



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

<b>Caractéristiques</b>	<b>Budésone 6 mg/j (n = 59)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>
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

	<b>Budésone 6 mg/j</b>	<b>Placebo</b>	<b>p</b>
<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 budesonide 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/GTNDO 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%