésirables (rubrique 4.8) ;
- Ajout de l'information qu'ENTOCORT peut être utilisé au cours de l'allaitement (rubrique 4.6).

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015), ENTOCORT a fait l'objet de 16 673 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la maladie de Crohn et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>4,5,6</sup>.

---

<sup>1</sup> Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease : systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106 :590-599.

<sup>2</sup> De Cassan C, Fiorino G et Danese S. Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: more effective and less side effects? *Dig Dis* 2012;30:368-375.

<sup>3</sup> Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 21;8:CD002913.

<sup>4</sup> Dignass A et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:28-62.

<sup>5</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Crohn's disease: Management in adults, children and young people. Guideline 152. Octobre 2012.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 9 mars 2011, la place d'ENTOCORT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 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 9 mars 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale qui évolue par poussées, alternant avec des phases de rémission. Elle se caractérise principalement par des crises de douleurs abdominales et de diarrhée, qui dans certains cas peuvent s'accompagner de manifestations non digestives (articulaires, cutanées, oculaires...). Certaines complications graves peuvent également survenir : sténose ou occlusion intestinale, abcès, péritonite, hémorragie digestive... 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ses indications est important.

► Cette spécialité est un médicament de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ENTOCORT reste important dans l'ensemble de ses indications.**

### 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 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.

---

<sup>6</sup> Mowat C, Cole A, Windsor A et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2011. doi:10.1136/gut.2010.224154.

ANNEXE : modifications du RCP depuis le dernier avis de renouvellement (rubriques : 4.5 « Interactions», 4.6 « Grossesse et allaitement » et 4.8 « Effets indésirables »).

ENTOCORT® 3 mg, microgranules gastro-résistants en gélules	
RCP en vigueur lors du dernier renouvellement d'inscription	Version en vigueur depuis le 7 juillet 2011
Rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	
<p>(...)</p> <p><b>+ Antihypertenseurs sauf bêta bloquants</b> Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes)</p> <p>(...)</p>	<p>(...)</p> <p><b>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)</b> <b>+ Acide acétylsalicylique</b> Majoration du risque hémorragique. Association déconseillée avec : des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (<math>\geq 1</math> g par prise ou <math>\geq 3</math> g par jour). (...)</p> <p><b>Associations à prendre en compte (voir rubrique 4.4)</b> <b>+ Acide acétylsalicylique</b> Majoration du risque hémorragique. Association déconseillée avec : des doses antalgiques d'acide acétylsalicylique (<math>\geq 500</math> mg par prise ou <math>&lt; 3</math> g par jour).</p> <p><b>+ Antihypertenseurs sauf bêta bloquants</b> Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes)</p> <p><b>+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens</b> Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale. (...)</p>
Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement	
<p>(...)</p> <p><b>Allaitement</b> Le passage dans le lait du budésonide n'a pas été étudié. Néanmoins, les autres corticoïdes sont excrétés dans le lait.</p> <p>Les données disponibles semblent montrer une bonne tolérance chez l'enfant ; cependant, le retentissement biologique ou clinique d'un traitement</p>	<p>(...)</p> <p><b>Allaitement</b> <del>Le passage dans le lait du budésonide n'a pas été étudié. Néanmoins, les autres corticoïdes sont excrétés dans le lait.</del></p> <p><del>Les données disponibles semblent montrer une bonne tolérance chez l'enfant ; cependant, le retentissement biologique ou clinique d'un traitement</del></p>

<p>maternel de longue durée n'est pas évalué à ce jour.</p> <p>En conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement bref. En cas de traitement chronique, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter.</p>	<p><del>maternel de longue durée n'est pas évalué à ce jour.</del></p> <p><del>En conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement bref. En cas de traitement chronique, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter.</del></p> <p>Aucun effet chez le nouveau-né ou l'enfant allaité n'est attendu puisque l'exposition systémique au budésonide de la femme allaitante est négligeable. ENTOCORT peut être utilisé au cours de l'allaitement.</p>
--	--

**Rubrique 4.8 Effets indésirables**

<p>Les effets indésirables typiques des glucocorticoïdes administrés par voie générale (type Cushing) sont possibles avec le budésonide.</p> <p>Les autres effets indésirables décrits au cours des essais cliniques avec le budésonide (par voie orale) et depuis sa mise sur le marché sont les suivants : dyspepsie, crampes musculaires, tremblements, palpitations, vision floue, réactions cutanées (éruptions, prurit), troubles menstruels, hypokaliémie et troubles du comportement tels que nervosité, insomnie et changements de l'humeur.</p>	<p><del>Les effets indésirables typiques des glucocorticoïdes administrés par voie générale (type Cushing) sont possibles avec le budésonide.</del></p> <p><del>Les autres effets indésirables décrits au cours des essais cliniques avec le budésonide (par voie orale) et depuis sa mise sur le marché sont les suivants : dyspepsie, crampes musculaires, tremblements, palpitations, vision floue, réactions cutanées (éruptions, prurit), troubles menstruels, hypokaliémie et troubles du comportement tels que nervosité, insomnie et changements de l'humeur.</del></p> <p><del>Au cours des essais cliniques, la fréquence des effets indésirables cliniques de type corticoïde observés a été deux fois moindre avec ENTOCORT® 3 mg, microgranules gastro-résistants en gélule comparativement au traitement par prednisolone à doses équipotentes. Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.</del></p> <table border="1" data-bbox="1099 1018 2024 1428"> <thead> <tr> <th>FREQUENCE</th> <th>SYSTEME ORGANE</th> <th>EFFET INDISERABLE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">Fréquent (1 à 10%)</td> <td>Troubles endocriniens</td> <td>Type Cushing</td> </tr> <tr> <td>Troubles du métabolisme et de la nutrition</td> <td>Hypokaliémie</td> </tr> <tr> <td>Troubles psychiatriques</td> <td>Troubles du comportement tels que nervosité, insomnie et changements de l'humeur</td> </tr> <tr> <td>Troubles oculaires</td> <td>Vision floue</td> </tr> <tr> <td>Troubles cardiaques</td> <td>Palpitations</td> </tr> <tr> <td>Troubles gastro-</td> <td>Dyspepsie</td> </tr> </tbody> </table>	FREQUENCE	SYSTEME ORGANE	EFFET INDISERABLE	Fréquent (1 à 10%)	Troubles endocriniens	Type Cushing	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Troubles psychiatriques	Troubles du comportement tels que nervosité, insomnie et changements de l'humeur	Troubles oculaires	Vision floue	Troubles cardiaques	Palpitations	Troubles gastro-	Dyspepsie
FREQUENCE	SYSTEME ORGANE	EFFET INDISERABLE															
Fréquent (1 à 10%)	Troubles endocriniens	Type Cushing															
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie															
	Troubles psychiatriques	Troubles du comportement tels que nervosité, insomnie et changements de l'humeur															
	Troubles oculaires	Vision floue															
	Troubles cardiaques	Palpitations															
	Troubles gastro-	Dyspepsie															

		intestinaux																	
		Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées (urticaire, exanthème)																
		Troubles musculosquelettiques	Crampes musculaires																
		Troubles des fonctions reproductives et du sein	Troubles menstruels																
	<b>Peu fréquents</b> (0,1 à 1%)	Troubles du système nerveux	Tremblements																
	<b>Très rares</b> (< 0 à 0,1%)	Troubles du système immunitaire	Réactions anaphylactiques																
<p>Au cours des essais cliniques, la fréquence des effets indésirables cliniques de type corticoïde observés a été deux fois moindre avec ENTOCORT® 3 mg, microgranules gastro-résistants en gélule comparativement au traitement par prednisolone à doses équipotentes. Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.</p> <p>Les effets indésirables typiques des glucocorticoïdes administrés par voie générale (type Cushing) ne sont pas à exclure avec ENTOCORT. Cependant ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.</p> <p>(...)</p> <p><u>Troubles neuropsychiques:</u> Fréquemment : euphorie, insomnie, excitation, rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques convulsions (rarement, par voie générale ou intrathécale) ; état dépressif à l'arrêt du traitement.</p> <p>(...)</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>intestinaux</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</td> <td>Réactions cutanées (urticaire, exanthème)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Troubles musculosquelettiques</td> <td>Crampes musculaires</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Troubles des fonctions reproductives et du sein</td> <td>Troubles menstruels</td> </tr> <tr> <td><b>Peu fréquents</b> (0,1 à 1%)</td> <td>Troubles du système nerveux</td> <td>Tremblements</td> </tr> <tr> <td><b>Très rares</b> (&lt; 0 à 0,1%)</td> <td>Troubles du système immunitaire</td> <td>Réactions anaphylactiques</td> </tr> </table> <p>Au cours des essais cliniques, la fréquence des effets indésirables cliniques de type corticoïde observés a été deux fois moindre avec ENTOCORT® <del>3 mg, microgranules gastro-résistants en gélule</del> comparativement au traitement par prednisolone à doses équipotentes. <del>Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.</del></p> <p>Les effets indésirables typiques des glucocorticoïdes administrés par voie générale (<del>type Cushing</del>) ne sont pas à exclure avec ENTOCORT. Cependant ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois :</p> <p>(...)</p> <p><u>Troubles neuropsychiques :</u> <del>Fréquemment :</del> Euphorie, insomnie, excitation, <del>rarement :</del> accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques convulsions (rarement, par voie générale ou intrathécale) ; état dépressif à l'arrêt du traitement.</p> <p>(...)</p>		intestinaux			Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées (urticaire, exanthème)		Troubles musculosquelettiques	Crampes musculaires		Troubles des fonctions reproductives et du sein	Troubles menstruels	<b>Peu fréquents</b> (0,1 à 1%)	Troubles du système nerveux	Tremblements	<b>Très rares</b> (< 0 à 0,1%)	Troubles du système immunitaire	Réactions anaphylactiques
	intestinaux																		
	Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées (urticaire, exanthème)																	
	Troubles musculosquelettiques	Crampes musculaires																	
	Troubles des fonctions reproductives et du sein	Troubles menstruels																	
<b>Peu fréquents</b> (0,1 à 1%)	Troubles du système nerveux	Tremblements																	
<b>Très rares</b> (< 0 à 0,1%)	Troubles du système immunitaire	Réactions anaphylactiques																	



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

9 mars 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 26 juin 2007 (JO du 28 octobre 2008)

**ENTOCORT 3 mg, microgranules gastro-résistants en gélule**

**Flacon de 45 gélules (CIP : 341 477-1)**

**Flacon de 90 gélules (CIP : 341 478-8)**

**Laboratoire ASTRAZENECA**

Budésonide micronisé

Liste I

Code ATC : A07EA06

Date de l'AMM : 31/07/1996 (procédure nationale)

Motif de la demande : renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

### Indications Thérapeutiques :

- Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et / ou le côlon ascendant.
- Traitement d'entretien de la maladie de Crohn (durée maximale de 9 mois) : en l'attente d'efficacité d'un traitement immunosuppresseur, substitution de la prednisolone chez les patients cortico-dépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/j de prednisolone ou équivalent.
- Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque.

### Posologie :

Cf RCP

### Données de prescriptions :

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### Réévaluation du Service Médical Rendu :

Depuis la précédente évaluation de la commission, aucune étude clinique n'a été fournie. Les données issues des rapports périodiques de pharmacovigilance<sup>1</sup> n'ont pas fait apparaître de nouveau signal concernant la tolérance de ce médicament. Il est à noter que les effets indésirables typiques des corticoïdes par voie générale sont possibles. Selon le RCP, ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois (biodisponibilité systémique de 9 à 20%).

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte<sup>2,3</sup>. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 24 octobre 2007.

La maladie de Crohn est une maladie invalidante qui altère la qualité de vie. Les poussées peuvent dans certains cas engager le pronostic vital.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et à la posologie de l'A.M.M.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

---

<sup>1</sup> Rapport de synthèse de pharmacovigilance couvrant la période du 17 mars 2004 au 30 avril 2009

<sup>2</sup> Lichtenstein GR et al., Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol. 2009; 104 ; 465-482.

<sup>3</sup> A. Dignass et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2010; 4: 28-62.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

24 octobre 2007

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 26 juin 2002 (JO du 1<sup>er</sup> juin 2003)

**ENTOCORT 3 mg, microgranules gastro-résistants en gélule**

**Flacon de 45 gélules (CIP : 341 477-1)**

**Flacon de 90 gélules (CIP : 341 478-8)**

**Laboratoire AstraZeneca**

Budésonide micronisé

Code ATC : A07EA01

Date de l'A.M.M. : 31/07/1996, rectificatif du 19/05/2005

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

Indications Thérapeutiques :

- Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et / ou le côlon ascendant.
- Traitement d'entretien de la maladie de Crohn (durée maximale de 9 mois) : en l'attente d'efficacité d'un traitement immunosuppresseur, substitution de la prednisolone chez les patients cortico-dépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/j de prednisolone ou équivalent.
- Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque.

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions :

Selon les données IMS (CMA août 2007), il a été observé 42 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec les indications, et référencées ci dessous<sup>1</sup>. Ces données ne sont pas

---

<sup>1</sup> Otley A and Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4.

susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

26 avril 2006

**ENTOCORT 3 mg, microgranules gastrorésistants en gélule**  
**Flacon de 45 gélules (CIP : 341 477-1)**

**Laboratoire ASTRAZENECA**

budésonide

liste I

Date de l'AMM : 31/07/1996

Motif de la demande :

- Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans deux nouvelles indications (EI)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

budésonide

### 1.2. Indications

- Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et / ou le côlon ascendant.
- **Traitement d'entretien de la maladie de Crohn (durée maximale de 9 mois) : en l'attente d'efficacité d'un traitement immunosuppresseur, substitution de la prednisolone chez les patients cortico-dépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/j de prednisolone ou équivalent.**
- **Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque.**

### 1.3. Posologie

Réservé à l'adulte

Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau. Elles ne doivent être ni croquées, ni mâchées.

Dans tous les cas, l'arrêt du traitement doit se faire progressivement en diminuant les doses.

#### Traitement d'attaque :

La dose recommandée est de 3 gélules (soit 9 mg de budésonide), en une seule prise le matin, pendant 8 semaines.

La réponse thérapeutique optimale est généralement atteinte en 2 à 4 semaines.

#### Traitement d'entretien chez les patients cortico-dépendants :

La dose recommandée est de 2 gélules (soit 6 mg de budésonide), en une seule prise le matin. Au besoin, le traitement peut être poursuivi pour une durée maximale de 9 mois, avec réduction progressive de la posologie.

#### Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque :

la dose recommandée est de 2 gélules (soit 6 mg de budésonide), en une seule prise le matin.

Au besoin, le traitement peut être poursuivi pour une durée maximale de 9 mois, avec réduction progressive de la posologie

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME  
A07 :ANTIDIARRHEIQUES, ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTI-INFECTIEUX  
INTESTINAUX  
A07E : ANTIINFLAMMATOIRES INTESTINAUX  
A07EA : CORTICOIDES A ACTION LOCALE  
A07EA06 : Budésonide

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun autre médicament de la même classe pharmacothérapeutique n'a ces indications.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Dérivés aminosalicylés :

SALAZOPYRINE (sulfasalazine)  
FIVASA, PENTASA, ROWASA (mésalazine)

- IMUREL (azathioprine) (IMUREL est indiqué dans les formes sévères de la maladie de Crohn, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit des fortes doses de corticoïdes.)

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

#### Etudes versus placebo :

1. Analyse poolée dans l'indication "Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque"(Analyse poolée 08-CR-S007<sup>1</sup>)

Il s'agit d'une analyse poolée regroupant 4 études randomisées, en double aveugle, réalisées entre avril 1991 et août 1998.

Ces études comparent le budésonide 6mg/j, au budésonide 3mg/j et au placebo.

Trois cent quatre vingt patients ont été randomisés pour recevoir le traitement d'entretien pendant une durée de 52 semaines :

- Groupe budésonide 6mg : 145 patients
- Groupe budésonide 3mg : 90 patients
- Groupe placebo : 145 patients

<sup>1</sup> William J. Sandborn, Robert Löfberg, Brian G. Feagan, Stephen B. Hanauer et al. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Am J Gastroenterol 2005;100:1780-1787.

Tous les patients présentaient :

- une maladie de Crohn touchant l'iléon et/ ou le colon droit.
- une poussée d'intensité légère à modérée (CDAI\* <450 avant traitement) préalablement mise en rémission (score CDAI <150 ) par un traitement d'attaque comportant du budésonide, de la prednisolone ou du placebo.

Le critère principal était défini par le délai médian de récurrence.

La récurrence était définie par un score CDAI >150 avec une augmentation d'au moins 60 points par rapport au score de départ ou par sortie d'essai pour aggravation de la maladie.

*\* score CDAI : Crohn's Disease Activity Index.*

*Il évalue 8 variables cliniques et biologiques: nombre de selles, douleur abdominale, bien être, présence de complications, utilisation d'antidiarrhéique, présence d'une masse abdominale, poids et valeur de l'hématocrite.*

*Un score <150 : rémission clinique*

*150-220 : poussée de forme légère*

*200-450 : poussée de forme modérée*

*>450 : poussée de forme sévère.*

## **Résultats :**

### **Remarque :**

La posologie recommandée par l'AMM étant de 6mg/j de budésonide, les données du groupe sous 3mg/j de budésonide n'ont pas été prises en compte.

### **Caractéristiques des patients**

Variables	Budésonide 6mg/j	placebo
Effectif	145	145
Age moyen (ans)	35	36
Sexe ratio (H/F)	59/86	60/85
Score CDAI	101	104
Ancienneté de la maladie (année)	6.2	6.6

### **Résultats**

	Budésonide 6mg/j	placebo	p
Délai médian avant récurrence (jours) (critère principal)	268	154	0.0024

### **Critères secondaires :**

le pourcentage de récurrences a été significativement inférieur dans le groupe budésonide 6 mg comparé au placebo:

- 25 % de récurrence vs 51 % (p<0.001) à 3 mois
- 37 % vs 50 % (p<0.05) à 6 mois.

L'étude n'a pas montré de différence significative sur ce critère au delà de 6 mois.

Le CDAI moyen est significativement inférieur dans le groupe budésonide 6 mg/j comparé au placebo, à 3 mois (p<0.01), à 6 mois (p<0.05), à 9 mois (p<0.05) et à 12 mois (p<0.05).

2. Etude pivot réalisée dans l'indication « Traitement d'entretien de la maladie de Crohn chez les patients cortico-dépendants » (Etude 08-CR-3038<sup>2</sup>)

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité du budésone 6 mg/j au placebo, en substitution de la prednisolone chez les patients atteints de maladie de Crohn cortico-dépendante localisée à l'iléon et/ou au colon droit.

Les 120 patients recevaient 10 à 30 mg/j de prednisolone durant les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude.

Après randomisation, la prednisolone était diminuée progressivement (à raison de 5 mg/semaine jusqu'à 20 mg, suivie d'une décroissance de 2.5 mg / semaine jusqu'à 0 mg) durant une période de 4 à 10 semaines en fonction de la dose de prednisolone à l'inclusion. Le critère principal était défini par le pourcentage de récurrences après 1 semaine et 13 semaines d'arrêt de la prednisolone.

La récurrence était définie par un score CDAI >200 avec une augmentation d'au moins 60 points par rapport au score de départ ou par sortie d'essai pour aggravation de la maladie.

**Résultats :**

Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Budésone 6 mg/j (n = 59)	Placebo (n=58)
Sexe (H/F)	47/53	34/66
Age moyen (années)	35	32
CDAI	103	109
Ancienneté de la maladie (nombre moyen d'années)	8,9	8,1
Localisation (iléon/colon)(n)	97/3	100 /0
Traitement en cours par 5 ASA (% / dose moyenne en g/j)	49/2,8	48/2,7
Traitement en cours par azathioprine (% / dose moyenne en mg/j)	15/139	8/115
Traitement par prednisolone (dose initiale en mg)	16,5	15,7

Résultats

	Budésone 6 mg/j	Placebo	p
<u>Taux de récurrences (%)</u>			
• 1 semaine après arrêt de la prednisolone	17 %	41%	0,004
• 13 semaines après arrêt de la prednisolone	32 %	65%	< 0,001
Délai médian avant récurrences (jours)	> 160	75	< 0,001

<sup>2</sup> A. Cortot, J-F Colombel, P. Rutgeerts, K. Lauritsen et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. Gut 2001; 48; 186-190

La dose de prednisolone à l'inclusion, la présence d'un antécédent de résection intestinale ou un traitement par 5 ASA ou azathioprine n'ont pas influencé le délai avant survenue d'une récurrence.

### 3. Etude BU-008-CR-005<sup>3</sup>:

Cette étude randomisée, double aveugle, a évalué l'efficacité d'une dose flexible comparée à une dose fixe de budésonide dans la prévention et la prise en charge des rechutes de la maladie de Crohn.

Cent quarante trois patients ont été randomisés pour recevoir le traitement pendant une durée de 12 mois.

Ces patients présentaient une maladie de Crohn iléo-colique droite en rémission et recevaient soit une dose fixe de 6 mg de budésonide, soit une dose de budésonide variant entre 3, 6 et 9 mg selon l'activité de la maladie de Crohn, pendant une durée de 1 an.

Le critère principal était défini par le pourcentage d'échec au traitement.

L'échec était défini par la présence de symptômes modérés à sévères à une dose de « niveau 3 » (9 mg de budésonide à dose flexible et 6mg à dose fixe) après 8 semaines de traitement ou un score CDAI >200 après 12 semaines de traitement.

#### Résultats :

Il n'a pas été montré de différence significative entre les deux groupes.

#### Etudes versus comparateur actif :

##### 1. Etude budésonide versus mésalazine<sup>4</sup>

Cette étude avait pour but de comparer l'efficacité du budésonide (6mg/j) à celle de la mésalazine (1g x3 /j) dans le maintien de la rémission et l'amélioration de la qualité de vie des patients cortico-dépendants.

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, en simple aveugle (investigateur).

Les patients inclus devaient présenter une maladie de Crohn en rémission (score de CDAI<150), corticodépendante (la corticodépendance était définie par la récurrence clinique après l'arrêt de la corticothérapie, survenue au moins à deux reprises l'année précédant l'essai).

Tous les patients devaient avoir reçu de la prednisolone durant au moins 4 mois avant l'étude. La décroissance devait être réalisée par palier de 5 mg jusqu'à obtenir la dose minimale efficace.

Les patients traités par azathioprine, mais ayant arrêté ce médicament pour intolérance ou effets secondaires au moins 3 mois avant l'étude, pouvaient néanmoins être inclus.

A la randomisation, les patients du groupe budésonide devaient arrêter la prednisolone. Les patients du groupe mésalazine devaient poursuivre la décroissance de la prednisolone par palier de 5mg. La prednisolone devait être arrêtée dans les 3 semaines suivant l'inclusion.

Le critère principal était le pourcentage de récurrence après un an de traitement. La récurrence était définie comme un score CDAI>150 ou l'augmentation de plus de 100 points par rapport à la valeur basale.

---

<sup>3</sup> J.R.B. Green, A.J. Lobo, M. Gjafer, S. Travis et al. Maintenance of Crohn's disease over 12 months: fixed versus flexible dosing regimen using budesonide controlled ileal release capsules. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1331-1341.

<sup>4</sup> Gerassimos J. Mantzaris, Kalliopi Petraki, Michael Sfakianakis, Emmanuel Archavlis et al. Budesonide versus mesalamine for maintaining remission in patients refusing other immunomodulators for steroid-dependent Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:122-128.

## **Résultats :**

### Caractéristiques des patients

<b>Paramètres</b>	<b>Budésouide 6 mg/j (n=29)</b>	<b>mésalazine 3g/j (n=28)</b>
Sex ratio (H/F)	13/16	12/16
Age moyen (ans)	34.1	31.8
Score moyen du CDAI à l'inclusion	139 ± 5,1	138 ± 5,0
Ancienneté de la maladie (nombre moyen d'années)	3,5 ± 1.0	3,2 ± 0.8
Temps moyen en rémission (semaines)	6,14	5,91
Rémission obtenue par <ul style="list-style-type: none"><li>• stéroïdes (%)</li><li>• stéroïdes+Azathioprine (%)</li></ul>	59 41	57 43
Temps moyen sous stéroïdes (semaines)	13,7±1,2	13,5±1,6
Dose moyenne de stéroïdes à l'entrée (mg)	8,62 (5-15)	7,95 (5-12,5)
Localisation de l'atteinte (%) Iléo colique Colique	90 10	82 18

Cinquante sept patients ont été inclus dans l'étude : 29 dans le groupe budésouide et 28 dans le groupe mésalazine. Vingt trois patients ont arrêté le traitement pour échec thérapeutique dans le groupe mésalazine versus 16 dans le groupe budésouide.

Le pourcentage de récurrence à 1 an dans le groupe budésouide a été significativement inférieur à celui du groupe mésalazine (55 % vs 82 %, IC<sub>95</sub>[12.4%-41%], p=0.045).

Le temps en rémission dans le groupe budésouide a été significativement supérieur à celui du groupe mésalazine (241 ± 114 jours vs 147 ± 117 jours, IC<sub>95</sub>[32.7-155.3] p=0.003).

### 2. Etude 08-CR-3039<sup>5</sup>

Il s'agit d'une étude ouverte, randomisée ayant comparé les effets de la prednisolone et du budésouide sur la densité minérale osseuse chez des patients atteints de la maladie de Crohn touchant l'iléon et/ou le colon droit, corticodépendants ou non.

Du fait du critère d'évaluation retenu, cette étude n'est pas prise en compte dans le cadre de cette évaluation.

### 3.2. Effets indésirables

<sup>5</sup> Erik J. Schoon, Simona Bollani, Peter R. Mills, Eran Israeli et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesouide and prednisolone in Crohn's disease. Clin Gastroenterol hepatol 2005;3:113-121.

### Analyse poolée 08-CR-S007<sup>6</sup>:

A chaque visite, les effets cortico-induits étaient évalués chez chaque patient : ecchymose, acné, faciès lunaire, hirsutisme, syndrome de Cushing, dépression...

La majorité des effets indésirables rapportés ont été d'intensité moyenne ou modérée.

L'incidence globale des effets cortico-induits a été légèrement supérieure dans le groupe budésonide par rapport à celle du groupe placebo, cependant, seuls l'acné et le faciès lunaire ont été rapportés comme significativement plus fréquents ( $p < 0.05$ ).

### Etude 08-CR-3038<sup>7</sup>:

Cette étude avait pour objectif secondaire d'évaluer la tolérance du budésonide par la mesure des effets indésirables liée à la prise de glucocorticostéroïdes et le retentissement sur la fonction corticotrope. Tous les effets indésirables étaient rapportés et évalués à chaque visite.

Le nombre d'effets indésirables cortico-induits s'est progressivement réduit durant l'étude dans les deux groupes (placebo ou budésonide) par rapport à celui du début de l'étude (prednisolone).

## **3.3. Conclusion**

### Etudes versus placebo :

L'analyse poolée 08-CR-S007<sup>6</sup>, a montré une différence significative en faveur du groupe budésonide sur le délai de récurrence. En revanche sur le taux de récurrence, il n'a pas été montré de différence significative au delà de 6 mois de traitement.

L'étude 08-CR-3038<sup>7</sup> a montré une différence significative en faveur du groupe budésonide sur le taux de récurrence.

### Etudes versus comparateur actif :

L'étude budésonide versus mésalazine<sup>8</sup> a montré une différence significative entre les 2 groupes traités en termes de temps de rémission et de pourcentage de récurrence à 1 an.

## **4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications. La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), récurrente et évoluant par poussées. Elle est invalidante et altère la qualité de vie.

<sup>6</sup> William J. Sandborn, Robert Löfberg, Brian G. Feagan, Stephen B. Hanauer et al. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Am J Gastroenterol 2005;100:1780-1787.

<sup>7</sup> A. Cortot, J-F Colombel, P. Rutgeerts, K. Lauritsen et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. Gut 2001; 48; 186-190

<sup>8</sup> Gerassimos J. Mantzaris, Kalliopi Petraki, Michael Sfakianakis, Emmanuel Archavlis et al. Budesonide versus mesalamine for maintaining remission in patients refusing other immunomodulators for steroid-dependent Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:122-128.

Dans l'indication :

- **Traitement d'entretien de la maladie de Crohn (durée maximale de 9 mois) : en l'attente d'efficacité d'un traitement immunosuppresseur, substitution de la prednisolone chez les patients cortico-dépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/j de prednisolone ou équivalent.**

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Le fardeau de santé publique représenté par la maladie de Crohn est modéré. Celui correspondant à la population définie par l'indication (traitement d'entretien chez les patients cortico-dépendants et ayant une forme iléo-colique de la maladie), est faible.

Disposer d'un traitement d'entretien efficace dans la maladie de Crohn constitue un besoin de santé publique auquel ENTOCORT devrait apporter une réponse partielle.

Au vu des données disponibles, un éventuel impact peut être attendu de la part d'ENTOCORT sur la qualité de vie ou sur la morbidité, mais cet impact ne peut être quantifié.

Compte tenu de la possible réponse apportée au besoin de santé publique, il est attendu un intérêt de santé publique pour ENTOCORT. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Dans l'indication :

- **Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque.**

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Le fardeau de santé publique représenté par la maladie de Crohn est modéré.

Celui correspondant à la population définie par l'indication (prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque chez les patients ayant une forme légère à modérée de la maladie, et de localisation iléo-colique), est faible.

Disposer d'un traitement d'entretien efficace dans la maladie de Crohn constitue un besoin de santé publique auquel ENTOCORT devrait apporter une réponse partielle.

Au vu des données disponibles, un éventuel impact peut être attendu de la part d'ENTOCORT sur la qualité de vie ou sur la morbidité, mais cet impact ne peut être quantifié.

Compte tenu de la possible réponse apportée au besoin de santé publique, il est attendu un intérêt de santé publique pour ENTOCORT. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Pour les deux nouvelles indications, cette spécialité apporte une ASMR mineure de niveau IV dans la prise en charge de la maladie de Crohn de l'iléon et/ou du côlon ascendant.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le premier objectif lors de la prise en charge de la maladie de Crohn, lorsqu'elle est symptomatique, est de contrôler les symptômes (traitement d'attaque). Le deuxième objectif est de maintenir la rémission en diminuant le risque de récurrence (traitement d'entretien).

Le traitement médicamenteux à visée symptomatique fait principalement appel aux aminosalicylés, aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, selon des critères de choix et des modalités de prescription dépendant notamment de la sévérité et de la topographie de l'atteinte intestinale.

Dans le cadre du traitement d'entretien et afin de réduire le risque de survenue de complications, la prévention des rechutes est un objectif important de la gestion de la maladie.

Dans le traitement de prolongement de la rémission de la MC d'intensité légère à modérée, chez des malades n'étant pas corticodépendants et ayant une atteinte de l'iléon et/ou du côlon ascendant, seuls le 5-ASA et le budésonide ont une AMM.

Dans le traitement d'entretien de la MC chez des malades corticodépendants ( $\leq 30$  mg/j d'équivalent prednisone), ayant une atteinte de l'iléon et/ou du côlon ascendant, le budésonide est le traitement ayant le profil efficacité/tolérance le plus satisfaisant en attendant l'efficacité du traitement de référence qui est l'azathioprine. Il n'y a aujourd'hui aucune alternative à cette stratégie, en dehors de la poursuite des corticoïdes à effet systémique jusqu'à l'obtention de l'efficacité de l'azathioprine. Les immunomodulateurs ne sont indiqués aujourd'hui qu'en cas d'échec des immunosuppresseurs.

### 4.4. Population cible

Selon le GTNDO (2003)<sup>9</sup>, l'incidence de la Maladie de Crohn est de 5.7 pour 100 000 par an et la maladie toucherait environ 60 000 personnes en France (80 à 100 000 dans 10 ans).

Par ailleurs, le registre EPIMAD<sup>10</sup> précise que la topographie des lésions intestinales montre une prédominance des formes iléo-coliques qui représentent 66% des localisations (65% selon expert).

Sur une base de 60 000 patients, le nombre de patients ayant une forme iléo-colique de la maladie de Crohn peut être estimé à 39 600.

Selon les experts, parmi les formes iléo-coliques, les formes sévères représenteraient 25 % des cas.

En considérant que le traitement d'entretien de la maladie de Crohn en l'attente d'efficacité d'un traitement immunosuppresseur est réservé aux formes sévères, leur nombre peut être estimé à 9 900 dont environ 3 300 patients seraient cortico-dépendants (les formes cortico-dépendantes représenteraient 1/3 des patients traités par corticoïdes pendant une période d'un an).

---

<sup>9</sup> DGS/GTND Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin 13 juin 2003

<sup>10</sup> Registre EPIMAD. Evolution de l'incidence de la Maladie de Crohn et de la Rectocolite Hémorragique (1988-1990) dans le nord de la France. résultats non publiés.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et à la posologie de l'AMM, dans les deux nouvelles indications.

##### 4.5.1. Conditionnement :

Le conditionnement est adapté au traitement d'attaque. Il n'est pas adapté dans les autres situations.

##### 4.5.2. Taux de remboursement : 65%

AVIS DE LA COMMISSION

4 septembre 2002

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 3 ans par arrêté 22 juin 1999 (JO du 22 juin 1999)

**ENTOCORT, 3 mg microgranules gastrorésistants en gélule**  
**Boîtes de 45**

**Laboratoires ASTRA ZENECA**

budésonide

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : AMM : 31 juillet 1996 – Rectificatif : 17 juillet 1997 – 12 novembre 1999 – 9 mai 2001-

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

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

budesonide

### 1.2. Indication thérapeutique

Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant.

### 1.3. Posologie

Réservé à l'adulte : 3 gélules (soit 9 mg de budésouide) en une seule prise le matin, pendant 8 semaines.

La réponse thérapeutique optimale est généralement atteinte en 2 à 4 semaines.

Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau.  
Elles ne doivent être ni croquées, ni mâchées.

L'arrêt du traitement doit se faire progressivement en diminuant les doses.

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

### Avis de la Commission du 21 mai 1997

#### Amélioration du service médical rendu

Par rapport aux autres corticoïdes administrés par voie orale, ENTOCORT présente :

- . une efficacité comparable ou légèrement inférieure
- . une meilleure tolérance potentielle.

En conséquence, cette spécialité représente une amélioration du service médical rendu modeste (niveau III) par rapport aux autres corticoïdes.

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

### Avis de la Commission du 20 janvier 1999

#### Amélioration du service médical rendu

Par rapport aux autres corticoïdes administrés par voie orale, ENTOCORT présente :

- . une efficacité légèrement inférieure
- . une meilleure tolérance sur l'axe hypothalamo-hypophysaire .

En conséquence, cette spécialité représente une amélioration du service médical rendu modeste (niveau III) par rapport aux autres corticoïdes.

ENTOCORT présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) en terme d'efficacité versus mésalazine voie orale.

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

### **3. MÉDICAMENTS COMPARABLES**

#### **3.1. Classement ATC**

A : Voies digestives et métaboliques

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

E : Anti-inflammatoires intestinaux

A : Corticoïdes

06 : budésonide

#### **3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

##### 3.2.1 Médicaments de comparaison

*Voie orale*

SOLUPRED 20 mg, comprimé effervescent et ses génériques

prednisolone (HYDROCORTANCYL) 5 mg, comprimé sécable (B/30)

prednisolone (SOLUPRED) 5 mg, comprimé (B/30)

prednisolone (SOLUPRED) 5 mg, comprimé effervescent orodispersible (B/30)

prednisolone (SOLUPRED) 20 mg, comprimé effervescent (B/20)

prednisolone (SOLUPRED) 20 mg, comprimé effervescent orodispersible (B/20)

prednisolone (SOLUPRED) 1 mg/ml solution buvable (1 flacon 50 ml)

bethaméthasone (BETNESOL) 0,5 mg, comprimé effervescent (B/30)

bethaméthasone (CELESTENE) 0,5 mg, comprimé (B/30)

bethaméthasone (CELESTENE) 2 mg, comprimé orodispersible sécable (B/20)

bethaméthasone (CELESTENE) 0,05 % solution buvable (1 flacon de 30 ml)

cortisone (CORTISONE ROUSSEL) 5 mg, comprimé (B/20)

cortisone (CORTANCYL) 1 mg, comprimé (B/30)

cortisone (CORTANCYL) 5 mg, comprimé sécable (B/30)

cortisone (CORTANCYL) 20 mg, comprimé sécable (B/20)

dexaméthasone (DECADRON) 0,5 mg, comprimé sécable (B/40)

dexaméthasone (DECTANCYL) 0,5 mg, comprimé sécable (B/30)

methylprednisolone (MEDROL) 4 mg, comprimé sécable (B/30)  
methylprednisolone (MEDROL) 16 mg, comprimé sécable (B/20)  
methylprednisolone (MEDROL) 32 mg, comprimé sécable (B/20)

#### *Voie rectale*

bétaméthasone (BETNESOL) solution rectale (boîte unitaire)  
hydrocortisone (COLOFOAM) mousse rectale (flacon pressurisé de 14 doses)  
hydrocortisone (PROCTOCORT) mousse rectale (flacon pressurisé de 20 doses)

### 3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

prednisolone (SOLUPRED) 20 mg, comprimé effervescent

Les plus économiques en coût de traitement

PREDNISOLONE BAYER 20 mg, comprimé effervescent sécable (B/20)  
PREDNISOLONE EG 20 mg, comprimé effervescent sécable (B/20)

Le dernier inscrit

PREDNISOLONE BAYER 20 mg, comprimé effervescent sécable (JO du 15/12/01)

### **3.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement d'attaque de la maladie de Crohn, notamment la mésalazine et la sulfasalazine par voie orale.

## **4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS**

Aucune donnée nouvelle susceptible de modifier l'avis de la Commission.

## **5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT**

Selon le panel IMS DOREMA (été 2001) ENTOCORT est principalement prescrit dans la maladie de Crohn (94,7 %).

La répartition des prescripteurs est la suivante :

- généralistes (50,7 %)
- gastro-entérologues (44 %).

## **6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **6.1. Réévaluation du service médical rendu**

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite des complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau service médical rendu pour cette spécialité est important.

### **6.2. Place dans la stratégie thérapeutique**

ENTOCORT est une spécialité à base d'un corticoïde oral qui peut être utilisée en traitement de première intention dans les poussées légères à modérées de la maladie de Crohn affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant.

Cette localisation représente environ 60 % des cas d'atteinte de la maladie de Crohn.

ENTOCORT est inefficace et ne doit pas être prescrit dans les atteintes rectales ou ano-perianales.

Dans cette pathologie grave où il existe peu d'alternatives thérapeutiques, la mise à disposition d'ENTOCORT permet d'élargir le choix thérapeutique qui se détermine en fonction du degré de sévérité et de la localisation de l'affection et de la tolérance à long terme des traitements.

Les autres corticoïdes restent le traitement de première intention des poussées sévères et des localisations diffuses de la maladie de Crohn.

### **6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence**

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

#### **6.3.1 Conditionnement**

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescriptions.

#### **6.3.2 Taux de remboursement : 65 %**

AVIS DE LA COMMISSION

20 janvier 1999

Nouvel examen de la spécialité

**ENTOCORT 3 mg, microgranules gastrorésistants en gélule  
(B/45)**

**Lab. ASTRA FRANCE**

Après examen des éléments récemment versés par le laboratoire, la Commission émet l'avis ci-après .

AVIS DE LA COMMISSION

20 janvier 1999

**ENTOCORT 3 mg, microgranules gastrorésistants en gélule  
(B/45)**

**Lab. ASTRA FRANCE**

budésonide

Liste I

Date de l'AMM : 31 Juillet 1996 et modificatif du 17 juillet 1997

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

## I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

### Principe actif

budésonide.

### Originalité

Ce principe actif est déjà commercialisé sous forme de poudre pour inhalation dans le traitement de l'asthme.

### Propriétés pharmacodynamiques

Le budésonide est un glucocorticoïde exerçant une action anti-inflammatoire.

### Propriétés pharmacocinétiques

La majeure partie du budésonide est absorbée au niveau de l'iléon et du colon ascendant: environ un tiers du budésonide est absorbé avant l'iléon, un autre tiers dans l'iléon terminal et le dernier tiers dans le colon ascendant.

Il s'agit d'un corticoïde oral ayant un important métabolisme présystémique, expliquant la faible biodisponibilité de 10 à 20 % qui potentiellement est un facteur de meilleure tolérance.

### Indications thérapeutiques

Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et/ou le colon ascendant.

### Posologie

Réservé à l'adulte :

3 gélules (soit 9 mg de budésonide) en une seule prise le matin, pendant 8 semaines.

Les gélules doivent être prises avant le petit déjeuner.

L'arrêt du traitement doit se faire progressivement en diminuant les doses.

## II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC

A	:	Voies digestives et métaboliques
07	:	Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux
E	:	anti-inflammatoires intestinaux
A	:	Corticoïde
06	:	budésonide

## Classement dans la nomenclature ACP

A	:	Appareil digestif et métabolisme	
AG	:	Gastroentérologie	
C5	:	Entérocolites inflammatoires	
P2	:	Hormones - Glucocorticoïdes	- P1 : Antiinflammatoires d'action lente
P2-1	:	Voie orale	

### Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre de classements effectués ci-dessus

Il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement d'attaque de la maladie de Crohn : les glucocorticoïdes administrés par voies orale et locale, la mésalazine et la sulfasalazine par voie orale.

### Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Glucocorticoïdes administrés par voie orale et indiqués dans le traitement d'attaque de la maladie de Crohn :

BETNESOL, comprimé  
CELESTENE oral : comprimé 0,5 mg - 2 mg et solution buvable  
CORTANCYL 1 mg, 5 mg et 20 mg, comprimé sécable  
DECADRON, comprimé quadrisécable  
DECTANCYL, comprimé sécable  
HYDROCORTANCYL, comprimé sécable  
MEDROL 4 et 16 mg, comprimé sécable  
SOLUPRED 5 et 20 mg, comprimé soluble effervescent et solution buvable

### Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article R163-8 du Code de la Sécurité Sociale, et notamment :

- . le premier en nombre de journées de traitement :  
SOLUPRED 20 mg, comprimé soluble effervescent
- . le plus économique en coût de traitement médicamenteux :  
HYDROCORTANCYL, comprimé sécable
- . le dernier produit inscrit :  
CORTANCYL 20 mg, comprimé sécable

Sources : - Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques 1997  
- Journal officiel

### III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Une étude comparative versus placebo a montré l'efficacité d'ENTOCORT 3 mg, à la dose de 9 mg par jour.

- Deux autres essais comparatifs ont été réalisés versus prednisolone (SOLUPRED 20 mg) à la dose de 40 mg par jour en une prise.

Ces deux études ont montré que la spécialité ENTOCORT, à la dose de 9 mg par jour en une prise, chez des patients ayant une maladie de Crohn en poussée localisée à l'iléon et/ou au colon ascendant, a une efficacité légèrement inférieure en terme de score CDAI (Crohn Disease Activity Index) et en terme de taux de rémission à 4 semaines et comparable en terme de taux de rémission à 8 semaines à celle de la prednisolone 40 mg par jour en une prise.

En ce qui concerne la tolérance, du fait de sa faible biodisponibilité, ENTOCORT a un retentissement plus limité que les glucocorticoïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire .

Globalement ENTOCORT, à la dose de 9 mg en une prise, est un traitement efficace et bien toléré de la poussée de la maladie de Crohn localisée à l'iléon et/ou au colon ascendant d'intensité légère à modérée.

Une étude, récemment publiée dans le New England Journal of Medicine a comparé ENTOCORT (9 mg/jour) à la mésalazine voie orale (4 g/jour) sur une durée de 16 semaines chez 182 patients atteints de maladie de Crohn légère à modérée (Crohn Disease Activity Index compris entre 200 et 400) . Le critère principal d'efficacité est la rémission définie par le score CDAI (Crohn Disease Activity Index) inférieur ou égal à 150 .

Les taux de rémission à 16 semaines sont respectivement de 62 % dans le groupe budésonide et de 36 % dans le groupe mésalazine. L'efficacité d'ENTOCORT est supérieure à celle de la mésalazine. Cette meilleure efficacité apparaît dès la deuxième semaine d'évolution et se poursuit sur les 16 semaines de l'étude.

Les effets indésirables graves sont plus fréquents dans le groupe mésalazine .

Globalement, ENTOCORT est un corticoïde qui, aux doses proposées dans la maladie de Crohn, est bien toléré et possède une efficacité supérieure à celle de la mésalazine .

#### Service médical rendu

La maladie de Crohn est une maladie grave, chronique et invalidante.

L'efficacité d'ENTOCORT est démontrée dans les formes légères à modérées affectant l'iléon et/ou le colon ascendant (formes qui représentent environ 60 % de l'ensemble des maladies de Crohn) et sa tolérance est satisfaisante.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques. Le recours à la corticothérapie est fréquemment nécessaire.

La place de la spécialité ENTOCORT dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du traitement de la maladie de Crohn est importante pour ses formes légères à modérées affectant l'iléon et le colon ascendant.

## **Amélioration du service médical rendu**

Par rapport aux autres corticoïdes administrés par voie orale, ENTOCORT présente

- . une efficacité légèrement inférieure
- . une meilleure tolérance sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

En conséquence, cette spécialité représente une amélioration du service médical rendu modeste (niveau III) par rapport aux autres corticoïdes.

ENTOCORT présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) en terme d'efficacité versus mésalazine voie orale.

## **Stratégie thérapeutique**

ENTOCORT est une spécialité à base d'un corticoïde oral qui peut être utilisée en traitement de première intention dans les poussées légères à modérées de la maladie de Crohn affectant l'iléon et/ou le colon ascendant.

Cette localisation représente environ 60 % des cas d'atteinte de la maladie de Crohn .

ENTOCORT est inefficace et ne doit pas être prescrit dans les atteintes rectales ou ano-périanales.

Dans cette pathologie grave où il existe peu d'alternatives thérapeutiques, la mise à disposition d'ENTOCORT permet d'élargir le choix thérapeutique qui se détermine en fonction du degré de sévérité et de la localisation de l'affection et de la tolérance à long terme des traitements .

Les autres corticoïdes restent le traitement de première intention des poussées sévères et des localisations diffuses de la maladie de Crohn.

### *Population cible :*

Les données épidémiologiques conduisent à une estimation de la prévalence de la maladie de Crohn en France comprise entre 50 et 60 000 patients. Les formes affectant l'iléon et/ou le colon ascendant représenteraient environ 60% des cas et les experts s'accordent sur un taux de 60% pour les formes légères à modérées. Ces chiffres conduisent à une population cible pour ENTOCORT de 20 à 22 000 patients, ce qui, sur la base de 1,5 poussées en moyenne par an, représente 30 à 33 000 poussées par an.

## **Recommandations de la Commission de la Transparence :**

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

## **Conditionnement**

Le conditionnement en flacon de 45 gélules est adapté : il permet d'assurer un traitement de 15 jours à la posologie de 3 gélules par jour.

**Taux de remboursement : 65 %**