

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

budésonide

**BUDESONIDE TEVA SANTE
3 mg,**

gélule à libération modifiée

Inscription : Primo-inscription

Hybride

Adopté par la Commission de la transparence le 20 décembre 2023

- Corticoïde
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM :

- « Maladie de Crohn légère à modérée de l'iléon et du côlon ascendant.
- Colite microscopique active.
- Traitement d'entretien de colite microscopique sévère récurrente. »

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence ENTOCORT 3 mg, gélule.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un hybride
Précisions	Spécificité hybride : AMM obtenue en application de l'article 10(3) de la directive 2001/83/EC - médicament à action locale. Cette spécialité est hybride de la spécialité de référence ENTOCORT 3 mg, gélule. Le libellé d'indication est superposable à celui de la spécialité de référence ENTOCORD (dénommée ENTOCORT en France) ¹ .
Indications concernées par l'évaluation	Indications de l'AMM : – « Maladie de Crohn légère à modérée de l'iléon et du côlon ascendant. – Colite microscopique active. – Traitement d'entretien de colite microscopique sévère récurrente. »
DCI (code ATC) Présentations concernées*	budésonide (code A07EA06) BUDESONIDE TEVA SANTE 3 mg, gélule à libération modifiée – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 45 gélules (CIP : 34009 302 551 1 7) – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 90 gélules (CIP : 34009 302 727 2 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	TEVA SANTE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 13 juin 2022. La spécialité BUDESONIDE TEVA SANTE a obtenu son AMM initiale sous le nom de BUDESONIDE LICONSA 3 mg (transfert de titulaire et exploitant, changement de nom en date du 5 juillet 2023). Spécificité hybride : AMM obtenue en application de l'article 10(3) de la directive 2001/83/EC - médicament à action locale.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance : – Liste I
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 20 décembre 2023.

¹ Indications AMM d'ENTOCORT : 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.

Maintien de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique

2. Complément d'informations

La spécialité de référence utilisée dans le cadre des études de bioéquivalence à savoir ENTOCORD 3 mg, gélule à libération modifiée correspond à la spécialité ENTOCORT 3 mg, microgranules gastro-résistants en gélule en France. Selon les pays, la forme pharmaceutique d'ENTOCORT est appelée gélule à libération modifiée, gélule à libération prolongée ou microgranules gastro-résistants en gélule.

BUDESONIDE TEVA SANTE 3 mg a fait l'objet d'un développement clinique basé sur la réalisation d'études de bioéquivalence :

- étude de bioéquivalence ARL/17/379 en ouvert randomisée comparant budésonide 3 mg gélule gastro résistante à ENTOCORD 3 mg gélule à libération modifiée chez des adultes sains à jeun.
- étude de bioéquivalence ARL/17/380 en ouvert randomisée comparant budésonide 3 mg gélule gastro résistante à ENTOCORD 3 mg gélule à libération modifiée chez des adultes sains non à jeun.

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). La spécialité a obtenu une extension d'indication le 17 mai 2017 (procédure d'AMM nationale) dans l'induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active.

Deux autres spécialités d'administration orale de budésonide existent : MIKICORT et CORTIMENT.

A noter que dans le traitement de la colite microscopique, le libellé d'indication AMM de la spécialité BUDESONIDE TEVA SANTE 3mg, gélule à libération modifiée restreint l'indication en traitement d'entretien qu'en cas « de colite microscopique sévère récurrente... **La posologie recommandée en induction de la rémission dans la maladie active est de 9 mg (équivalent à 3 gélules) une fois par jour pendant 8 semaines. Le traitement de maintien de la rémission ne doit être utilisé que chez les patients ayant déjà présenté une récurrence après l'arrêt du traitement d'induction. La dose recommandée est de 2 gélules par jour (c.-à-d. 6 mg de budésonide) prises en dose unique le matin. La dose efficace la plus faible doit être utilisée. Le traitement doit être évalué régulièrement pour évaluer si la poursuite du traitement est nécessaire. L'arrêt du traitement doit se faire progressivement en diminuant la dose. » Selon le RCP d'ENTOCORT, la durée maximale du traitement ne peut excéder 6 mois. La Commission préconise de respecter cette recommandation pour le budésonide quelle que soit la spécialité à base de budésonide par voie orale concernée dans cette indication.**

Le RCP précise que les données suivantes ont été évaluées :

- Colite au collagène : deux études d'induction randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, avec six et huit semaines de traitement, respectivement, ont examiné les effets cliniques et histologiques de budésonide 9 mg/jour dans le traitement de la colite au collagène. Dans la première étude, 23 patients ont été randomisés pour recevoir budésonide 9 mg/jour et 22 patients pour recevoir le placebo pendant 6 semaines. La fréquence de rémission clinique a été significativement plus élevée ($p < 0,001$) dans le groupe budésonide par rapport au groupe placebo, 86,9 % et 13,6 %, respectivement. 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, 10 patients ont été randomisés pour recevoir budésonide pendant 8 semaines (9 mg/jour pendant 4 semaines, 6 mg/jour pendant 2 semaines et 3 mg/jour

pendant 2 semaines) et 10 pour recevoir le placebo. Les 10 patients recevant budésonide ont tous répondu cliniquement par rapport à deux dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Deux études en ouvert (phase d'induction d'études d'entretien randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo) ont examiné l'effet de budésonide 9 mg/jour pendant 6 semaines. Dans la première étude, 46 patients (96 %) ont obtenu une rémission clinique dans les 2 à 30 jours (moyenne de 6,4), avec une nette amélioration de la consistance des selles. Dans la deuxième étude, 34 patients (81 %) des 42 patients ayant commencé l'étude étaient en rémission clinique (moins de trois selles par jour en moyenne) à la semaine 6.

- Colite lymphocytaire : une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo a été menée chez 15 patients atteints de colite lymphocytaire. Onze sujets ont été traités par budésonide, 9 mg/jour, et quatre patients ont reçu le placebo pendant 8 semaines. Une réponse clinique (définie comme une amélioration minimale de 50 % de la fréquence des selles) a été observée chez 25 % dans le groupe placebo, contre 91 % dans le groupe budésonide ($p = 0,03$). »

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

3.1.1 Maladie de Crohn légère à modérée de l'iléon et du côlon ascendant

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indications AMM (RCP en vi- gueur)	Indications éva- luées	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
ENTOCORT (budésonide) Tillotts Pharma France SAS	Oui	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.	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	16/09/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui

		Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque.	après traitement d'attaque				
MIKICORT (budésonide) Dr Falk Pharma	Oui	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.	Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée, affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant.	19/04/2017 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet.	Oui
BUDESONIDE TEVA (budésonide) Teva Santé	Oui	Maladie de Crohn Induction d'une rémission chez des patients atteints d'une maladie de Crohn active légère à modérée, affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant.	Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant.	14/12/2022 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à la spécialité de référence déjà inscrite.	Oui

3.1.2 Colite microscopique

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indications AMM (RCP en vigueur)	Indications évaluées	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ENTOCORT (budésonide) Tillotts Pharma France SAS	Oui	Induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active. Maintien de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique.	Induction de la rémission chez les patients atteints de colite microscopique active.	21/03/2018 (Extension d'indication)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la colite microscopique active (colite collagène et lymphocytaire).	Oui
MIKICORT (budésonide) Dr Falk Pharma	Oui	Colite microscopique	Induction d'une rémission chez des patients atteints d'une colite collagène active.	19/04/2017 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui
CORTIMENT (budésonide) Ferring SAS	Oui	Induction d'une rémission chez des patients souffrant d'une colite microscopique (CM) active.	Induction d'une rémission chez des patients souffrant d'une colite microscopique (CM) active.	06/10/2021 (Extension d'indication)	Insuffisant	Sans objet	Oui en dehors de cette indication.
BUDESONIDE TEVA (budésonide) Teva Santé	Oui	Colite microscopique.	Colite microscopique.	14/12/2022 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à la spécialité de référence déjà inscrite.	Oui

3.2 Service Médical Rendu

Maladie de Crohn

- Gravité de la maladie : la maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale qui évolue par poussées, alternant avec des phases de rémission. Elle se caractérise principalement par des crises de douleurs abdominales et de diarrhée, qui dans certains cas peuvent s'accompagner de manifestations non digestives (articulaires, cutanées, oculaires...). Certaines complications graves peuvent également survenir (sténose ou occlusion intestinale, abcès, péritonite, hémorragie digestive). Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- Il s'agit d'un médicament qui entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de la maladie de Crohn légère à modérée de l'iléon et du côlon ascendant.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du budésonide 3 mg, gélule à libération est important notamment comparé aux corticoïdes systémiques pour lesquels les effets indésirables sont plus nombreux.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.

→ Intérêt de santé publique :

BUDESONIDE TEVA SANTE 3 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la spécialité de référence.

Colite microscopique

- 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.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du budésonide 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. 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.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.

→ Intérêt de santé publique :

BUDESONIDE TEVA SANTE 3 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la spécialité de référence.

La Commission considère que le service médical rendu par BUDENOSIDE TEVA SANTE 3 mg (budésonide) est important dans les indications 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 les indications et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence ENTOCORT 3 mg, gélule.

3.4 Population cible

L'introduction de la spécialité BUDESONIDE TEVA SANTE 3 mg n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée pour la spécialité ENTOCORT 3 mg.

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.