

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****15 octobre 2014****CREON 5 000 U, granulé gastro-résistant en flacon****B/1 flacon de 20 g de granulés (200 doses de 5 000 U) (CIP : 34009 279 136 5 5)**

Laboratoire ABBOTT PRODUCTS SAS

DCI	pancréatine
Code ATC (2014)	A09AA02 (préparations enzymatiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine du nourrisson et de l'enfant, notamment au cours de la mucoviscidose. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 24/06/2014 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale ATU nominative

Classement ATC	2014 A : Voies digestives et métabolisme A09 : Médicament de la digestion, enzymes incluses A09A : Médicament de la digestion, enzymes incluses A09AA : Préparations enzymatiques A09AA02 : multi-enzymes (lipase, protéase, etc.)
----------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'inscription d'un nouveau dosage (5 000 U) de la spécialité CREON, déjà disponible à des dosages supérieurs : 12 000 et 25 000 U.

La spécialité CREON 5 000 U est adaptée aux posologies recommandées pour le nourrisson et le jeune enfant tandis que les spécialités CREON 12 000 et 25 000 U sont adaptées aux posologies de l'enfant et l'adulte. A noter que l'inscription de la spécialité CREON 40 000 U destinée à l'adolescent et l'adulte est examinée simultanément dans un avis séparé.

Jusqu'au 22 septembre 2014, une spécialité pédiatrique allemande équivalente (KREON für Kinder, 20 g de granulés) était disponible sous ATU nominative. Les deux spécialités CREON 5 000 U et KREON für Kinder ont la même composition quali-quantitative et sont commercialisées par le laboratoire ABBOTT.

CREON 5 000 U est une spécialité à base d'enzymes pancréatiques d'origine porcine (pancréatine), dosée en nombre d'unités lipase (U).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine du nourrisson et de l'enfant, notamment au cours de la mucoviscidose. »

04 POSOLOGIE

« La posologie vise à répondre aux besoins du patient. La posologie optimale doit être recherchée et modulée au cours du temps, en fonction du régime alimentaire et de l'état digestif du patient, c'est-à-dire du nombre de selles et de la stéatorrhée.

La posologie initiale chez le nourrisson et l'enfant doit être ajustée sans dépasser 2 500 unités lipase/kg/repas. Chez la plupart des patients, la posologie ne devrait pas excéder 10 000 unités lipase/kg de poids corporel par jour ou 4 000 unités lipase/gramme de graisse ingérée.

Chez le nourrisson, la posologie initiale est de 5 000 unités lipase par repas (en général 120 ml de lait). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est une manifestation classique de la mucoviscidose. Elle est la principale cause des pertes énergétiques chez ces patients. Non traitée (ou insuffisamment traitée), l'IPE se manifeste par une stéatorrhée (diarrhée grasseuse avec des selles molles, huileuses et malodorantes), des douleurs abdominales, un ballonnement et une perte de poids compte tenu du défaut d'absorption des aliments, principalement les graisses, les vitamines liposolubles (A, D, E et K) et les protéines. Elle peut contribuer à l'apparition d'une dénutrition délétère sur le plan immunologique et respiratoire².

Les enzymes pancréatiques constituent le traitement de première intention de l'IPE^{3,4}.

La posologie en enzymes pancréatiques est individuelle et doit être adaptée en fonction du contenu en graisses des repas. Elle varie de 2 000 à 5 000 U lipase/120 mL de lait chez le nourrisson, de 2 000 à 2 500 U lipase/kg/repas chez les enfants et adultes et doit être divisée de moitié pour les collations⁵.

La posologie quotidienne ne doit pas dépasser selon les recommandations européennes⁶ et américaines⁷ est de l'ordre de 10 000 U lipase/kg/jour afin d'éviter la survenue de colopathie fibrosante^{3,5,8}.

Les dosages actuellement disponibles ne sont pas adaptés aux posologies recommandées chez le nourrisson et le jeune enfant. Néanmoins, avant la mise à disposition du dosage à 5 000 U, l'ouverture des gélules dosées à 12 000 et 25 000 U permettait de traiter les nourrissons et les jeunes enfants.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les médicaments comparables à CREON 5 000 U sont les médicaments à base d'enzymes pancréatiques destinés au traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'enfant :

- CREON 12 000 U, gélule gastro-résistante (pancréatine),
- CREON 25 000 U, gélule gastro-résistante (pancréatine),
- EUROBIOL 12 500 U, granulés (poudre de pancréas), *laboratoire MAYOLY SPINDLER*,
- EUROBIOL 25 000 U, gélule gastro-résistante (poudre de pancréas), *laboratoire MAYOLY SPINDLER*.

Ces 4 comparateurs ont un SMR important.

² Smyth *et al.* European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13:S23-S42.

³ Sermet-Gaudelus *et al.* Recommandations nationales pour la prise en charge du nourrisson dépisté atteint de mucoviscidose. Consensus de la fédération des CRCM. *Arch Pediatr*. 2014 ;21:654-62

⁴ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. October 2009

⁵ Borowitz *et al.* Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155:S73-93

⁶ Sinaasappel M *et al.* Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1:51-75.

⁷ Stallings VA *et al.* Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832-9.

⁸ Munck A. Nutrition et mucoviscidose : de la prise en charge préventive au support nutritionnel. *Nutrition clinique et métabolisme* 2014 ; 28 : 12-16

Il n'existe pas de médicament strictement équivalent à CREON 5 000 U. En effet, tous les autres médicaments à base d'enzymes pancréatiques ont un dosage plus élevé.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent chez le nourrisson et le jeune enfant.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT A L'INTERNATIONAL

La spécialité CREON 5 000 U a une AMM dans 10 pays européens (Autriche, Finlande, Allemagne, Irlande, Pays-Bas, Norvège, Espagne, Suède, Suisse et Royaume-Uni). Elle est en cours d'évaluation dans les autres pays européens. En juillet 2014, CREON 5 000 était remboursable en Autriche, Allemagne, Irlande, Pays-Bas, Norvège, Espagne, Suède et Royaume-Uni. L'évaluation de sa prise en charge dans les autres pays était en cours.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'efficacité de CREON 5 000 U repose sur une étude réalisée chez le nourrisson de faible effectif et sur l'efficacité établie de CREON à des dosages plus élevés dans la mucoviscidose chez des patients plus âgés (4 études).

Chez le nourrisson

Le laboratoire a fourni une étude d'efficacité de phase III, ouverte, non-contrôlée (essai S248.3.003) qui avait pour objectif de mesurer l'amélioration du coefficient d'absorption des graisses (CAG)⁹ sous pancréatine 5 000 U après 8 semaines de traitement¹⁰ (comparaison avant/après).

Douze nourrissons âgés entre 1 et 23 mois ont été inclus. Le CAG moyen à l'inclusion était de 58,0%. Après 8 semaines de traitement par pancréatine 5 000 U, le CAG moyen était de 84,7%, soit une augmentation moyenne par rapport au CAG à l'inclusion de 26,7% (p=0,0013, test t apparié).

Chez l'enfant et l'adulte

L'efficacité et la tolérance de la pancréatine dans le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine associée à la mucoviscidose ont été évaluées par 4 essais cliniques contrôlés *versus* placebo^{11,12,13}.

L'objectif principal était de démontrer la supériorité de CREON par rapport au placebo sur l'augmentation du CAG.

L'augmentation du CAG a été supérieure chez les patients traités par CREON par rapport au placebo dans chacune des 4 études (tableau 1).

⁹ Le Coefficient d'Absorption des Graisses (CAG) évalue le pourcentage des graisses absorbées par l'organisme en prenant en compte les graisses ingérées et l'excrétion fécale des graisses. Il est calculé de la façon suivante :

$CAG (\%) = [(grasses\ absorbées\ en\ g/j) - (grasses\ excrétées\ en\ g/j)] / (grasses\ absorbées\ en\ g/j) \times 100.$

¹⁰ Colombo *et al.* Efficacy and Tolerability of Creon for Children in Infants and Toddlers With Pancreatic Exocrine Insufficiency Caused by Cystic Fibrosis. *Pancreas* 2009;38:693-699.

¹¹ Graff *et al.* Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *Clin Ther.* 2010;32:89-103.

¹² Trapnell Bruce C. *et al.* Efficacy and Safety of Creon 24.000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis *Journal of Cystic Fibrosis* 2009;8:370-377.

¹³ Stern RC *et al.* A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1932-8.

Tableau 1 : Résultats des 4 études versus placebo chez le grand enfant, l'adolescent et l'adulte

Auteurs	Age à l'inclusion (ans)	Posologie ; durée de traitement	N	CAG moyen à la fin du TT, en % (critère de jugement principal)		p
				Pancréatine	Placebo	
Graff <i>et al</i>	7 à 11	4 000 U/g de graisse ingérée ; 5 jours	17	82,8 ± 2,7	47,4 ± 2,7	< 0,001
Trapnell <i>et al</i>	≥ 12	4 000 U/g de graisse ingérée ; 5 jours	63	88,6 ± 2,3	49,6 ± 2,3	< 0,001
Stern <i>et al</i> (enfants et ado.)	7 à 18	Posologie adaptée à la quantité de graisses ingérées ; 5 à 7 jours	38	84,1 ± 2,2	52,2 ± 5,6	< 0,001
Stern <i>et al</i> (adultes)	≥ 18		36	87,2 ± 1,7	50,9 ± 7,3	< 0,001

08.2 Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Chez le nourrisson

Dans l'essai S248.3.003, 9/12 patients (75%) ont eu au moins un évènement indésirable (EI). Aucun EI n'a été sévère ni a mené à l'arrêt du traitement.

Le seul évènement indésirable imputable au traitement a été la constipation (n=2).

Chez l'enfant et l'adulte

Au total, 154 patients de plus de 7 ans atteints de mucoviscidose ont été inclus dans des études versus placebo. Aucun évènement indésirable grave imputable au traitement n'a été observé.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des douleurs abdominales, flatulence, nausée et diarrhée.

8.2.2 Données issues du PSUR

Le laboratoire a transmis le PSUR commun aux spécialités à base de poudre de pancréas couvrant les périodes de juin 2010 à mai 2011, juin 2011 à mai 2012 et juin 2012 à mai 2013.

Le nombre d'enfants ayant consommé des spécialités à base de poudre de pancréas n'y est pas précisé.

Les données du PSUR ne sont pas susceptibles de modifier le profil de tolérance des spécialités à base de poudre de pancréas observé au cours de leurs études cliniques.

8.2.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables cités dans le RCP sont les suivants :

- douleurs abdominales, nausées, vomissement, constipation, distension abdominale, diarrhée, sténose de l'iléo-caecum et du colon,
- éruption cutanée, prurit, urticaire,
- hypersensibilité.

D'autre part, il est précisé qu'aucun effet indésirable spécifique à l'enfant n'a été identifié.

08.3 Données de prescription

D'après la base de données IMS, les spécialités CREON 12 000 U et 25 000 U ont fait l'objet de 136 000 prescriptions (cumul mobile annuel printemps 2014).

Chez l'enfant âgé de 2 à 4 ans, seule la spécialité CREON 12 000 U a été prescrite (n=352 prescriptions). Chez l'enfant âgé de 0 à 2 ans, la base de données IMS ne renseigne aucune prescription de CREON.

08.4 Mesures pour limiter d'utilisation hors-AMM de CREON

Suite à un signal d'utilisation fréquente de CREON hors-AMM, la Commission de la Transparence avait demandé, dans un précédent avis (02/06/2010), à ce que les médecins généralistes à fort taux de prescription de CREON soient sensibilisés sur le respect des indications de CREON. Pour répondre à cette recommandation, le laboratoire ABBOTT a mis en place plusieurs mesures.

Il a diffusé un document rappelant le bon usage des spécialités CREON 12 000 et 25 000 U et une lettre rappelant leurs indications auprès des médecins généralistes à fort taux de prescription de CREON ainsi qu'à certains médecins spécialistes via le réseau des visiteurs médicaux.

Un avenant a été contracté entre le laboratoire ABBOTT et le CEPS en septembre 2013 dans lequel le laboratoire ABBOTT s'engage pendant 2 ans sur :

- un nombre de contacts auprès des médecins spécialistes et des médecins généralistes et
- la remise à tous les prescripteurs de CREON d'un courrier d'information, validé par l'ANSM, sur la prescription de CREON dans le respect de l'AMM.

08.5 Résumé & discussion

L'efficacité de CREON 5 000 U a été étudiée chez 12 nourrissons de moins de 24 mois atteints d'insuffisance pancréatique exocrine associée à la mucoviscidose dans une étude avant/après traitement. Après 8 semaines de traitement, le coefficient d'absorption des graisses (CAG) moyen était de 84,7%, soit une augmentation moyenne de 26,7% par rapport au CAG à l'inclusion (p=0,0013).

L'efficacité de CREON 5 000 U repose également sur 4 études chez des patients plus âgés atteints de mucoviscidose qui ont démontré la supériorité de CREON à des dosages plus élevés en termes d'augmentation de CAG *versus* placebo.

Les principaux effets indésirables rencontrés sous CREON sont des troubles digestifs (en particulier la constipation), des éruptions cutanées, prurit, urticaire et l'hypersensibilité à l'un des composants. Aucun effet indésirable spécifique à l'enfant n'a été identifié.

08.6 Place dans la stratégie thérapeutique

Dès le diagnostic d'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) confirmé par dosage de l'élastase fécale et dès lors que les repas ou collations contiennent des graisses, il est recommandé de prescrire en première intention des enzymes pancréatiques gastro-protégées (EPGP)⁸.

Toutefois, chez le nourrisson atteint de mucoviscidose, les EPGP doivent être débutés dès le diagnostic d'IPE en cas de symptômes cliniques d'IPE avant même les résultats du dosage de l'élastase fécale³.

Actuellement, CREON 5 000 U est la seule spécialité adaptée chez le nourrisson et le jeune enfant.

08.7 Population cible

La population cible de CREON 5 000 U est constituée :

- des nourrissons et des jeunes enfants âgés de 1 mois à 4 ans atteints d'IPE et
- de certains enfants plus âgés atteints d'IPE mais de faible poids. La principale étiologie d'IPE chez les enfants de moins de 4 ans étant la mucoviscidose, la population cible peut être estimée par le nombre de nourrissons et jeunes enfants atteints d'IPE associée à une mucoviscidose.

D'après le registre français de la mucoviscidose, 620 nourrissons et jeunes enfants âgés de 0 à 4 ans et 757 enfants âgés de 5 à 9 ans ont eu recours à des extraits pancréatiques au cours de l'année 2012¹⁴. Etant donné que les enfants atteints de mucoviscidose ont souvent un retard staturo-pondéral et que la posologie en unités lipases est fonction du poids, l'âge des enfants requérant un faible dosage en enzymes pancréatiques peut excéder 4 ans.

Ainsi, le nombre de nourrissons et jeunes enfants susceptibles de recevoir un faible dosage en enzymes pancréatiques varierait entre 620 et 1 377 (= 620+757).

Conclusion

Sur la base de ces données, la population cible de CREON 5 000 U est comprise entre 620 et 1 377 nourrissons et jeunes enfants.

¹⁴ Registre Français de la mucoviscidose Données 2012. Vaincre la mucoviscidose et Ined, Paris 2014. <http://www.registredelamuco.org/>

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu :

- ▶ L'insuffisance pancréatique exocrine conduit à une dénutrition susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients atteints de mucoviscidose.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement substitutif.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
La spécialité CREON 5 000 U étant un complément de gamme, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de cette spécialité sur la santé publique.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique adaptée au nourrisson et au jeune enfant.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité CREON 5 000 U est important dans l'indication de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu :

CREON 5 000 U, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités déjà inscrites. Néanmoins, la mise à disposition de CREON 5 000 U améliore les modalités d'administration des enzymes pancréatiques chez le nourrisson et le jeune enfant.

09.3 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM.

La Commission précise que CREON 5 000 U doit être utilisé uniquement dans l'indication de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65%

▶ Conditionnement

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