HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 mars 2018

Date d'examen par la Commission : 7 mars 2018

budésonide

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

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

SMR	**Important**
ASMR	**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).**
ISP	**La spécialité ENTOCORT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**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.**
Population cible	**La population cible d'ENTOCORT dans cette indication est estimée à environ 4100 patients.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	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) : - interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP3A4 - allaitement (information sur l'utilisation d'ENTOCORT au cours de l'allaitement), - propriétés pharmacodynamiques (données dans la population pédiatrique), - mises en garde (nouveaux effets systémiques potentiels des corticoïdes et mise en garde en cas d'altération de la fonction hépatique). Rectificatif du 13 juin 2017 : modification des rubriques - mises en garde, précautions d'emploi et effets indésirables (troubles visuels) Dernier rectificatif en vigueur : 07 juillet 2017.
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[1]) et de la maladie de Crohn et celle de CORTIMENT à la RCH (rectocolite hémorragique).

[1] 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[2,3,9,10,11]

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[2,3].

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

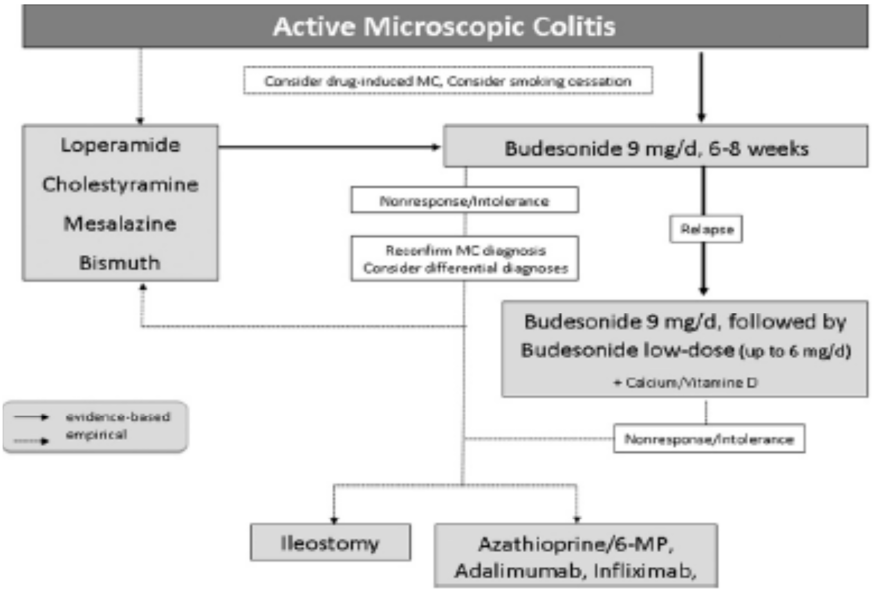
[2]Laurent Beaugerie. Traitement des colites microscopiques, Tiré à part. Disponible sur: http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/traitement-des-colites-microscopiques/
[3] K. Burgmann M et al. Colites microscopiques – quoi de neuf ? Rev Med Suisse 2014;10 : 1586-90
[4] Boland K et al. Microscopic Colitis: A Review of Collagenous and Lymphocytic Colitis. Gastroenterol Hepatol 2017;13 : 671-7.

fait que jusqu'à 90%[5] des CL et 60%[6] des CC se résolvent avant 3 ans d'évolution. En effet, la CM régresse chez tous les patients[7] soit de manière spontanée (dans environ 20%[8] 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 (lopéramide, 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)[9] de 2012 : 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. 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 avec le budésonide, 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[9].



[5] Mullhaupt B et al. Lymphocytic colitis: clinical presentation and long term course. Gut 1998; 43: 629-33.
[6] Goff et al. Collagenous colitis: histopathology and clinical course. Am J Gastroenterol 1997; 92: 57-60.
[7] Péritore M-L et al. Traitement des colites microscopiques. Hépato-Gastro & Oncologie Digestive 2004;11(6):463‑9.
[8] 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.
[9] Münch A et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges. J Crohn Colitis 2012;6:932-45.

Les recommandations américaines (AGA[10]) recommandent le budésonide en traitement d'induction de la rémission de la CM symptomatique. En cas d'impossibilité d'utiliser le budésonide, elles suggèrent le recours (hors AMM en France) à la mésalazine, au salicylate de bismuth, aux corticoïdes systémiques (prednisolone ou prednisone).
Les recommandations espagnoles[11] 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[12] 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 budésonide 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 budésonide. L'AMM d'ENTOCORT vient donc valider un usage établi et recommandé.

07 COMPARATEURS 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[9,10,11], le budésonide 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 budésonide 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) *Laboratoire*	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis pertinent	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
MIKICORT 3 et 9 mg (ex RAFTON) (budésonide) *Mayoly Splinder*	Oui	Induction d'une rémission chez des patients atteints d'une colite collagène active	06/09/2006 (inscription du 3 mg gél gastro-resistants)	Important	**MIKICORT 3 mg IV** dans la stratégie de prise en charge des patients ayant une diarrhée chronique liée à la colite	Oui

[10] Nguyen GC et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical management of microscopic colitis. Gastroenterol 2016;150:242-6.
[11] 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.
[12] Miehlke 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 **MIKICORT 9 mg V** 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**
Autriche	Oui (25/01/207)	Colite microscopique active.
Belgique	Evaluation en cours	
République Tchèque	Oui (02/08/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active
Danemark	Oui (07/04/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active
Finlande	Oui (27/02/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active.
Allemagne	Evaluation en cours	
Grèce	Evaluation en cours	
Hongrie	Oui (29/06/2017)	Rémission chez des patients atteints de colite microscopique active.
Islande	Oui (15/08/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active.
Irlande	Oui (07/04/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active.
Italie	Evaluation en cours	
Pays-Bas	Oui (08/06/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite collagène active.
Norvège	Evaluation en cours	

Pologne	Oui (24/03/2017)	Colite microscopique : induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active.
Portugal	Evaluation en cours	
Slovaquie	Evaluation en cours	
Espagne	Evaluation en cours	
Suède	Oui (15/05/2017)	Colite microscopique active**.**
Royaume-Uni	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[13], Bonderup 2009[14], Miehkle 2002[15] et Miehkle 2008[16]) réalisées dans la colite à collagène, sous entité de la colite microscopique et de 3 études observationnelles publiées [17,18,19] portant sur la colite microscopique.

09.1 Efficacité

9.1.1 Données fournies par le laboratoire

Les données d'efficacité du budésonide (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[13], Bonderup 2009[14], Miehkle 2002[15] et Miehkle 2008[16]) qui ont évalué l'efficacité et la tolérance du budésonide 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).

[13] Bonderup OK et al. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. Gut 2003;52:248-51
[14] Bonderup OK et al. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Gut 2009;58:68-72
[15] Miehlke S et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Gastroenterol 2002;123:978-84
[16] Miehlke S et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterol 2008;135:1510-6
[17] 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
[18] Gentile NM et al. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. Am J Gastroenterol 2013;108:256-9
[19] 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 Miehlke 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[20,21,22] 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.

[20] 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
[21] 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
[22] 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
Bonderup 2003	Contrôlée, randomisée double-aveugle (un centre au Danemark)	20 (10 par groupe)	**Colite à collagène** 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
Bonderup 2009	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)	**Colite à collagène** confirmée histologiquement (bande de collagène > 10 µm) et cliniquement (selles ≥ 3/j)	**Induction :** Budésonide 9 mg/j pendant 6 sem en ouvert **Entretien :** - 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
Miehlke 2002	Contrôlée, randomisée double-aveugle 35 centres en Allemagne	51 (26 budé. et 25 pbo)	**Colite à collagène** 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
Miehlke 2008	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)	**Colite à collagène** confirmée histologiquement et > 3 selles/j	**Induction :** Budésonide 9 mg/j (6 sem) ouvert **Entretien :** 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[23] 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[24], Miehlke 2002, Miehlke 2014[25] et Bonderup 2003) :

- **par rapport au placebo**, 3 études : Baert 2002, Miehlke 2002 et Bonderup 2003 ont été prises en compte (l'étude Miehlke 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[25] (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[26]), 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 : Miehlke 2008, Bonderup 2009 et Munch 2016[27], 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

[23] Kafil TS et al. Interventions for treating collagenous colitis. Cochrane Database of systematic Reviews 2017
[24] Cette étude avait été prise en compte par la Commission dans l'avis MIKICORT, elle n'a pas été versée au dossier ENTOCORT.
[25] Etude ayant comparé le budésonide à la mésalazine, non versée au dossier ENTOCORT.
[26] Hors AMM, posologie recommandée dans la RCH et la maladie de Crohn en traitement d'attaque 2- 4g/j pendant 4-8 semaines.
[27] 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[28] 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 béclométasone dipropionate ont été incluses.
Concernant le budésonide, deux études ont été retenues (Mielhke 2009[29], 42 patients et Pardi 2009[30], 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 béclometasone. 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 Miehlke 2002[31] incluse dans la revue systématique Cochrane dans la CC[23]. 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.

[28] Chande et al. Interventions for treating lymphocytic colitis.Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD006096.
[29] Etude non fournie par le laboratoire.
[30] 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.
[31] 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 1er 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[32] 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 choriorétinopathie 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 choriorétinopathie séreuse centrale.
Le rapport du PRAC précise que « la vision floue et la choriorétinopathie 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	**Fréquent**	**Vision floue**
	Rare	**Vision floue** (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

[32] 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 ≥ 1/10, fréquent ≥ 1/100 < 1/10, peu fréquent ≥ 1/1000 <1/100, rare ≥ 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)

Risques importants identifiés	- Hypersensibilité ; - Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP3A4 ; - Passage d'un glucocorticoïde à action systémique avec un effet systémique plus élevé ; - Effets liés à un glucocorticoïde d'action systémique ; - Augmentation du risque d'effets indésirables systémiques chez les patients avec une fonction hépatique altérée ; - Cas de varicelle ou de rougeole plus grave ; - Réponse diminuée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien au stress.
Risques potentiels identifiés	Aucun
Information manquante	- Effets systémiques au long cours ; - Tolérance en cas de comorbidités courantes telles qu'une insuffisance hépatique ou rénale ; - Utilisation lors de la grossesse et de l'allaitement ; - Utilisation chez l'enfant ; - Utilisation chez la personne âgée.

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[9]: « 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.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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[9], 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 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.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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[7] 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 budésonide 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 budésonide et permettraient d'approcher la prévalence de CM.

Dans une étude française[33], 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.

[33] 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.