

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
8 juin 2016

Date d'examen par la Commission : 25 mai 2016

budésonide

MIKICORT 3 mg, gélule gastro-résistante

5 plaquettes thermoformées de 10 gélules (CIP : 3400935692610)

9 plaquettes thermoformées de 10 gélules (CIP : 3400935692788)

Laboratoire MAYOLY SPINDLER

Code ATC	A07EA06 (corticoïde 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	« Hépatite auto-immune »

SMR	Important chez les patients atteints d'hépatite auto-immune sans cirrhose
ASMR	MIKICORT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique de l'hépatite auto-immune
Place dans la stratégie thérapeutique	Selon les recommandations de l'EASL et en l'absence de donnée chez les patients cirrhotiques, il est proposé, pour l'induction de la rémission, de réserver le budésonide en association à l'azathioprine aux patients sans cirrhose ayant des contre-indications relatives à une corticothérapie générale. Le remplacement secondaire de la predniso(lo)ne par le budésonide en cas d'effets secondaires peut également être considéré. Il est précisé que les données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme de budésonide sont limitées.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	31/05/2001 (reconnaissance mutuelle) Rectificatif du 18/09/2015 : ajout de l'indication « hépatite auto-immune »	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	A A07 A07E A07EA A07EA06	Voies digestives et métabolisme Antidiarrhéiques, antiinflammatoires et anti-infectieux intestinaux Antiinflammatoires intestinaux Corticoïdes à action locale budésonide

02 CONTEXTE

Le laboratoire MAYOLY SPINDLER sollicite l'inscription de la spécialité MIKICORT 3 mg, gélule gastro-résistante, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et collectivités dans l'extension d'indication « Hépatite auto-immune » (modification d'AMM du 18/09/2015).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « Maladie de Crohn

Induction d'une rémission chez des patients atteints d'une maladie de Crohn active d'intensité légère à modérée, affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant.

Remarque :

Le traitement par Mikicort ne semble pas utile chez les patients atteints d'une maladie de Crohn affectant le tractus gastro-intestinal supérieur. Les symptômes extra-intestinaux, affectant par exemple la peau, les yeux ou les articulations, ont peu de chance de répondre au Mikicort en raison de son action locale.

- Colite collagène

Induction d'une rémission chez des patients atteints d'une colite collagène active

- **Hépatite auto-immune** »

04 POSOLOGIE

Dans l'indication hépatite auto-immune :

« Induction d'une rémission (adulte de > 18 ans) :

Pour induire une rémission (c.-à-d. une normalisation des paramètres biologiques), la posologie recommandée est d'une gélule (contenant 3 mg de budésonide) trois fois par jour (matin, midi et soir; correspondant à une dose journalière totale de 9 mg de budésonide).

Entretien de la rémission (adulte de > 18 ans) :

Une fois la rémission obtenue, la posologie recommandée est d'une gélule (contenant 3 mg de budésonide) deux fois par jour (une gélule le matin et une le soir; correspondant à une dose journalière totale de 6 mg de budésonide).

Si les transaminases ALT et/ou AST augmentent durant le traitement d'entretien, la dose est à augmenter à 3 gélules par jour (correspondant à une dose journalière totale de 9 mg de budésonide) comme décrit pour l'induction d'une rémission.

Chez les patients tolérant l'azathioprine, le traitement d'induction et d'entretien de la rémission par le budésonide devrait être associé à l'azathioprine.

Durée de traitement :

Pour induire une rémission, une dose journalière totale de 9 mg doit être administrée jusqu'à l'obtention de la rémission. Ensuite, pour l'entretien de la rémission, une dose journalière totale de 6 mg est à administrer. Le traitement d'entretien d'une rémission en cas d'hépatite auto-immune doit se poursuivre pendant au moins 24 mois. Ne l'arrêter que lorsque la rémission biochimique est maintenue en permanence et lorsque la biopsie du foie ne présente aucun signe d'inflammation.

Fin du traitement :

Le traitement par Mikicort ne doit pas être interrompu brusquement, mais progressivement (doses dégressives). Au cours de la première semaine, la posologie doit être réduite à deux gélules par jour, une le matin et une le soir. La seconde semaine, une seule gélule doit être prise le matin. Le traitement peut ensuite être arrêté.

Se référer au RCP pour une information détaillée.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de l'EASL¹, l'objectif du traitement de l'hépatite auto-immune est d'obtenir une rémission biochimique et histologique complète et de prévenir la progression de l'atteinte hépatique.

L'induction de la rémission repose, en première intention, sur les corticoïdes systémiques associés à l'azathioprine (ou un autre immunosuppresseur en cas d'intolérance à l'azathioprine).

Pour le maintien de la rémission, il est recommandé de poursuivre un traitement par azathioprine et/ou corticoïde.

Les effets indésirables liés aux corticoïdes systémiques sont une difficulté du traitement d'entretien. Ils sont présents chez 80 % des patients après 24 mois².

¹ EASL European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015 Oct;63(4):971-1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030. Epub 2015 Sep 1. PubMed PMID: 26341719.

² Francque S, Vonghia L, Ramon A, Michielsen P. Epidemiology and treatment of autoimmune hepatitis. Hepat Med. 2012 Mar 16;4:1-10. doi: 10.2147/HMER.S16321. Review. PubMed PMID: 24367228; PubMed Central PMCID: PMC3846915.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les corticoïdes systémiques.

DCI (nom de spécialité)	CPT identique ?	Indication digestives	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
Prednisolone (SOLUPRED et génériques) Sanofi-Aventis	Non	• poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, • hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose), • o hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.	01/07/ 2015	Important	/	Oui 65%
Prednisone (CORTANCYL et génériques) Sanofi-Aventis	Non	• poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, • hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose), - o hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.	01/07/ 2015	Important	/	Oui 65%

► Conclusion

Les comparateurs de MIKICORT sont les corticoïdes systémiques cités ci-dessus.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

L'extension d'indication de MIKICORT dans l'hépatite auto-immune repose sur une étude de phase IIb : l'étude BUC-38/AIH dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du budésonide par rapport à la prednisone pendant 6 mois chez des patients ayant une hépatite auto-immune active.

7.1.1 Méthodes

Etude BUC-38/AIH ³	
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance du budésonide à celle de la prednisone chez des patients ayant une hépatite auto-immune active.
Méthode	Etude de phase IIb en deux parties : - Une phase A randomisée, double-aveugle, double placebo, contrôlée en groupes parallèles comparant budésonide à prednisone de 3 à 6 mois (les patients en rémission après 3 mois dans la phase A pouvait poursuivre l'étude dans la phase B) - Une phase B ouverte de 6 mois au cours de laquelle l'ensemble des patients recevaient budésonide

³ Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--Update 2015. J Hepatol.2015;62(1 Suppl):S100-11.

Principaux critères d'inclusion	Age ≥10 et ≤70 ans, Diagnostic initial d'hépatite auto-immune reposant sur une biopsie hépatique datant de moins de 3 mois avant l'inclusion et/ou ayant une rechute après un diagnostic initial établi sur biopsie hépatique et datant de moins de 12 mois avant l'inclusion selon les critères de l'international AIH Group																																																																		
Principaux critères de non inclusion	- Hépatite virale A, B, C, E ou G - Consommation excessive d'alcool - Cirrhose hépatique ou signes d'hypertension portale (varices œsophagiennes, ascite) - Cirrhose biliaire primitive (CBP) - Cholangite sclérosante primitive (CSP)																																																																		
Groupes de traitement	Phase A contrôlée (3 à 6 mois) : Les patients ont été randomisés en deux groupes : - Budésoneide (3 x 3 mg/j et après rémission 2 x 3 mg/j) + 1 à 2 mg/kg/j d'azathioprine - Prednisone (40 mg/j diminué progressivement à 10 mg/j) + 1 à 2 mg/kg/j d'azathioprine Phase B ouverte (jusqu'à 12 mois) : Tous les patients après rémission ont été traités par budésoneide (2 x 3 mg/j) plus azathioprine (1 à 2 mg/kg /j)																																																																		
Déroulement de l'étude	<table><thead><tr><th></th><th colspan="8">Phase A</th><th colspan="2">Phase B**</th></tr><tr><th></th><th>Semaine 1</th><th>Semaine 2</th><th>Semaine 3</th><th>Semaine 4</th><th>Semaine 5</th><th>Semaine 6</th><th>Semaine 7</th><th>Semaine 8</th><th>Mois 3 - 6*</th><th>Mois 7 - 12*</th></tr></thead><tbody><tr><td>Budésoneide</td><td colspan="10">← 3 mg TID, puis 3 mg BID après rémission biochimique →</td></tr><tr><td>Azathioprine</td><td colspan="10">← 1 - 2 mg/kg /jour selon l'avis clinique →</td></tr><tr><td>Prednisone</td><td colspan="10">← 40 mg/jour 40 mg/jour 30 mg/jour 25 mg/jour 20 mg/jour 15 mg/jour 10 mg/jour 3 mg TID, puis 3 mg BID après rémission biochimique →</td></tr><tr><td>Azathioprine</td><td colspan="10">← 30 mg/jour 25 mg/jour 20 mg/jour 15 mg/jour 10 mg/jour 10 mg/jour 10 mg/jour 1 - 2 mg/kg /jour selon l'avis clinique →</td></tr></tbody></table> * Les patients en rémission biochimique après 3 mois de traitement peuvent continuer la phase B après la visite 4 ** Mois 7 à 12 : tous les patients reçoivent budésoneide (3 mg BID/TID)		Phase A								Phase B**			Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8	Mois 3 - 6*	Mois 7 - 12*	Budésoneide	← 3 mg TID, puis 3 mg BID après rémission biochimique →										Azathioprine	← 1 - 2 mg/kg /jour selon l'avis clinique →										Prednisone	← 40 mg/jour 40 mg/jour 30 mg/jour 25 mg/jour 20 mg/jour 15 mg/jour 10 mg/jour 3 mg TID, puis 3 mg BID après rémission biochimique →										Azathioprine	← 30 mg/jour 25 mg/jour 20 mg/jour 15 mg/jour 10 mg/jour 10 mg/jour 10 mg/jour 1 - 2 mg/kg /jour selon l'avis clinique →									
	Phase A								Phase B**																																																										
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8	Mois 3 - 6*	Mois 7 - 12*																																																									
Budésoneide	← 3 mg TID, puis 3 mg BID après rémission biochimique →																																																																		
Azathioprine	← 1 - 2 mg/kg /jour selon l'avis clinique →																																																																		
Prednisone	← 40 mg/jour 40 mg/jour 30 mg/jour 25 mg/jour 20 mg/jour 15 mg/jour 10 mg/jour 3 mg TID, puis 3 mg BID après rémission biochimique →																																																																		
Azathioprine	← 30 mg/jour 25 mg/jour 20 mg/jour 15 mg/jour 10 mg/jour 10 mg/jour 10 mg/jour 1 - 2 mg/kg /jour selon l'avis clinique →																																																																		
Critère de jugement principal	Rémission complète définie comme : - La rémission biochimique complète (normalisation des transaminases ASAT et ALAT) - Et l'absence de survenue d'effets secondaires propres aux corticoïdes pendant la phase A																																																																		
Principaux critères de jugement secondaires	- La rémission biochimique complète (i.e. normalisation des transaminases ASAT et ALAT) - L'absence de survenue à 6 mois d'effets secondaires propres aux corticoïdes - La normalisation des taux d'immunoglobulines et de la bilirubine totale - La tolérance																																																																		
Méthodes statistique	L'étude a été réalisée selon un schéma adaptatif séquentiel en trois étapes avec deux analyses intermédiaires. Deux analyses intermédiaires et une analyse finale étaient planifiées après que 68 patients aient terminé ou quitté prématurément la phase A de l'étude. Le recrutement a été arrêté après l'obtention d'un résultat significatif à l'issue de la deuxième analyse intermédiaire.																																																																		

7.1.2 Résultats

Un total de 208 patients a été inclus et randomisé dans la phase A. Parmi eux, 10/102 patients [10 %] du groupe budésonide et 17/105 [16 %] patients du groupe prednisone sont sortis prématurément de la phase A. Les sorties prématurées étaient principalement dues à un manque d'efficacité (budésonide : 3/102 ; prednisone : 12/105), des événements indésirables (budésonide : 3/102 ; prednisone : 3/105) ou une déviation au protocole (budésonide : 4/102 ; prednisone : 2/105). Un total de 177 patients a été inclus dans la phase B ouverte de l'étude.

Caractéristiques de la population :

Les caractéristiques des patients du groupe budésonide ou prednisone étaient similaires à l'exception du ratio homme/ femme (70 % de femmes dans le groupe budésonide versus 85 % dans le groupe prednisone ; cf. tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des patients (population de tolérance)

	Budésonide (n = 102)	Prednisone (n = 105)
Sexe, n (%)		
Masculin	31 (30)	16 (15)*
Feminin	71 (70)	89 (85)
Age, m (ET)	36.0 (17.0)	38.0 (19.0)
Score d'HAI, m (ET)	17.2 (3.0)	17.6 (3.0)
Statut HLA, n (%)		
DR3	42 (41)	54 (51)
DR4	38 (37)	31 (29)
Sérologie, n (%)		
Anti-VHA	24 (24)	23 (22)
Anti-VHB	6 (6)	8 (8)
AgHBs	0	1 (1)
Anti-VHC	0	1 (1)
TPMT	96 (94)	99 (94)
Fonction hépatique, m (ET)		
Albumine (g/dL)	4,38 ±0,52	4,41±0,48
γ-GT (U/L)	194±127	181±200
Bilirubine totale (mg/dL)	2,5±4,4	2,6±4,4
ASAT (U/L)	316±373	341±428
ALAT (U/L)	399±435	451±530
Immunoglobuline, m (ET)		
IgG (mg/dL)	2 428±918	2 396±886
γ-Globuline (g/dL)	2,35±0,93	2,29±0,83
Test ACTH (réponse normale à 30 ou 60 mn)	64 (63)	74 (71)

* p = 0,009 versus budésonide

Critère de jugement principal :

Une rémission complète a été obtenue chez un plus grand nombre de patients du groupe budésonide comparativement aux patients traités par prednisone dans les analyses intermédiaires et l'analyse finale (la rémission complète était définie comme la rémission biochimique et l'absence de survenue d'effets indésirables stéroïdiens). Lors de la deuxième analyse intermédiaire, il a été conclu que le budésonide était supérieur à la prednisone sur le pourcentage de rémission complète, et le recrutement de l'étude a été arrêté.

Les résultats de l'analyse finale ont confirmé le résultat de la deuxième analyse intermédiaire (ces résultats sont exploratoires) : à 6 mois, une rémission complète a été obtenue chez 47/100 (47 %) patients du groupe budésonide versus 19/103 (18 %) du groupe prednisone: (p<0,001 ; cf. tableau 2).

Tableau 2. Pourcentage de rémission complète au cours de la phase A

	Rémission complète, n/N (%)		p unilatéral	z
	Budésonide n/N (%)	Prednisone n/N (%)		
1 ^{ère} analyse intermédiaire	11/35 (31)	5/39 (13)	0,02611	3,295
2 ^{ème} analyse intermédiaire	33/85 (39)	14/89 (16)		
Analyse finale				
FAS	47/100 (47)	19/103 (18)	0,00001	
PP	35/76 (46)	14/82 (17)	0,00004	

Critères de jugement secondaires :

- Le pourcentage de patients avec une rémission biochimique à 6 mois a été plus élevé dans le groupe budésonide comparativement au groupe prednisone : 60/100 (60 %) dans le groupe budésonide versus 40/103 (39 %) dans le groupe prednisone (population FAS ; p = 0,001) ;
- Il y a eu moins d'effets indésirables liés à la prise de corticoïdes dans le groupe budésonide que dans le groupe prednisone : le nombre de patients sans effets secondaires liés aux corticoïdes était de 72/100 (72 %) dans le groupe budésonide et de 48/103 (47 %) dans le groupe prednisone (population FAS ; p < 0,0001).

07.2 Tolérance

7.2.1 Données de tolérance issues de l'étude BUC-38/AIH

Au total, 58/102 (57 %) du groupe budésonide et 83/105 (79 %) des patients du groupe prednisone ont eu un effet indésirable (possiblement relié au traitement).

Il s'agissait des effets indésirables connus des corticoïdes. Leur fréquence était moindre dans le groupe budésonide comparativement au groupe prednisone (cf. tableau 3).

Tableau 3. Effets indésirables (population de tolérance)

	Budésonide n = 102	Prednisone* n = 105
Syndrome de Cushing	8 (8)	41 (39)
Acné	13 (13)	20 (19)
Prise de poids	6 (6)	20 (19)
Mal de tête	12 (12)	8 (8)
Altération de l'humeur	10 (10)	8 (9)
Hirsutisme	9 (9)	5 (5)
Nausée	8 (8)	5 (5)
Faiblesse musculaire	5 (5)	8 (8)
Fatigue	6 (6)	2 (2)
Vertige	6 (6)	2 (2)

07.3 Résumé & discussion

La nouvelle indication de MIKICORT dans le traitement de l'hépatite auto-immune repose sur une étude de phase IIb ayant comparé l'efficacité et la tolérance de MIKICORT à celle de la prednisone orale pendant 6 mois chez 208 patients atteints d'hépatite auto-immune active. Dans cette étude, le budésonide a été supérieur à la prednisone sur le nombre de rémissions complètes définies comme la normalisation des transaminases et l'absence d'effets secondaires liés aux corticoïdes.

Après 6 mois,

- 60/100 (60 %) patients du groupe budésonide versus 40/103 (39 %) du groupe prednisone ont eu une rémission biochimique (population FAS ; p = 0,001).
- 72/100 (72 %) patients n'ont pas eu d'effets indésirables liés corticoïdes versus 48/103 (47 %) dans le groupe prednisone (population FAS ; p < 0,0001).

En dehors des effets indésirables connus des corticoïdes, aucun événement inattendu n'a été mis en évidence.

Plusieurs réserves sont soulevées par cette étude :

- La rémission histologique n'a pas été évaluée or il s'agit d'un critère essentiel d'efficacité thérapeutique ;
- La posologie de l'azathioprine n'est, ni définie précisément, ni décrite dans les deux bras ;
- La posologie de la corticothérapie n'est pas comparable dans les deux bras avec une posologie maximale pour le budésonide et une posologie rapidement dégressive pour la prednisone. Ce biais est probablement à l'origine du taux de rémission biologique "faible" observé dans le groupe prednisone et limite la portée des résultats d'efficacité observés.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de l'hépatite auto-immune repose sur l'induction de la rémission puis son maintien au cours d'un traitement d'entretien. Selon les recommandations de l'EASL¹, l'objectif du traitement de l'hépatite auto-immune est d'obtenir une rémission biochimique et histologique complète et de prévenir la progression de l'atteinte hépatique :

- *Induction de la rémission :*

L'induction de la rémission repose en première intention sur un traitement associant predniso(lo)ne 0,5 à 1 mg/kg/jour et azathioprine.

En cas d'intolérance à azathioprine, d'autres immunosuppresseurs peuvent être prescrits (mycophenolate mofétil, ciclosporine).

- *Traitement d'entretien :*

Le traitement d'entretien repose sur la poursuite d'un traitement par azathioprine en association ou non à la predniso(lo)ne. Le choix du traitement est une décision individualisée basée notamment sur le stade de la maladie hépatique, la gravité de la présentation initiale, l'âge du patient, de la survenue d'effets indésirable.

Place de MIKICORT dans la stratégie thérapeutique :

Selon les recommandations de l'EASL et en l'absence de donnée chez les patients cirrhotiques, il est proposé, pour l'induction de la rémission, de réserver le budésonide en association à l'azathioprine aux patients sans cirrhose ayant des contre-indications relatives à une corticothérapie générale.

Le remplacement secondaire de la predniso(lo)ne par le budésonide en cas d'effets secondaires peut également être considéré.

Il est précisé que les données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme de budésonide sont limitées.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hépatite auto-immune progresse spontanément vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique chez la plupart des patients. Il s'agit d'une maladie multifactorielle dans laquelle les facteurs génétiques et environnementaux interagissent pour déclencher et faciliter le développement du processus inflammatoire. Elle est invalidante et altère la qualité de vie des patients.
- ▶ Le budésonide associé à l'azathioprine est un traitement à visée curative permettant l'induction et le maintien de la rémission des hépatites auto-immunes.
- ▶ Le rapport efficacité / effet indésirable de budésonide est important.
- ▶ Les alternatives sont les corticoïdes systémiques prednisone et prednisolone.
 - ▶ Intérêt en termes de santé publique :
Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour MIKICORT.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MIKICORT 3 mg est important chez les patients atteints d'hépatite auto-immune sans cirrhose.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription/au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou 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 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

MIKICORT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique de l'hépatite auto-immune.

09.3 Population cible

La prévalence de l'hépatite auto-immune varie en Europe de 15 à 25 cas pour 100 000 habitants¹ soit entre 8 250 et 13 750 patients en France.
Parmi eux, le pourcentage de patients ne présentant pas de cirrhose et pouvant bénéficier du budésonide est estimé à 70 % (donnée du laboratoire) soit une population cible finale entre 5 800 et 9 600 sujets.

Conclusion

La population cible de budésonide dans le traitement de l'hépatite auto-immune est estimée au maximum à 10 000 patients.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.