

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 avril 2017

*budésouide***MIKICORT 3 mg, gélule gastro-résistante**

B/50 (CIP : 34009 356 926 1 0)

B/90 (CIP : 34009 356 927 8 8)

Laboratoire MAYOLY SPINDLER

Code ATC	A07EA06 (corticoïde à usage local)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"><li>• « <b>Maladie de Crohn</b> 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.</li><li>• <b>Colite collagène</b> Induction d'une rémission chez des patients atteints d'une colite collagène active.</li><li>• <b>Hépatite auto-immune.</b> »</li></ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 31/05/2001
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	A Voies digestives et métabolisme A07 Antidiarrhéiques, antiinflammatoires et anti-infectieux intestinaux A07E Antiinflammatoires intestinaux A07EA Corticoïdes à action locale A07EA06 Budésônide

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/04/2012.

Dans le dernier avis de renouvellement d'inscription du 16/11/2011 disponible pour la boîte de 50 (sous la dénomination RAFTON 3 mg<sup>1</sup>), la Commission a considéré que le SMR de cette spécialité restait important dans « le traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée, affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant et le traitement symptomatique de la diarrhée chronique liée à la colite collagène. Dans son avis d'inscription du 07/05/2014 de la boîte de 90 gélules en complément de la boîte de 50 déjà inscrite, la Commission a maintenu ses appréciations précédentes (SMR important). Dans son avis du 08/06/2016 d'extension d'indication de MIKICORT 3 mg (boîte de 50 et 90) chez les patients atteints d'hépatite auto-immune sans cirrhose, la Commission a considéré que le SMR était important.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « 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. »

<sup>1</sup> Changement de dénomination de RAFTON 3 mg en MIKICORT 3 mg (boîte de 50), avis du 12/06/2013  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis 1

## 03.2 Posologie

Cf. RCP.

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

## 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données d'efficacité. Parmi les données soumises, seules ont été prises en compte celles postérieures aux précédentes évaluations de la Commission, pertinentes en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées.

### Dans la maladie de Crohn et la colite collagène de l'adulte

Ont été pris en compte et sont décrits ci-après les résultats de deux études cliniques ayant évalué chez l'adulte le nouveau schéma d'administration du budésônide en une prise par jour, l'une dans la maladie de Crohn (Dignass et al, 2014<sup>2</sup>) et l'autre dans la colite collagène (Miehlke et al, 2014<sup>3</sup>).

### Etude Dignass et al 2014 – maladie de Crohn

Cette étude contrôlée randomisée, double aveugle et double-placebo a eu pour objectif principal de démontrer la non-infériorité de 9 mg de budésônide en prise journalière unique par apport à celle d'un traitement de 3 doses de 3 mg prises 3 fois par jour administrés pendant 8 semaines.

Ont été inclus 473 patients âgés de 18 à 75 ans ayant des symptômes de maladie de Crohn (MC) depuis au moins 3 mois affectant l'iléon terminal, le cæcum, le colon ascendant ou iléocolite ( $200 < \text{CDAI} < 400$ ). L'analyse per protocole a porté sur 439 patients et a mis en évidence la non-infériorité des deux schémas posologiques en termes de proportion des patients en rémission défini par un indice d'activité de la maladie  $\text{CDAI}^4 < 150$  à la semaine 8 (critère principal de jugement). La proportion de patients en rémission a été de 71,3% (134/188) dans le groupe 9 mg 1x/j comparé à 75,1% (142/189) dans le groupe 3 mg 3x /j soit une différence de -3,9 avec un intervalle de confiance à 95% de [-14,6 ; 6,4] compris dans la marge prédéfinie de -15. L'analyse ITT a confirmé ce résultat.

La fréquence des événements indésirables (EI) a été de 26,6% avec le 9 mg et 21,1% avec le 3 mg. Celle des EI liés au traitement a été de 4,6% avec le 9 mg et 4,7% avec le 3 mg.

### Etude Miehlke 2014 – colite collagène

Dans cette étude conduite de 2007 à 2011 ayant inclus un faible effectif (92 patients, inférieur à l'effectif calculé de 96 patients), aucune différence statistique n'a été mise en évidence dans l'analyse ITT entre les traitements actifs, le budésônide (9 mg/j en 1 prise), la 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% avec le budésônide, 44% avec la mésalazine, et 59,5% avec le placebo.

### Dans l'hépatite auto immune :

Aucune nouvelle donnée n'a été identifiée depuis l'évaluation de 2016.

### Autres données : population pédiatrique

Le laboratoire a présenté les résultats de deux études israéliennes portant sur une population pédiatrique atteinte de maladie de Crohn. L'AMM a considéré que les effectifs de ces 2 études

---

<sup>2</sup> Dignass A et al. International Budenofalk Study Group. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease: a double-blind, double-dummy, randomised trial. J Crohns Colitis. 2014;8(9):970-80.

<sup>3</sup> Miehlke S et al; BUC-60/COC Study Group. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. Gastroenterology. 2014;146(5):1222-30.

<sup>4</sup> Crohn disease activity index

étaient limités (Levine *et al.* 2003, 35 enfants et Levine *et al.* 2009, 72 enfants) et ne permettaient pas de faire de recommandations de posologies chez l'enfant :

- « MIKICORT ne doit pas être administré à l'enfant de moins de 12 ans en raison d'une expérience insuffisante et d'un risque possible d'insuffisance surrénale dans ce groupe d'âge.
- La sécurité et l'efficacité du MIKICORT chez l'adolescent de 12 à 18 ans n'ont jusqu'ici pas été établies. Les données actuellement disponibles concernant des patients adolescents (12 à 18 ans) atteints de maladie de Crohn ou d'hépatite auto-immune sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1 du RCP, mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite ».

En conséquence, la rubrique posologie du RCP n'indique les schémas posologiques recommandés pour les trois indications de pour l'adulte de plus de 18 ans.

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01 mai 2013 au 30 avril 2016). Suite à l'évaluation de ce PSUR, des modifications du RCP sont en cours de validation pour modifier la section 4.5 (interactions) et la section 4.8 (effets indésirables).

► Le profil de tolérance connu du budésonide n'est pas modifié.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2016), MIKICORT 3 mg a fait l'objet de 30 366 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la maladie de Crohn, la colite collagène et l'hépatite auto-immune et leurs modalités de prise en charge (recommandations ECCO et EASL) ont aussi été prises en compte.

Depuis les dernières évaluations par la Commission, la place de MIKICORT 3 mg dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents des 07/05/2014 et 08/06/2016 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Maladie de Crohn

► 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de MIKICORT 3 mg (budésonide) pour l'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 est important notamment comparé aux corticoïdes systémiques pour lesquels les effets indésirables sont plus nombreux.

► MIKICORT 3 mg (budésonide) entre dans le cadre d'un traitement symptomatique pour l'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.

► MIKICORT 3 mg (budésonide) est un traitement de première intention pour l'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.

#### 5.1.2 Colite collagène

► La colite collagène est une colite microscopique 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 est invalidante et altère 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 (dans environ 20% des cas) soit avec un traitement adéquat.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de MIKICORT 3 mg (budésonide) pour l'induction d'une rémission chez des patients atteints d'une colite collagène active est important.

► MIKICORT 3 mg (budésonide) entre dans le cadre d'un traitement symptomatique pour l'induction d'une rémission chez des patients atteints d'une colite collagène active.

► MIKICORT 3 mg (budésonide) à la dose de 9 mg/jour est le traitement de première ligne de la colite collagène ayant le meilleur niveau de preuve clinique d'efficacité.

#### 5.1.3 Hépatite auto-immune

► 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.

► Concernant l'efficacité, la supériorité du budésonide par rapport à la prednisone a été montrée dans une étude clinique (BUC-38/AIH).

Dans cette même étude, la tolérance du budésonide pendant le traitement d'entretien à long terme a été excellente. Une réduction marquée des effets indésirables liés au médicament n'a été

observée que lorsque les patients sont passés de la prednisone au budésone avec un maintien de l'efficacité.

Ainsi, il a été montré que le budésone est également efficace pour le traitement au long cours de l'hépatite auto-immune et confirment un rapport bénéfice-risque supérieur du budésone par rapport à la prednisone (les deux en combinaison avec l'azathioprine).

► MIKICORT 3 mg (budésone) est un traitement curatif permettant l'induction et le maintien de la rémission des hépatites auto-immunes associé à l'azathioprine chez les patients tolérant cet immunodépresseur.

► Les autres spécialités de budésone (ENTOCORT et CORTIMENT) n'ont pas l'indication hépatite auto-immune. La seule alternative thérapeutique est la prednisone ou la prednisolone, corticoïde d'action systémique (classe ATC H02AB06), ayant pour indication le traitement de l'hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose).

Dans le cadre de l'induction de la rémission et de l'entretien de la rémission d'une hépatite auto-immune, MIKICORT 3 mg (budésone) est considéré, en l'absence de cirrhose, comme une alternative aux corticoïdes systémiques afin de prévenir les risques de survenue d'effets secondaires liés aux corticoïdes d'action systémique (80% des patients après 24 mois de traitement), en association avec l'azathioprine si cette dernière est tolérée par le patient.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MIKICORT 3 mg reste important dans :**

- le traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée, affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant ;
- le traitement symptomatique de la diarrhée chronique liée à la colite collagène et ;
- le traitement de l'hépatite auto-immune sans cirrhose.

## **05.2** Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans : « le traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée, affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant », « le traitement symptomatique de la diarrhée chronique liée à la colite collagène » et « le traitement de l'hépatite auto-immune sans cirrhose » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements :**

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

La Commission rappelle que dans la maladie de Crohn et la Colite collagène, la durée de traitement est limitée à 8 semaines. Pour l'hépatite auto-immune, après l'induction, le traitement d'entretien de la rémission doit se poursuivre pendant au moins 24 mois.

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
7 mai 2014****MIKICORT 3 mg, gélule gastro-résistante****B/9 plaquettes thermoformées de 10 gélules (CIP : 34009 356 927 8 8)**

Laboratoire MAYOLY SPINDLER

DCI	budésonide
Code ATC (2012)	A07EA06 (anti-inflammatoire intestinal – corticoïde à usage local)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	<b>« Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée, affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant. Traitement symptomatique de la diarrhée chronique liée à la colite collagène. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure de reconnaissance mutuelle)	Date initiale : 31/05/2001
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et médicaments agréés aux collectivités d'une nouvelle présentation de la spécialité MIKICORT 3 mg, gélule gastro-résistante (boîte de 90), en complément de la présentation déjà inscrite (boîte de 50).

La dose journalière recommandée est d'une gélule (contenant 3 mg de budésonide) trois fois par jour (matin, midi et soir) environ une demi-heure avant les repas. La durée du traitement d'attaque de la maladie de Crohn et du traitement symptomatique de la diarrhée chronique liée à la colite collagène doit être limitée à 8 semaines. Le traitement par MIKICORT 3 mg ne doit pas être interrompu brusquement, mais les doses doivent être diminuées 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 alors être arrêté.

## 03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par MIKICORT est important dans les indications de l'AMM.

### 03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à la présentation déjà inscrite.

**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 « le traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée, affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant », « le traitement symptomatique de la diarrhée chronique liée à la colite collagène » et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65%**



## 04 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée du traitement limitée à 8 semaines.

Dans la mesure où le nombre total de gélules nécessaires pour couvrir la durée maximale du traitement est de 189 gélules, la Commission recommande la mise à disposition du conditionnement en boîte de 10 gélules, plus adapté que la boîte de 50 gélules pour couvrir la totalité du traitement.

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

19 mars 2014

**MIKICORT 3 mg, gélule gastro-résistante**

B/10 plaquettes thermoformées de 10 gélules (CIP : 34009 356 928 4-9)

Laboratoire MAYOLY SPINDLER

DCI	budésonide
Code ATC (2012)	A07EA06 (anti-inflammatoire intestinal – corticoïde à usage local)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	<b>« Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée, affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant. Traitement symptomatique de la diarrhée chronique liée à la colite collagène. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure de reconnaissance mutuelle)	Date initiale : 31/05/2001
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

## 02 CONTEXTE

---

Examen d'une nouvelle présentation de la spécialité MIKICORT 3 mg, gélule gastro-résistante (boîte de 100), mise à disposition en complément de la présentation déjà inscrite (boîte de 50).

La dose journalière recommandée est d'une gélule (contenant 3 mg de budésonide) trois fois par jour (matin, midi et soir) environ une demi-heure avant les repas. La durée du traitement d'attaque de la maladie de Crohn et du traitement symptomatique de la diarrhée chronique liée à la colite collagène doit être limitée à 8 semaines. Le traitement par MIKICORT 3 mg ne doit pas être interrompu brusquement, mais les doses doivent être diminuées 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 alors être arrêté.

## 03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par MIKICORT est important dans les indications de l'AMM.

### 03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à la présentation déjà inscrite.

### 03.3 Recommandations de la Commission

**Compte tenu du caractère non adapté pour une délivrance en pharmacie de ville de ce conditionnement (boîte de 100) au regard de la posologie journalière recommandée d'une gélule trois fois par jour, la Commission donne un avis :**

- **défavorable** à l'inscription de cette nouvelle présentation de la spécialité MIKICORT sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et à la posologie de l'AMM.
- **favorable** à l'inscription de cette nouvelle présentation de la spécialité MIKICORT sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et à la posologie de l'AMM.

► **Conditionnement :** Il n'est pas adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement pour une délivrance en pharmacie de ville.