

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	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - 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. »

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 budésouide), 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 budésouide), 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 budésouide), 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-analyse¹ (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 systématique² (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-analyse³ (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^{er} mai 2010 au 30 avril 2013). Ont également été présentées les données de tolérance issues des 3 méta-analyses citées précédemment^{1,2,3}.

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^{4,5,6}.

¹ 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.

² 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.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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>+ Antihypertenseurs sauf bêta bloquants Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes)</p> <p>(...)</p>	<p>(...)</p> <p>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4) + Acide acétylsalicylique Majoration du risque hémorragique. Association déconseillée avec : des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise ou ≥ 3 g par jour). (...)</p> <p>Associations à prendre en compte (voir rubrique 4.4) + Acide acétylsalicylique Majoration du risque hémorragique. Association déconseillée avec : des doses antalgiques d'acide acétylsalicylique (≥ 500 mg par prise ou < 3 g par jour).</p> <p>+ Antihypertenseurs sauf bêta bloquants Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes)</p> <p>+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale. (...)</p>
Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement	
<p>(...)</p> <p>Allaitement 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>Allaitement 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>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>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>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>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>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> <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
	Peu fréquents (0,1 à 1%)	Troubles du système nerveux	Tremblements
Très rares (< 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>	<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>		