



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 OCTOBRE 2021

budésonide
CORTIMENT 9 mg, comprimé à libération prolongée

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement d'induction d'une rémission chez des patients souffrant d'une colite microscopique (CM) active.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans la pratique clinique et prenant en compte les recommandations actuelles (cf. paragraphe Besoin médical), les colites microscopiques à collagène ou lymphocytaires sont deux entités de colite microscopique dont la prise en charge est similaire sachant que 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 est le seul médicament ayant l'AMM dans la colite microscopique. 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).

En cas de rechute à l'arrêt du budésonide, celui-ci peut être utilisé à nouveau de manière intermittente ou à faible dose de manière continue. En cas de réponse insuffisante au budésonide, les alternatives tels que la cholestyramine, les 5-ASA hors AMM (mésalazine et sulfasalazine hors AMM) ou le sous-salicylate de bismuth (hors AMM, disponible sous forme de préparation magistrale) peuvent être envisagés uniquement si les symptômes sont mineurs.

En cas de colite microscopique réfractaire, des immunosuppresseurs (tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, le méthotrexate, les anti-TNF tous hors AMM), peuvent être envisagés bien que le niveau de preuve de leur efficacité soit faible. La chirurgie peut aussi être envisagée en dernier recours.

Place du médicament

La Commission de la transparence considère que CORTIMENT (budésonide) n'a pas de place dans la prise en charge de la colite microscopique active chez l'adulte dans la mesure où

- la présentation dosée à 9 mg sous forme de comprimé gastro-résistants pelliculés à libération prolongée non sécable ne permet pas de réaliser la réduction posologique préconisée du fait de son caractère non sécable (Cf. RCP), elle oblige à changer de traitement si une diminution des doses journalières est mise en place, alors même que ces diminutions sont fréquentes en pratique courante et,
- il n'est pas démontré que la forme galénique de cette spécialité apporte un bénéfice clinique pour le patient par rapport aux autres spécialités à base de budésonide déjà disponibles en France (ENTOCORT et MIKICORT) ; aucune étude clinique n'ayant été réalisée avec la spécialité CORTIMENT.

Motif de l'examen	Extension d'indication.
Indication concernée	CORTIMENT est indiqué pour l'induction d'une rémission chez des patients souffrant d'une colite microscopique (CM) active .
SMR	INSUFFISANT au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension indication.
ASMR	Sans objet.
ISP	Pas d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission de la transparence considère que CORTIMENT (budésonide) n'a pas de place dans la prise en charge de la colite microscopique active chez l'adulte dans la mesure où - la présentation dosée à 9 mg sous forme de comprimé gastro-résistants pelliculés à libération prolongée non sécable ne permet pas de réaliser la réduction posologique préconisée du fait de son caractère non sécable (Cf. RCP), elle oblige à changer de traitement si une diminution des doses journalières est mise en place, alors même que ces diminutions sont fréquentes en pratique courante et, - il n'est pas démontré que la forme galénique de cette spécialité apporte un bénéfice clinique pour le patient par rapport aux autres spécialités à base de budésonide déjà disponibles en France (ENTOCORT et MIKICORT) ; aucune étude clinique n'ayant été réalisée avec la spécialité CORTIMENT.
Population cible	Sans objet.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de CORTIMENT 9 mg, comprimé à libération prolongée (budésonide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « pour l'induction d'une rémission chez des patients souffrant d'une **colite microscopique (CM) active** », l'AMM ayant été obtenue le 14/09/2020 selon la procédure de reconnaissance mutuelle (pays membre de référence : Pays-Bas).

CORTIMENT (budésonide) est un corticoïde d'action locale qui est déjà indiqué « pour l'induction d'une rémission chez des patients adultes souffrant d'une **rectocolite hémorragique (RCH) active de forme légère à modérée pour laquelle un traitement par 5-ASA ne suffit pas** » depuis le 23/06/2016 (procédure de reconnaissance mutuelle ; pays membre de référence : Pays-Bas). Dans cette indication, le SMR de CORTIMENT a été qualifié de faible (ASMR V). La Commission a considéré que des données cliniques de bonne qualité méthodologique comparant l'efficacité de CORTIMENT à celle d'un corticoïde systémique étaient nécessaires pour démontrer que la réduction attendue de certains effets indésirables par CORTIMENT (budésonide) n'était pas contrebalancée par une perte de chance pour les patients en raison d'une efficacité moindre et/ou de la survenue plus rapide d'une corticorésistance. Elle a aussi souligné que « compte tenu de son efficacité modeste, une corticothérapie systémique plus efficace mais moins bien tolérée devra être envisagée d'emblée sans recours au palier supplémentaire représenté par CORTIMENT en cas d'aggravation de la maladie ou de signes cliniques ne permettant pas de retarder le recours aux corticoïdes d'action systémique. La Commission avait par ailleurs noté à nouveau « qu'il est d'usage de réduire progressivement la dose de corticoïde, or la galénique actuelle de CORTIMENT ne le permet pas.¹ ». A noter que CORTIMENT n'est à ce jour pas remboursable dans cette indication.

Dans le traitement de la colite microscopique (comme de la rectocolite hémorragique), le mécanisme d'action du budésonide n'est pas entièrement élucidé. À des doses cliniquement équivalentes à la prednisolone, il supprime moins l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et exerce moins d'effet sur les marqueurs inflammatoires. Les données des études de pharmacologie clinique et de pharmacocinétique indiquent que son mécanisme d'action repose sur une action locale au niveau de l'intestin (cf. RCP).

02 INDICATIONS

« CORTIMENT est indiqué pour :

- l'induction d'une rémission chez des patients adultes souffrant d'une rectocolite hémorragique (RCH) active de forme légère à modérée pour laquelle un traitement par 5-ASA ne suffit pas.
- **l'induction d'une rémission chez des patients souffrant d'une colite microscopique (CM) active. »**

¹ Cf. avis de réévaluation par la Commission du 23/10/2019.

03 POSOLOGIE

Dans la colite microscopique : « adultes : la dose quotidienne recommandée pour l'induction d'une rémission est d'un comprimé de 9 mg le matin, pendant **8 semaines maximum**. En cas d'arrêt du traitement, il peut être utile de réduire progressivement la dose (cf. rubrique 4.4 du RCP).

Population pédiatrique : la sécurité et l'efficacité de CORTIMENT chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, l'utilisation chez la population pédiatrique n'est pas recommandée tant que plus de données ne sont pas disponibles.

Personnes âgées : aucune adaptation posologique n'est recommandée. Toutefois, l'expérience de l'utilisation de CORTIMENT chez les personnes âgées est limitée.

Population atteinte d'insuffisance hépatique et rénale : CORTIMENT n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique et rénale. Dès lors, la prudence est de mise lors de l'administration et de la surveillance du produit chez ces patients. »

04 BESOIN MEDICAL

Les colites microscopiques (CM) comprennent la colite lymphocytaire (CL) et la colite à collagène (CC). Ces colites se définissent 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 à l'endoscopie et une inflammation particulière en microscopie (diagnostic histologique). La présence de selles nocturnes et impérieuses peut avoir un impact psychologique et social considérable. La différence principale entre ces deux types de colites est la présence de l'épaississement de la bande collagène sous-épithéliale dans la colite à collagène. Cependant cette distinction histologique n'induit pas de différence pour la stratégie thérapeutique ^{2,3}. Le diagnostic repose donc sur la réalisation de biopsies muqueuses coliques étagées. Le diagnostic est porté sur la présence d'anomalies microscopiques spécifiques constatées dans une muqueuse d'aspect endoscopique normal ou « quasi normal », des anomalies muqueuses minimales à type de perte de contraste vasculaire, d'érythème ou d'œdème, d'érosions ou d'ulcérations pouvant être notées dans près de 40 % des cas.

L'incidence annuelle des CM en France est de 7,9 par 100 000⁴. La prévalence en France est faible, peu de données robustes permettent de l'estimer. Cette faible prévalence s'explique par le 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 patients⁷ soit de manière spontanée (dans environ 20%⁸ des cas) soit avec un traitement adéquat. Elle concerne surtout les personnes âgées et les femmes.

La physiopathologie de la CM n'est pas connue. Elle serait secondaire à une réponse immunitaire inappropriée vis à vis d'un antigène intraluminal et surviendrait chez un sujet génétiquement prédisposé.

L'objectif du traitement est l'obtention d'une rémission clinique durable et l'amélioration de la qualité de vie du patient. Les CM ayant dans la grande majorité des cas une évolution bénigne, l'approche thérapeutique doit prendre en considération 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 des traitements introduits dans les 6 derniers mois et d'envisager leur interruption ;
- d'arrêter le tabac car il est un facteur de risque de la CM ;
- de préconiser des mesures hygiéno-diététiques ;
- de tenter des traitements symptomatiques tels que les anti-diarrhéiques et les ralentisseurs du transit (loperamide, cholestyramine) qui peuvent être utilisés en cas de symptômes mineurs, bien que ne disposant pas d'une AMM spécifique.

Selon les recommandations notamment de l'European Microscopic Colitis Group (EMCG)² de 2012 :

- le budésonide est le seul médicament ayant fait la 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 sont utilisées uniquement si les symptômes sont mineurs: cholestyramine, les 5-ASA (mésalazine et sulfasalazine) ou le sous-salicylate de bismuth (disponible sous forme de préparation magistrale).
- en cas CM réfractaire, des immunosuppresseurs (tels que azathioprine, 6-mercaptopurine, 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.

En dehors de CORTIMENT, deux autres spécialités à base de budésonide d'administration orale sont commercialisées en France pour l'induction de la rémission en cas de colite microscopique chez l'adulte : ENTOCORT et MIKICORT (colite à collagène). Dans son avis d'inscription du 21/03/2018, la Commission a estimé qu'ENTOCORT (budésonide) 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) compte tenu des 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, de l'absence de donnée comparative par rapport à MIKICORT (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).

L'utilisation au long cours du budésonide et des corticoïdes systémiques expose à un risque de cortico-dépendance, un sevrage doit donc être tenté régulièrement.

Le besoin médical est donc actuellement couvert par les médicaments disponibles principalement ceux à base de budésonide (MIKICORT, ENTOCORT) ainsi que par des médicaments utilisés hors AMM selon la sévérité de la maladie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM.

Les CCP de CORTIMENT (budésonide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés comme traitement d'induction de la rémission chez les adultes dans le traitement de la colite microscopique. » Cette indication correspond au traitement de la colite microscopique à collagène ou à lymphocytes.

D'après les recommandations de l'UEG de 2020², 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.

² Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and UEG Journal 2020. DOI: 10.1177/2050640620951905.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
MIKICORT 3 et 9 mg (ex RAFTON) (budésonide) Mayoly Spindler	Oui	« Induction d'une rémission chez des patients atteints d'une colite collagène active. »	06/09/2006 (inscription dosage à 3 mg) 11/01/2017 (inscription dosage à 9 mg)	important	MIKICORT 3 mg : ASMR mineure (IV) dans la stratégie de prise en charge des patients ayant une diarrhée chronique liée à la colite collagène. MIKICORT 9 mg : ASMR V par rapport à MIKICORT 3 mg, déjà inscrite.	Oui
ENTOCORT 3mg, microgranules gastrorésistants en gélule (budésonide) TILLOTTS PHARMA FRANCE SAS	Oui	« Induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active. »	21/03/2018 (inscription dans l'extension d'indication de la colite microscopique)	important	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), 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).	

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter qu'en pratique clinique, d'autres médicaments sans 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 (cf. avis du 21/03/2018 rendu pour ENTOCORT).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de CORTIMENT (budésonide) dans l'indication évaluée sont :

- deux autres spécialités à base de budésonide ont une AMM spécifique dans le traitement des colites microscopiques de l'adulte :
 - MIKICORT dispose d'une AMM en traitement d'induction de la colite collagène ;
 - ENTOCORT dispose d'une AMM en traitement d'induction de la colite microscopique (collagène ou lymphocytaire),

ainsi que les autres médicaments utilisés en pratique courante hors AMM selon la sévérité de la maladie : lopéramide, cholestyramine, mésalazine, sulfasalazine, sous-salicylate de bismuth ou les corticoïdes par voie générale.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM
Belgique	Non	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le traitement de la colite microscopique chez l'adulte, il n'y a pas d'étude clinique faite avec la spécialité CORTIMENT (budésonide). **La demande d'inscription de CORTIMENT (budésonide) dans le traitement des colites à collagène ou des colites lymphocytaires est donc bibliographique et repose sur les données cliniques provenant d'études contrôlées faites avec ENTOCORT ou MIKICORT, également à base de budésonide.**

Selon le RCP (rubrique 5.2), « la disponibilité systémique du budésonide après l'administration unique de CORTIMENT comprimés chez des volontaires sains a été comparée à celle d'ENTOCORT. Le résultat s'est avéré similaire, environ 10 %, en raison de l'effet de premier passage hépatique. Les concentrations plasmatiques maximales du budésonide s'élèvent à environ 1,3-1,8 ng/mL 13 à 14 heures après l'administration. L'administration concomitante de CORTIMENT comprimés et d'aliments n'a pas exercé d'effet cliniquement significatif sur l'absorption. Il n'y a pas de risque d'accumulation du médicament en cas d'administration répétée. » On ne dispose pas de donnée sur la biodisponibilité chez des patients atteints de diarrhées (MICI, CM). Cependant, les essais réalisés avec la même formulation que celle CORTIMENT pour traiter la maladie de Crohn iléo-caecale ne montrent pas de perte d'efficacité par rapport aux autres présentations de budésonide. Le concept de corticothérapie locale dans cette indication est à relativiser, le budésonide étant un corticoïde d'action générale avec premier passage hépatique important. La

biodisponibilité est d'environ 10% mais de 12 à 20% en cas d'inflammation active de maladie de Crohn iléo-colique (avis d'experts). Et comme avec les autres corticoïdes, il est recommandé de réduire progressivement la dose administrée.

Par ailleurs, les résultats de l'étude suivante (**Munch, 2016**³) ne sont pas retenus : le budésonide est évalué de manière non comparative pour l'évaluation au cours de la phase d'induction et la posologie n'est pas celle validée par l'AMM.

07.1 Efficacité

Les études déjà prises en compte par la Commission sont résumées ci-après.

7.1.1 Chez les patients atteints de colite à collagène :

- deux études randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo, d'une durée de six semaines (**Miehlke, 2002**) et huit semaines (**Bonderup, 2003**), ont examiné les effets cliniques et histologiques du budésonide 9 mg/j dans le traitement d'induction de la rémission de la colite collagène.
 - o dans la première étude d'une durée de 6 semaines⁴, 23 patients ont été randomisés pour recevoir du budésonide 9 mg/j et 22 patients pour recevoir un placebo pendant 6 semaines. La proportion de rémission clinique a été significativement plus élevée ($p < 0,001$) dans le groupe budésonide (20/23 ; 86,9%) que dans le groupe placebo (3/22 ; 13,6%). Une amélioration histologique a été observée chez 14 patients du groupe budésonide (60,9%) et chez un patient du groupe placebo (4,5%), $p < 0,001$.
 - o dans la deuxième étude d'une durée de 8 semaines pour la phase contrôlée⁵, 10 patients ont été randomisés pour recevoir du budésonide pendant 8 semaines (9 mg/j 4 semaines puis 6 mg/j 2 semaines et 3 mg/j 2 semaines) et dix patients pour recevoir un placebo. Les 10 patients recevant du budésonide ont eu une réponse clinique versus deux dans le groupe placebo ($p < 0,001$). A noter qu'au cours des 8 semaines de suivi après l'arrêt du traitement, 8 patients sur 10 du groupe budésonide ont eu une rechute.
 - o ces deux études ont été prises en compte par la Commission dans l'avis rendu pour ENTOCORT le 21/03/2018.
- une étude versus placebo (**Baert, 2002**⁶) : 28 patients ont été randomisés pour recevoir un placebo (N = 14) ou du budésonide 9 mg/j (N = 14) pendant 8 semaines. La réponse clinique a été définie comme une diminution d'au moins 50 % du score d'activité de la maladie (nombre de selles au cours des 7 derniers jours). À la semaine 8, les non-répondeurs ont reçu du budésonide en ouvert pendant les 8 semaines suivantes ; les répondeurs ont arrêté le traitement et ont été suivis. Trois patients ont interrompu l'étude prématurément. Selon l'analyse ITT, une réponse clinique a été obtenue chez 8 patients sur 14 dans le groupe budésonide versus chez 3 patients sur 14 dans le groupe placebo ($p = 0,05$). Histologiquement, il n'y a pas eu de changement de l'épaisseur moyenne de la bande de collagène mais une diminution significative de l'infiltrat de lamina propria dans le groupe budésonide ($p < 0,001$). Cette étude a déjà prise en compte dans les avis rendus pour MIKICORT et ENTOCORT

³ Münch A et al. Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial. Gut 2016;65(1):47-56.

⁴ Miehlke S et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Gastroenterology 2002;123(4):978-84.

⁵ Bonderup O K et al. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial with morphometric analysis. Gut 2003;52(2):248-51.

⁶ Baert F et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. Gastroenterology 2002;122(1):20-5.

- une étude (**Miehlke 2014**⁷), conduite, a inclus 92 patients entre 2007 et 2011 (effectif inférieur à l'effectif calculé de 96 patients). Aucune différence n'a été mise en évidence selon l'analyse ITT entre budésonide (9 mg/j en 1 prise), mésalazine 3 g/j et le placebo en termes de pourcentage de répondeurs après 8 semaines de traitement (c'est-à-dire chez les patients en rémission ayant <3 selles/j dans les 7 derniers jours) : 80% dans le groupe budésonide, 44% dans le groupe mésalazine et 59,5% sous placebo (p=0,072). Cette étude a été déjà prise en compte dans l'avis rendu pour MIKICORT le 19/04/2017.
- deux autres études ont examiné l'efficacité du budésonide 9 mg/j pendant 6 semaines traitement d'induction mais de manière non comparative (seule la phase d'entretien était contrôlée, randomisée, double aveugle versus placebo).
 - o dans la première étude (**Miehlke, 2008**⁸), 46 patients sur 48 (96%) ont eu une rémission clinique en 2 à 30 jours (moyenne de 6,4), avec améliorations de la consistance des selles.
 - o dans la deuxième étude (**Bonderup, 2009**⁹), sur les 42 patients qui ont débuté l'étude, 34 patients (81%) étaient en rémission clinique (fréquence moyenne des selles de trois ou moins par jour) à la semaine 6.
 - o ces deux études ont été déjà prises en compte par la Commission dans l'avis rendu pour ENTOCORT le 21/03/2018. Pour rappel, CORTIMENT (budésonide) n'a pas d'AMM en phase d'entretien du traitement de la colite microscopique.

7.1.2 Colite lymphocytaire :

La preuve d'efficacité de cette indication est plus limitée :

- une étude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle et d'une durée de 8 semaines (**Pardi, 2009, non publiée**) a été réalisée chez 15 patients atteints de colite lymphocytaire : 11 patients ont reçu le budésonide 9 mg/j et 4 le placebo. Une réponse clinique (définie comme une amélioration d'au moins 50% de la fréquence des selles) a été observée chez 25% des patients du groupe placebo versus chez 91% du groupe budésonide (p = 0,03). Seul un résumé de cette étude est disponible et celle-ci a été arrêtée prématurément. Elle n'a pas été retenue par la Commission (cf. avis rendu pour ENTOCORT le 21/03/2018).
- une étude (**Miehlke, 2009**¹⁰) contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle a évalué les effets du budésonide chez les patients atteints de colite lymphocytaire : 42 patients (âge médian 61 ans) atteints de colite lymphocytaire et de diarrhée chronique ont été répartis au hasard pour recevoir du budésonide (9 mg/j) ou un placebo pendant 6 semaines. Les non-répondants à la semaine 6 ont reçu du budésonide (9 mg/j) en ouvert pendant 6 semaines supplémentaires. Une coloscopie complète et des analyses histologiques et de qualité de vie ont été réalisées au début du traitement et à la semaine 6. Le critère d'évaluation principal a été la rémission clinique à 6 semaines, avec report de la dernière observation (LOCF). Tous les patients ayant quitté l'étude en rémission clinique ont été suivis pour une rechute. Résultats : à la semaine 6, 86% des patients ayant reçu du budésonide étaient en rémission clinique (analyse en LOCF) versus 48% des patients ayant reçu un placebo (p = 0,010). Le traitement par budésonide en ouvert a induit une rémission clinique chez 7 des 8 patients ayant reçu un placebo. Une rémission histologique a été observée chez 73 % des patients sous budésonide contre 31 % sous placebo (p = 0,030). Un seul patient a interrompu

⁷ Miehlke S et al. Efficacy of budesonide in collagenous colitis Evaluation of: Miehlke S, Madisch A, Kupcinkas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014;146(5):1222-1230 e1222

⁸ Miehlke S et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008;135(5):1510-6.

⁹ Bonderup O K et al. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009;58(1):68-72.

¹⁰ Miehlke S et al. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009;136(7):2092-100.

prématurément le traitement par budésonide. Au cours d'une période de suivi moyenne de 14 mois, 15 patients (44,1 %) ont connu une rechute clinique (après une moyenne de 2 mois) ; 8 des patients en rechute ont été traités par le budésonide et ont à nouveau répondu au traitement. Cette étude a été prise en compte dans l'avis ENTOCORT du 21/03/2018.

- une autre étude multicentrique (**Miehlke, 2018¹¹**) a évalué le budésonide et la mésalazine comme traitement d'induction de la colite lymphocytaire.
 - o Les patients atteints de colite lymphocytaire active ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des groupes suivants : budésonide 9 mg/j (BUDENOFALK, granule, non commercialisé en France), mésalazine 3 g/j en une prise (SALOFALK, granules ; la mésalazine n'a pas l'AMM dans la colite microscopique en France) ou un placebo pendant 8 semaines dans le cadre d'une étude en double aveugle. Le critère d'évaluation principal a été la rémission clinique, définie comme ≤ 21 selles (dont ≤ 6 selles aqueuses), dans les 7 jours précédant la semaine 8.
 - o L'analyse finale a inclus 57 patients (19 par groupe). La plupart des patients ont été des femmes (72%) d'âge moyen 59 ans. La proportion de patients en rémission clinique à la semaine 8 a été plus élevée dans le groupe budésonide que dans le groupe placebo (analyse ITT : 79 % contre 42 % ; $p = 0,01$). La différence dans les proportions de patients en rémission clinique à la semaine 8 entre le groupe mésalazine (63 %) et le groupe placebo n'a pas été significative ($p = 0,09$). La proportion de patients ayant une rémission histologique à la semaine 8 a été plus élevée dans le groupe budésonide (68 %) que dans les groupes mésalazine (26 % ; $p = 0,02$) ou placebo (21 % ; $p = 0,008$). L'incidence des événements indésirables a été de 47,4 % dans le groupe budésonide, 68,4 % dans le groupe mésalazine et 42,1 % dans le groupe placebo.

7.1.3 Autres données disponibles dans la colite microscopique (lymphocytaire et à collagène)

On dispose des résultats d'une revue systématique récente de la littérature avec méta-analyse des études d'efficacité et de tolérance du budésonide dans le traitement de la colite microscopique lymphocytaire ou à collagène, dont les résultats sont publiés (**Sébastien S, 2019¹²**) :

- la recherche a été faite dans les bases de données Medline, Embase et Central en utilisant une méthodologie de recherche prédéfinie pour trouver des essais randomisés utilisant le budésonide dans le traitement de la MC. Les données ont été regroupées à l'aide d'un modèle à effets fixes.
- En termes d'induction de la réponse clinique, 7 études (256 patients) ont été retenues pour estimer la quantité d'effet 17,18,20,21,24–26. Après 6 à 8 semaines de traitement, 105 des 128 (82,03 %) patients recevant le budésonide ont eu une réponse clinique versus 49 des 128 (38,28 %) patients sous placebo. L'odds ratio (OR) pour une réponse au traitement par budésonide à l'induction a été de 7,34 (IC95 % [4,08 ; 13,19]). Le pourcentage de réponse histologique a été supérieur chez les patients recevant le budésonide par rapport à ceux sous placebo après le traitement d'induction (OR = 11,52 ; IC 95% [5,67 ; 23,40]). Des pourcentage de rechute significatifs (>50%) ont été observés après l'arrêt du traitement, sans qu'aucune différence ne soit notée entre les patients recevant du budésonide et ceux sous placebo.

¹¹ Miehlke S et al. Efficacy and safety of budesonide, vs mesalazin or placebo, as induction therapy for lymphocytic colitis. *Gastroenterology* 2018;155(6):1795-1804. ClinicalTrials.gov : NCT01209208.

¹² Sebastian S. Wilhelm A, Jessica L, Myers S, Veysey M. Budesonide treatment for microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019 ;31 :919-27.

Les graphiques suivants sont extraits de la publication :

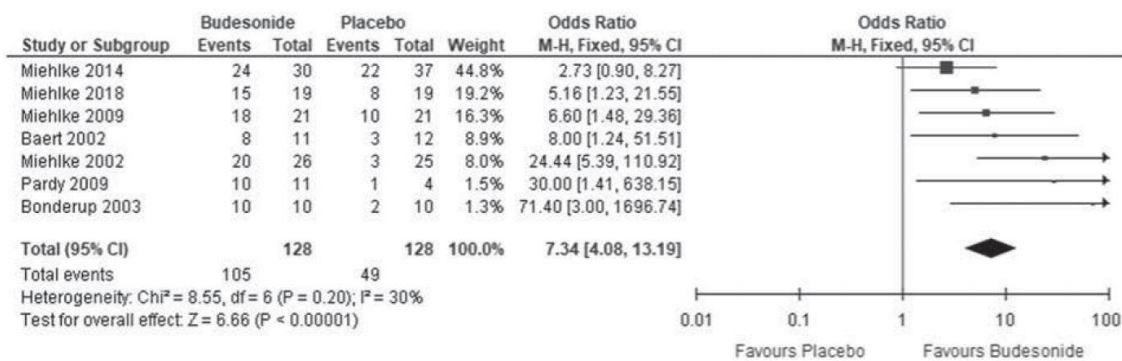


Fig. 2. Clinical response induction. CI, confidence interval.

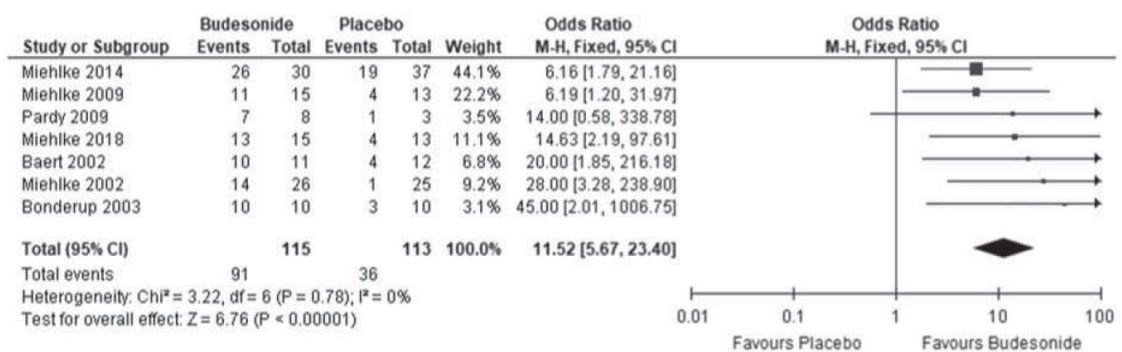


Fig. 5. Histologic response at induction. CI, confidence interval.

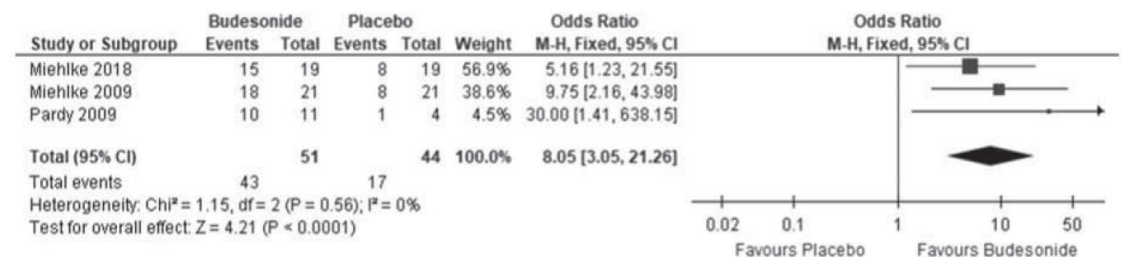


Fig. 3. Clinical response at induction lymphocytic colitis. CI, confidence interval.

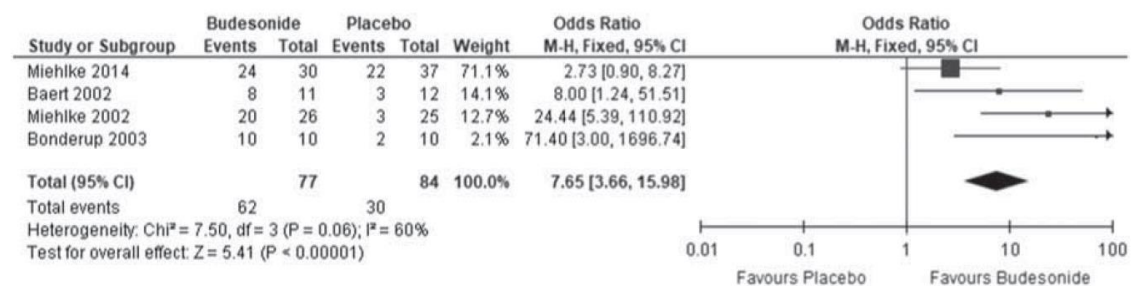


Fig. 4. Clinical response at induction collagenous colitis. CI, confidence interval.

- Les auteurs ont conclu que le budésonide est une option thérapeutique efficace pour le MC pour obtenir l'induction et le maintien de la réponse clinique et histologique, et ont noté que des pourcentages élevés de rechute à l'arrêt du traitement ont été observés.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été présentée par le laboratoire.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

- ▶ Dans les études cliniques de phases II et III, l'incidence des effets indésirables observés avec CORTIMENT(budésonide), à la dose recommandée de 9 mg/j, a été similaire à celle observée sous placebo. La plupart des effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée et de nature non grave. Les effets indésirables rapportés sont énumérés selon leur fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques avec CORTIMENT (budésonide)sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Effets Indésirables associés à CORTIMENT rapportés au cours des études cliniques avec plus de 1 cas (N = 255) (RCP)

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Terme préférentiel de l'effet indésirable	
	Fréquent	Peu fréquent
Infections		Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucocytose
Affections psychiatriques	Insomnie	Changements d'humeur
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleur abdominale haute distension abdominale, douleur abdominale, bouche sèche, dyspepsie	Flatulence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	Mal de dos, contractures musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Œdème périphérique
Investigations	Diminution des concentrations sanguines de cortisol	

- ▶ Concernant les résultats de la méta-analyse, Dans le traitement de la colite microscopique (lymphocytaire et à collagène), selon les résultats de la méta-analyse récemment effectuée (Sébastien S, 2019), il n'y a pas eu de différence d'effets indésirables entre budésonide et placebo.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

CORTIMENT fait l'objet d'un PGR. Le résumé des risques du PGR de CORTIMENT (budésonide)(version du 30/04/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Risques importants identifiés et potentiels, et informations manquantes issus du PGR

Risques importants identifiés	- Détérioration/rechute de rectocolite hémorragique
Risques importants potentiels	- Néant.
Informations manquantes	- Etudes pédiatriques/utilisation hors AMM chez l'enfant - Utilisation en cas de comorbidités comme insuffisance hépatique ou insuffisance rénale - Utilisation en cas de grossesse / allaitement - Utilisation hors AMM - Utilisation chez les personnes âgées

7.3.3 Données issues des PSUR

CORTIMENT (commercialisé également sous le nom de marque UCERIS) a l'AMM dans plus de 73 pays dans le traitement de la colite ulcéreuse. L'exposition cumulée post-commercialisation au médicament est estimée par le laboratoire à 1 556 003 patients-mois.

Depuis la dernière évaluation de la Commission de la Transparence, deux rapports internationaux de pharmacovigilance (PSUR) sont disponibles et couvrent la période du 1^{er} mai 2018 au 30 avril 2020. Au cours de la période allant du 1er mai 2018 au 30 avril 2019, 159 rapports concernant 432 événements (EI) ont été rapportés. Parmi ces EI, 153 ont été graves. Six (6) cas de décès ont été rapportés au cours de cette période mais aucun n'a été relié au budésonide. Au cours de la période allant du 1er mai 2019 au 30 avril 2020, 124 rapports concernant 341 EI ont été rapportés. Parmi ces EI, 166 ont été graves. Au total depuis la commercialisation de CORTIMENT, 869 rapports concernant 2 314 EI ont été rapportés. Parmi ces EI, 627 étaient graves et 1 687 non graves. Aucun nouveau signal n'a été rapporté.

7.3.4 Données issues du RCP

Selon le RCP les effets indésirables de la classe thérapeutique (anti-inflammatoires intestinaux, corticostéroïdes à action locale, budésonide) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés pour la classe thérapeutique (anti-inflammatoires intestinaux, corticostéroïdes à action locale, budésonide) (RCP)

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Syndrome de Cushing			Retard de croissance chez l'enfant*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie			
Affections psychiatriques	Changements de comportement comme la nervosité, l'insomnie et les sautes d'humeur Dépression	Hyperactivité psychomotrice Anxiété	Agressivité	
Affections du système nerveux		Tremblements		

Affections oculaires			Cataracte incluant la cataracte sous-capsulaire Glaucome Vision floue	
Affections cardiaques	Palpitation			
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées (urticaire, exanthème)		Ecchymose	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires			
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles menstruels			

* CORTIMENT n'est pas recommandé chez les enfants.

La plupart des EI mentionnés dans ce RCP peuvent également survenir lors d'autres traitements avec des glucocorticoïdes. Des effets indésirables typiques des corticostéroïdes systémiques (ex. Syndrome de Cushing et retard de croissance) peuvent survenir. Ces effets indésirables sont dépendants de la posologie, du temps de traitement, d'un traitement concomitant et d'une prise antérieure de corticostéroïdes et de la sensibilité individuelle.

Concernant les mises en garde et précautions d'emploi, le RCP précise notamment que :

- CORTIMENT doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une infection, une hypertension, un diabète sucré, une ostéoporose, un ulcère gastro-duodéal, un glaucome ou une cataracte, ainsi que chez les patients ayant des antécédents familiaux de diabète ou de glaucome ou dans toute autre situation où l'utilisation de glucocorticoïdes est susceptible d'induire des effets indésirables.
- Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale.
- Une altération de la fonction hépatique peut affecter l'élimination des glucocorticoïdes, dont le budésonide, augmentant ainsi leur exposition systémique. Il faut donc tenir compte du risque d'effets indésirables systémiques, comme le glaucome.
- Lorsque le traitement doit être arrêté, il peut être utile de réduire progressivement la dose selon l'appréciation du médecin.
- Les corticostéroïdes sont connus pour avoir des effets immunologiques, dès lors la co-administration de CORTIMENT risque de réduire la réponse immunitaire aux vaccins.
- L'administration concomitante du kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 est à éviter.
- CORTIMENT comprimé contient de la lécithine (huile de soja). Ce médicament ne doit pas être utilisé si le patient est hypersensible à l'arachide ou au soja. »

07.4 Résumé & discussion

La colite microscopique (CM) qui englobe la colite lymphocytaire et collagénique, est une cause fréquente de diarrhée chronique non sanglante, qui a un impact significatif sur la qualité de vie des patients.

Le mécanisme d'action exact du budésonide dans le traitement de la rectocolite hémorragique et de la colite microscopique n'est pas entièrement élucidé. À des doses cliniquement équivalentes à la prednisolone, le budésonide supprime significativement moins l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et exerce moins d'effet sur les marqueurs inflammatoires.

Dans le traitement d'induction d'une rémission chez des adultes atteints d'une colite microscopique (CM) active, le dossier d'évaluation clinique est bibliographique. Les données cliniques d'efficacité dans le traitement d'induction de la rémission en cas de colite microscopique (colite collagène et colite lymphocytaire) proviennent d'études faites avec le budésonide (ENTOCORT). Il n'y a pas d'études faites avec CORTIMENT (budésonide). La disponibilité systémique de ENTOCORT est similaire à celle de CORTIMENT chez des volontaires sains.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans la colite à collagène, on dispose principalement de résultats de trois études randomisées, double aveugle versus placebo ayant évalué les effets cliniques et histologiques du budésonide 9 mg/j après 6 à 8 semaines dans le traitement d'induction de la rémission. Ces études ont déjà prises en compte par la Commission de la Transparence dans ses avis antérieurs pour MIKICORT et/ou ENTOCORT :

- dans la première étude (Miehlke, 2002), 23 patients ont été randomisés pour recevoir du budésonide 9 mg/j et 22 patients un placebo pendant 6 semaines. Le pourcentage de rémission clinique a été plus élevé ($p < 0,001$) dans le groupe budésonide (86,9%) que dans le groupe placebo (13,6%). Une amélioration histologique a été observée chez 14 patients du groupe budésonide (60,9%) et chez un patient du groupe placebo (4,5% ; $p < 0,001$).
- dans la deuxième étude (Bonderup, 2003) , 10 patients ont été randomisés pour recevoir budésonide pendant 8 semaines (9 mg/j 4 semaines, puis 6 mg/j 2 semaines puis 3 mg/j 2 semaines) et dix pour recevoir un placebo. Les 10 patients du groupe budésonide ont eu une réponse clinique versus 2 patients du groupe placebo ($p < 0,001$).
- dans la troisième étude (Baert, 2002), 28 patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ($N = 14$) ou du budésonide 9 mg/j ($N = 14$) pendant 8 semaines. La réponse clinique a été définie comme une diminution d'au moins 50 % du score d'activité de la maladie (nombre de selles au cours des 7 derniers jours). À la semaine 8, les non-répondeurs ont reçu du budésonide en ouvert pendant les 8 semaines suivantes ; les répondeurs ont arrêté le traitement et ont été suivis. Trois patients ont interrompu l'étude prématurément. Selon l'analyse ITT, une réponse clinique a été obtenue chez 8 patients sur 14 dans le groupe budésonide versus chez 3 patients sur 14 dans le groupe placebo ($p = 0,05$). Histologiquement, il n'y a pas eu de changement de l'épaisseur moyenne de la bande de collagène mais une diminution significative de l'infiltrat de lamina propria dans le groupe budésonide ($p < 0,001$).

Dans la colite lymphocytaire, on dispose de peu de données cliniques :

- étude randomisée double aveugle versus placebo chez 15 patients adultes atteints de colite lymphocytaire (Pardi, 2009, déjà prise en compte par la Commission dans l'avis ENTOCORT du 21/03/2018) : 11 dans le groupe budésonide 9 mg/j et 4 dans le groupe placebo. Après 8 semaines, une réponse clinique (définie comme une amélioration d'au moins 50% de la fréquence des selles) a été observée chez 25% des patients du groupe placebo versus 91% dans le groupe budésonide ($p = 0,03$).
- une étude (Miehlke, 2009) contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle a évalué les effets du budésonide chez les patients atteints de colite lymphocytaire : 42 patients (âge médian 61 ans) atteints de colite lymphocytaire et de diarrhée chronique ont été répartis au hasard pour recevoir du budésonide (9 mg/j) ou un placebo pendant 6 semaines. Les non-répondants à la semaine 6 ont reçu du budésonide (9 mg/j) en ouvert pendant 6 semaines supplémentaires. Une coloscopie complète et des analyses histologiques et de qualité de vie ont été réalisées au début du traitement et à la semaine 6. Le critère d'évaluation principal a été la rémission clinique à 6 semaines, avec report de la dernière observation (LOCF). Tous les patients ayant quitté l'étude en rémission clinique ont été suivis pour une rechute. A la semaine 6, 86% des patients ayant reçu du budésonide étaient en rémission clinique (analyse en LOCF) versus 48% des patients ayant reçu un placebo ($p = 0,010$). Le traitement par budésonide en ouvert a induit une rémission clinique chez 7 des 8 patients ayant reçu un placebo. Une rémission histologique a été observée chez 73 % des patients sous budésonide contre 31 % sous placebo ($p = 0,030$). Un seul patient a interrompu prématurément le traitement par budésonide. Au cours d'une période de suivi moyenne de 14 mois, 15 patients (44,1 %) ont connu une rechute clinique (après une moyenne

de 2 mois) ; 8 des patients en rechute ont été traités par le budésonide et ont à nouveau répondu au traitement.

Deux nouvelles publications ont été identifiées depuis l'avis rendu par la Commission pour ENTOCORT (budésonide) du 21/03/2018 :

- une étude multicentrique (**Miehlke, 2018**) a évalué le budésonide et la mésalazine comme traitement d'induction de la colite lymphocytaire. Les patients ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des groupes suivants : budésonide 9 mg/j (BUDENOFALK, granule, non commercialisé en France), mésalazine 3 g/j en une prise (SALOFALK, granules ; la mésalazine n'a pas l'AMM dans la colite microscopique en France) ou un placebo pendant 8 semaines dans le cadre d'une étude en double aveugle. Le critère d'évaluation principal a été la rémission clinique, définie comme ≤ 21 selles (dont ≤ 6 selles aqueuses), dans les 7 jours précédant la semaine 8. L'analyse finale a inclus 57 patients (19 par groupe). La plupart des patients ont été des femmes (72%) d'âge moyen 59 ans. La proportion de patients en rémission clinique à la semaine 8 a été plus élevée dans le groupe budésonide que dans le groupe placebo (analyse ITT : 79 % contre 42 % ; $p = 0,01$). La proportion de patients ayant une rémission histologique à la semaine 8 a été plus élevée dans le groupe budésonide (68 %) que dans les groupes mésalazine (26 % ; $p = 0,02$) ou placebo (21 % ; $p = 0,008$). L'incidence des événements indésirables a été de 47,4 % dans le groupe budésonide, 68,4 % dans le groupe mésalazine et 42,1 % dans le groupe placebo.
- une revue systématique récente de la littérature avec méta-analyse des études d'efficacité contrôlées et randomisées et de tolérance du budésonide dans le traitement de la colite microscopique (lymphocytaire et à collagène), dont les résultats ont été publiés (Sébastien S, 2019). Les données ont été regroupées à l'aide d'un modèle à effets fixes. Neuf études répondaient aux critères d'inclusion pour l'analyse. Pour la taille d'effet, 7 études ont été retenues ($N = 256$ patients). L'odds ratio (OR) pour la réponse au traitement par budésonide à l'induction a été 7,34 (IC95 % [4,08 ; 13,19], $p < 0,00001$). Le pourcentage de réponse histologique a été supérieur chez les patients traités par budésonide par rapport au placebo après le traitement d'induction (OR = 11,52 ; IC 95% [5,67 ; 23,40]). Il n'y a pas eu de différence en termes d'effets indésirables. Des pourcentages de rechute significatifs ($> 50\%$) ont été observés après l'arrêt du traitement, sans qu'aucune différence ne soit notée entre les patients recevant du budésonide et ceux recevant le placebo. Les auteurs ont conclu que le budésonide est une option thérapeutique efficace pour le MC pour obtenir l'induction et le maintien de la réponse clinique et histologique. Des pourcentages élevés de rechute à l'arrêt du traitement ont été observés dans ces études.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été présentée par le laboratoire.

► Tolérance

Les effets indésirables associés à CORTIMENT (budésonide) rapportés au cours des études cliniques ($N = 255$) les plus fréquents ont été les suivants : insomnie, céphalées, nausées, douleur abdominale haute distension abdominale, douleur abdominale, bouche sèche, dyspepsie, acné, myalgie, fatigue. Une diminution des concentrations sanguines de cortisol a été aussi rapporté. La plupart des EI peuvent également survenir lors d'autres traitements avec des glucocorticoïdes.

Des effets indésirables typiques des corticostéroïdes systémiques (ex. syndrome de Cushing et retard de croissance) peuvent survenir. Ces effets sont dépendants de la posologie, du temps de traitement, d'un traitement concomitant et d'une prise antérieure de corticostéroïdes et de la sensibilité individuelle.

► Discussion

L'intérêt du budésonide comme traitement de 1^{ère} intention à la posologie de 9 mg/j pour induire une rémission clinique après 8 semaines chez les adultes atteints de colite microscopique est correctement établi. Mais on ne dispose pas de données cliniques avec la spécialité CORTIMENT (budésonide), corticoïde revendiquant une action plus ciblée au niveau du tube digestif du fait de sa

galénique. Par rapport aux autres spécialités à base de budésonide, il n'est pas démontré qu'il apporte un bénéfice clinique supplémentaire aux patients.

Le budésonide a un effet de premier passage hépatique important qui réduit l'exposition à ce corticoïde : le budésonide supprime moins l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et exerce moins d'effet sur les marqueurs inflammatoires.

Comme avec les autres corticoïdes, il est nécessaire chez certains patients de réduire progressivement la posologie. Or, les comprimés de CORTIMENT, uniquement dosés à 9 mg, ne sont pas sécables. Pour la mise en œuvre, selon avis d'expert, le passage à 1 comprimé 1 jour sur 2 n'est pas facilement gérable par le malade et le recours le plus logique est le changement pour une spécialité dosée à 3 mg (ENTOCORT ou MIKICORT).

Compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de tolérance (budésonide) et des limites en termes de transposabilité des résultats (absence d'étude clinique avec CORTIMENT ; présentation en comprimés non sécables à 9 mg non adaptée à la réduction posologique), il n'est pas attendu d'impact de CORTIMENT (budésonide) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

En conséquence, CORTIMENT (budésonide) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert par les médicaments existants à base de budésonide (MIKICORT, ENTOCORT).

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Néant.

7.5.2 Dans d'autres indications

Néant.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans la pratique clinique et prenant en compte les recommandations actuelles (cf. paragraphe Besoin médical), les colites microscopiques à collagène ou lymphocytaires sont deux entités de colite microscopique dont la prise en charge est similaire sachant que 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 est le seul médicament ayant l'AMM dans la colite microscopique. 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).

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.

Place de CORTIMENT (budésonide) dans la stratégie thérapeutique :

La Commission de la transparence considère que CORTIMENT (budésonide) n'a pas de place dans la prise en charge de la colite microscopique active chez l'adulte dans la mesure où

- la présentation dosée à 9 mg sous forme de comprimé gastro-résistants pelliculés à libération prolongée non sécable ne permet pas de réaliser la réduction posologique préconisée du fait de son caractère non sécable (Cf. RCP), elle oblige à changer de traitement si une diminution des doses journalières est mise en place, alors même que ces diminutions sont fréquentes en pratique courante et,
- il n'est pas démontré que la forme galénique de cette spécialité apporte un bénéfice clinique pour le patient par rapport aux autres spécialités à base de budésonide déjà disponibles en France (ENTOCORT et MIKICORT) ; aucune étude clinique n'ayant été réalisée avec la spécialité CORTIMENT.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. 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. »

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 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 soit de manière spontanée soit avec un traitement adéquat.

» La spécialité CORTIMENT (budésonide) est un médicament à visée symptomatique.

» Le rapport efficacité/effets indésirables du budésonide dans l'induction d'une rémission en cas de colite microscopique chez l'adulte est important, mais CORTIMENT (budésonide) ne permet pas la désescalade recommandée (cf. RCP), les comprimés dosés à 9 mg proposés par le laboratoire étant non sécables. De plus, aucune étude clinique n'a été réalisée avec CORTIMENT et les données pharmacocinétiques n'ont été recueillies que chez des volontaires sains.

» Il existe des alternatives médicamenteuses : deux autres spécialités disponibles en France à base de budésonide : MIKICORT en cas de colite à collagène selon l'AMM¹³ et ENOCORT.

» CORTIMENT (budésonide) n'a pas de place dans la prise en charge de la colite microscopique de l'adulte en l'absence de présentation(s) adaptée(s) pour la réduction posologique (cf. rubrique 08).

¹³ Pour des raisons administratives de reconnaissance mutuelle, les AMM diffèrent entre ces spécialités dans le traitement des colites microscopiques alors qu'il s'agit de budésonide au même dosage. ENOCORT 3 mg a l'AMM dans la CM soit CC et CL (SMR important et ASMR V) alors que MIKICORT (3 et 9 mg) n'a l'AMM que dans la CC (SMR important et ASMR IV pour le dosage à 3 mg et V celui à 9 mg).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité relativement faible et du nombre restreint de patients concernés dans la colite microscopique,
- du besoin médical couvert par les spécialités à base de budésonide déjà disponibles,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin apportée par CORTIMENT (budésonide) au besoin considérant la réponse apportée par le budésonide (avec des données cliniques suggérant une efficacité mais sans impact démontré de manière robuste en termes d'amélioration clinique, histologique et de qualité de vie (cf. avis ENTOCORT) mais prenant en compte :
 - l'absence de données ayant évalué spécifiquement la spécialité CORTIMENT dans cette indication et,
 - l'absence de présentation de la spécialité CORTIMENT adaptée à la désescalade des doses de budésonide recommandée dans le cadre du bon usage de ce médicament,
 - de l'absence d'impact attendu supplémentaire sur l'organisation des soins, le parcours de soins et/ou de vie,

CORTIMENT (budésonide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CORTIMENT (budésonide) est insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans cette extension indication.

La Commission donne un avis défavorable 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'extension d'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : sans objet.**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnement**

Il est peu adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission attire à nouveau l'attention sur l'absence de présentation permettant de réaliser la désescalade des doses de corticoïdes recommandée dans le cadre du bon usage de ces médicaments.

En effet, CORTIMENT (budésonide) se présente sous la forme de comprimés gastro-résistants pelliculés non sécables, ce qui oblige à changer de traitement si une diminution

des doses journalières est mise en place, alors même que ces diminutions sont fréquentes en pratique courante.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29/03/2021 Date d'examen : 22/09/2021 Date d'adoption : 6/10/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>CORTIMENT 9 mg, comprimé à libération prolongée</u> B/30 (CIP : 34009 300 557 3 1)
Demandeur	FERRING SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle ; pays membre de référence Pays-Bas) : le 23/06/2016 dans l'indication suivante : « induction d'une rémission chez des patients adultes souffrant d'une rectocolite hémorragique (RCH) active de forme légère à modérée pour laquelle un traitement par 5-ASA ne suffit pas. » Date des rectificatifs et teneur (procédure de reconnaissance mutuelle ; pays membre de référence : Pays-Bas) : le 14/09/2020 dans l'extension d'indication « pour l'induction d'une rémission chez des patients souffrant d'une colite microscopique (CM) active. »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A07EA06

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire