

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
5 mars 2014****PLENADREN 5 mg, comprimés à libération modifiée,**

Flacons de 50 comprimés (CIP : 34009 266 249 0 3)

**PLENADREN 20 mg, comprimés à libération modifiée,**

Flacons de 50 comprimés (CIP : 34009 266 250 9 2)

Laboratoire VIROPHARMA

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| DCI                           | Hydrocortisone  |
| Code ATC (2012)               | H02AB09 (Corticostéroïdes à usage systémique - Glucocorticoïdes)              |
| Motif de l'examen             | <b>Inscription</b>  |
| Liste(s)<br>concernée(s)      | <b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)<br><b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2) |
| Indication(s)<br>concernée(s) | <b>« Traitement de l'insuffisance surrénale chez l'adulte »</b>               |

|  |  |
|--|--|
| <b>SMR</b>                                   | <b>Le service médical rendu par PLENADREN est important.</b>   |
| <b>ASMR</b>                                  | <b>La forme galénique à libération modifiée d'hydrocortisone de PLENADREN permet d'approcher le profil pharmacocinétique du rythme physiologique du cortisol, sans qu'aucune conséquence clinique n'ait été démontrée. En conséquence, PLENADREN, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de patients avec insuffisance surrénale.</b> |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <b>Les glucocorticoïdes sont des médicaments de première intention. PLENADREN est une nouvelle spécialité à base d'hydrocortisone administrée par voie orale, disposant d'une galénique à libération modifiée qui représente une alternative à l'HYDROCORTISONE ROUSSEL à libération immédiate.</b>  |
| <b>Recommandations</b>                       |  |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|  |  |
|--|--|
| AMM (procédure)  | Date initiale (centralisée) ; 3/11/2011<br>L'AMM a été associée à une demande d'études cliniques complémentaires (cf. paragraphe 8.4) et d'un PGR.   |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br>Médicament orphelin   |
| Classification ATC   | 2012<br>H Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et insulines<br>H02 Corticostéroïdes à usage systémique<br>H02A Corticostéroïdes à usage systémique (non associés)<br>H02AB Glucocorticoïdes<br>H02AB09 Hydrocortisone |

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités de la spécialité PLENADREN (hydrocortisone) qui a obtenu une AMM le 3/11/2011 accompagnée d'une demande d'étude clinique complémentaire pour évaluer l'efficacité et la tolérance de PLENADREN reposant sur :

- la mise en place d'un registre multicentrique prospectif européen chez des patients avec insuffisance surrénale chronique,
- une étude rétrospective pour évaluer les conditions de prescription de PLENADREN à partir de registres Suédois.

PLENADREN est une spécialité à base d'hydrocortisone développée avec une nouvelle forme galénique, un comprimé à libération modifiée.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de l'insuffisance surrénale chez l'adulte »

## 04 POSOLOGIE

### « Posologie

Plenadren est utilisé comme traitement d'entretien. Les doses substitutives administrées par voie orale doivent être adaptées à la réponse clinique du patient. La dose d'entretien habituelle est de 20 à 30 mg de Plenadren par jour, en une seule prise quotidienne, le matin. Chez les patients qui produisent encore du cortisol endogène, une dose plus faible peut suffire. La dose d'entretien la plus élevée étudiée est de 40 mg. Il convient de recourir à la plus faible dose d'entretien possible. En cas de stress physique et/ou mental important, une substitution supplémentaire par des comprimés d'hydrocortisone à libération immédiate peut être nécessaire, en particulier l'après-midi ou le soir. Voir également la rubrique «Utilisation dans les maladies intercurrentes» qui décrit d'autres moyens d'augmenter provisoirement la dose d'hydrocortisone.

### *Remplacement du traitement classique avec les glucocorticoïdes oraux par Plenadren*

Lors du remplacement d'un traitement de substitution classique avec de l'hydrocortisone par voie orale trois fois par jour par Plenadren, il est possible d'administrer une dose quotidienne totale identique. En raison de la plus faible biodisponibilité de la dose quotidienne de Plenadren comparativement à celle des comprimés d'hydrocortisone classiques administrés trois fois par jour (voir rubrique 5.2), il est nécessaire de surveiller la réponse clinique afin d'adapter individuellement la posologie, si besoin. Le remplacement des comprimés d'hydrocortisone administrés deux fois par jour, d'acétate de cortisone ou de glucocorticoïdes de synthèse par Plenadren n'a pas été étudié, mais le passage à une dose quotidienne de Plenadren équivalente à celle de l'hydrocortisone est recommandé dans de tels cas. Une adaptation posologique peut être nécessaire.

### *Utilisation dans les maladies intercurrentes*

En cas de maladie intercurrente, le risque de développer une insuffisance surrénale aiguë doit être pris en compte.

Dans les cas sévères, une augmentation immédiate de la dose est nécessaire et l'administration d'hydrocortisone par voie orale doit être remplacée par une administration parentérale. L'administration parentérale d'hydrocortisone est justifiée en cas de maladies transitoires telles qu'une infection sévère, en particulier la gastroentérite accompagnée de vomissements et/ou de diarrhées, les épisodes de fièvre élevée, quelle qu'en soit la cause, ou de stress physique important, par exemple en cas d'accidents graves ou d'interventions chirurgicales sous anesthésie générale, voir rubrique 4.4.

Dans les situations moins sévères où l'administration parentérale d'hydrocortisone n'est pas nécessaire, par exemple lors d'infections de bas grade, de fièvre, quelle qu'en soit la cause, et de situations génératrices de stress telles que des interventions chirurgicales mineures, la dose substitutive quotidienne normale administrée par voie orale doit être provisoirement augmentée. Il convient d'augmenter la dose quotidienne totale de Plenadren en administrant la dose d'entretien deux ou trois fois par jour à  $8 \pm 2$  heures d'intervalle (augmentation du nombre de prises, et non de la dose du matin). Ce schéma posologique a été employé dans plus de 300 épisodes de maladies intercurrentes au sein du programme de recherche clinique. Si le médecin traitant le souhaite, il est possible d'administrer des comprimés d'hydrocortisone à libération immédiate à la place ou en complément de Plenadren. L'exposition plasmatique totale au cortisol augmente de façon moins que proportionnelle avec l'augmentation de la dose d'hydrocortisone lors d'une prise, voir rubrique 5.2. Une fois l'épisode de maladie intercurrente terminé, une dose d'entretien normale de Plenadren peut à nouveau être administrée.

Pour les populations particulières et le mode d'administration, se reporter au RCP ».

## **05** BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1</sup>

L'insuffisance surrénale est une maladie caractérisée par un déficit de production hormonale par les glandes surrénales (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et hormones sexuelles) ; elle peut être :

- **primaire** (ou périphérique) lorsqu'elle est liée à une maladie des glandes surrénales elles-mêmes (ex : maladie d'Addison).
- **secondaire** (ou central) liée à une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant un déficit en ACTH (insuffisance corticotrope). Ces atteintes peuvent être dues à l'interruption brutale d'une corticothérapie prolongée, des tumeurs hypophysaires, des infections, des traumatismes ...

<sup>1</sup> Ministère de la Santé de la Jeunesse et des Sports. Insuffisance surrénale. Décembre 2007.

Il existe plus de 20 maladies différentes à l'origine d'une insuffisance surrénale ; chacune ayant des particularités selon la cause, l'hormone déficitaire et l'âge de survenue. La principale complication de cette maladie est l'insuffisance surrénale aiguë.

La prise en charge de l'insuffisance surrénale chronique repose sur :

- le traitement de la cause le cas échéant,
- le traitement substitutif par hydrocortisone,
- l'éducation thérapeutique des patients (régime normosodé, traitement à vie, adaptation des doses en fonction de l'état général, reconnaître les signes d'insuffisance surrénale aiguë...)
- une surveillance clinique et biologique régulière.

Le traitement substitutif fait appel à :

- l'hydrocortisone (HYDROCORTISONE ROUSSEL 10 mg, comprimé sécable) pour corriger le déficit en glucocorticoïdes (20 à 30 mg par jour);
- la fludrocortisone (ADIXONE 50 µg, comprimé) pour corriger le déficit en minéralocorticoïdes lorsqu'il est établi (50 à 150 µg par jour).

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Ce sont tous les traitements substitutifs utilisés dans la prise en charge des insuffisances surrénales chroniques.

| NOM (DCI)<br><i>Laboratoire</i>   | CPT* identique oui / non | Indication   | Date de l'avis SMR/ASMR (Libellé)  | Prise en charge Oui/non |
|---|--------------------------|--|--|-------------------------|
| HYDROCORTISONE ROUSSEL 10 mg, comprimé (hydrocortisone)<br><br><i>Sanofi-Aventis France</i> | Oui<br>Glucocorticoïde   | - Traitement glucocorticoïde de substitution au cours de l'insuffisance surrénale : <ul style="list-style-type: none"><li>insuffisance surrénale primitive : maladie d'Addison, surrénalectomie,</li><li>insuffisance surrénale d'origine hypophysaire: syndrome de Sheehan, insuffisances hypophysaires de causes diverses,</li></ul> - hyperplasie congénitale des surrénales avec ou sans syndrome de perte de sel (syndrome de Debré-Fibiger). | AMM 27/04/1995<br><br>Renouvellement d'inscription : 16/10/2013<br>SMR important | Oui                     |

\*CPT : Classe pharmaco-thérapeutique

Les glucocorticoïdes (HYDROCORTISONE LEURQUIN, BIOCDEX, ROUSSEL, UPJOHN) et les minéralocorticoïdes (SYNCORTIL) administrés par voie injectable, sont utilisés dans la prise en charge des **insuffisances surrénales aiguës**, traitées en urgence.

### 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

#### ► Conclusion

**Le comparateur cliniquement pertinent est HYDROCORTISONE ROUSSEL 10 mg, comprimé.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays       | PRISE EN CHARGE            |   |
|------------|----------------------------|---|
|            | OUI/NON<br>Si non pourquoi | Population(s)<br>Celle de l'AMM ou restreinte |
| Allemagne  | Oui                        | Remboursement général*                        |
| Angleterre | Oui                        | Remboursement général                         |
| Danemark   | Oui                        | Remboursement individuel**                    |
| Norvège    | Oui                        | Remboursement individuel                      |
| Islande    | Oui                        | Remboursement général                         |
| Italie     | Oui                        | Remboursement général                         |
| Suède      | Oui                        | Remboursement individuel                      |
| Espagne    | En cours                   |   |

\*A l'ensemble des patients  
\*\*A certains patients

Le dossier PLENADREN n'a pas été soumis à la FDA.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance de PLENADREN dans le traitement substitutif glucocorticoïde de l'insuffisance surrénale repose sur :

- une étude clinique de phase II/III (DC 06/02A) dont l'objectif était de comparer PLENADREN (hydrocortisone à libération modifiée) à HYDROCORTISONE ROUSSEL (hydrocortisone LI) en termes de biodisponibilité et sa phase de suivi ouvert (DC 06/02B) dont l'objectif était d'évaluer la tolérance,
- un suivi à 6 mois en ouvert de l'étude précitée (étude DC 06/02B),
- un autre suivi en ouvert ayant inclus 55 patients de l'étude DC 06/02B et 16<sup>2</sup> patients supplémentaires, (étude DC 08/01) dont l'objectif était de déterminer la tolérance de PLENADREN en moyenne sur 5 ans et pour laquelle seuls des résultats intermédiaires à 18 mois sont disponibles.

### 08.1 Efficacité : étude DC 06/02A

**Méthode** : étude de phase II/III comparative PLENADREN en 1 prise par jour (OD<sup>3</sup>) versus hydrocortisone LI en trois prises par jour (TID<sup>4</sup>), randomisée ouverte et croisée, réalisée chez 63 patients suivis pendant 2 fois 12 semaines. Un suivi en ouvert de 6 mois était également prévu (étude EC 06/02B).

**Critères d'inclusion** : patients adultes ayant une insuffisance surrénalienne primaire, confirmée depuis plus de six mois et sous traitement substitutif par TID à une dose quotidienne de 20, 25, 30 ou 40 mg par jour stable depuis au moins 3 mois.

**Traitement** (randomisation 1:1) :

PLENADREN en 1 prise par jour à 8h00 (OD)

HYDROCORTISONE ROUSSEL en 3 prises par jour à 8h00, 12h00 et 16h00 (TID).

La dose quotidienne totale d'hydrocortisone était identique dans les deux groupes de traitement et comprise entre 20 et 40 mg/jour.

<sup>2</sup> Patients présélectionnés pour la phase randomisée mais non inclus.

<sup>3</sup> Once Daily

<sup>4</sup> Three times a day

Les périodes de traitement ont été de 12 semaines chacune.

Critère de jugement principal : différence de concentration du cortisol sérique déterminé par l'AUC<sub>0-24h</sub> (aire sous la courbe sur 24h).

Parmi les critères de jugement secondaires, il était prévu le suivi d'autres paramètres pharmacocinétiques, de la tolérance, de la qualité de vie (SF 36, PGWB, échelle EVA) et de critères d'acceptabilité du traitement par les patients. Aucune évaluation du recours potentiel à des traitements corticoïdes de secours n'était prévue.

Un suivi de la pression artérielle était également prévu. Compte tenu de la méthodologie de cette étude, ouverte, reposant sur la double hypothèse d'une réduction de l'exposition au cortisol et de la réduction de l'AUC, aucune conclusion ne peut être tirée de ces données. Elles ne seront donc pas présentées dans cet avis.

RÉSULTATS : analyse en ITT (cf. Tableau 1)

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

- âge moyen : 47 ans [19 ; 71],
- poids moyen : 80 kg [54 ; 121],
- IMC moyen : 26,2 kg/m<sup>2</sup> [18,6 ; 37,3],
- PAD : 124 mmHg [74 ; 183], PAS : 74 mmHg [48 ; 105],

Les doses de traitement substitutif étaient réparties comme suit : 20 mg (12,7%), 25 mg (9,5%), 30 mg (58,7%) ou 40 mg (19,0%) par jour.

**Tableau 1 : résultats en termes d'AUC<sub>0-24</sub> (nmol/l) (Critère de jugement principal)**

|                        | <b>PLENADREN<br/>(OD)</b>  | <b>HYDROCORTISONE<br/>ROUSSEL<br/>(TID)</b> | Différence             | Quotient ajusté sur la<br>période<br>p |
|------------------------|----------------------------|---|------------------------|--|
| <b>AUC 0-24 nmol/l</b> |                            |   |                        |  |
| Moyenne (DS)           | 3962 (1079,6)              | 4879,6 (1194,4)                             | <b>-917,6 (1114,5)</b> | <b>0,806<br/>(0,753-0,862)</b>         |
| Médiane<br>[IC 95%]    | 4839,2<br>(274,2 ; 7621,4) | -935,2<br>(-3936,7 ; 1632,3)                |                        | <b>p&lt;0,001</b>                      |

Les valeurs moyennes d'AUC 0-24 ont été significativement inférieures avec PLENADREN en une prise par jour par rapport à l'hydrocortisone en 3 prises pas jour : 3962 nmol/l (1079,6) versus 4879,6 (1194,4), différence -917,6 nmol/l (1114,5), p<0,001. L'AUC<sub>0-24</sub> a été réduite de 19,4% (quotient ajusté à la période : 0,806 [0,753-0,862]) ; l'exposition totale au cortisol et ses métabolites a donc été plus faible mais il ne peut être établi dans quelle mesure l'exposition au cortisol seul a été réduite.

Il n'y a pas de donnée permettant de conclure sur les conséquences cliniques de cette moindre exposition observée avec l'hydrocortisone à libération modifiée (PLENADREN).

## 08.2 Tolérance

### 08.2.1. Issues des études cliniques

#### Etude DC 06/02A

Dans l'étude DC 06/02A, 38 événements indésirables ont été observés chez 27/64 patients (35.9%) du groupe OD et 12 événements ont été observés chez 11/64 (17.2%) patients du groupe OD.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- asthénie : 7 patients du groupe OD versus 2 du groupe TID.
- nausées : 3 versus 1,
- vertiges : 1 versus 2.

Ces événements indésirables ont été plus fréquemment rapportés dans les huit premières semaines de traitement par PLENADREN.

### **Etude DC 06/02B**

L'étude DC 06/02B est une étude de suivi non comparative des patients de l'étude DC 06/02A (n=63).

Dans cette étude, la tolérance a été globalement la même que celle observée pendant la phase randomisée chez 56,6% des patients : inchangée chez 73,2% des patients, améliorée chez 10,7% et dégradée chez 16,1% (p=0,61).

### **Etude DC 08/01**

Cette étude de suivi à long terme a inclus des patients ayant terminé l'étude DC 06/02 (n=55) auxquels ont été ajoutés de nouveaux patients (n=16).

Les critères de jugement (non hiérarchisés) ont été :

- la tolérance,
- la qualité de vie,
- l'acceptabilité du traitement.

Seuls des résultats intermédiaires à 18 mois de suivi sont disponibles sur les 5 ans prévus en moyenne.

Après 18 mois, la tolérance a été jugée par rapport à la première partie de l'étude :

- inchangée chez 67,2% des patients,
- améliorée chez 20,3%,
- dégradée chez 12,5%.

### **08.2.2. Issues du RCP**

Selon le RCP : « Une étude de douze semaines a montré que, dans l'ensemble, la fréquence et le type des effets indésirables étaient similaires pour les comprimés à libération modifiée de Plenadren administrés une fois par jour et les comprimés d'hydrocortisone administrés trois fois par jour. Une augmentation initiale de la fréquence des effets indésirables a été observée chez environ un patient sur cinq, jusqu'à environ huit semaines après le passage du traitement par des comprimés d'hydrocortisone classiques trois fois par jour au traitement par les comprimés à libération modifiée une fois par jour. Ces effets indésirables (douleur abdominale, diarrhées, nausées et fatigue) sont légers à modérés, transitoires, de courte durée mais peuvent nécessiter une adaptation de la posologie ou un traitement concomitant. La fatigue est un effet très fréquemment observé ».

## 08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance de PLENADREN dans le traitement substitutif de l'insuffisance surrénalienne repose sur :

- une étude clinique de phase II/III (DC 06/02A) dont l'objectif était de comparer PLENADREN (hydrocortisone à libération modifiée) à HYDROCORTISONE ROUSSEL (hydrocortisone LI) en termes de biodisponibilité et sa phase de suivi ouvert (DC 06/02B) dont l'objectif était d'évaluer la tolérance,
- un suivi à 6 mois en ouvert de l'étude précitée (étude DC 06/02B),
- un autre suivi en ouvert ayant inclus 55 patients de l'étude DC 06/02B et 16<sup>5</sup> patients supplémentaires, (étude DC 08/01) dont l'objectif était de déterminer la tolérance de PLENADREN sur 5 ans en moyenne et pour laquelle seuls des résultats intermédiaires à 18 mois sont disponibles.

### **Principaux résultats d'efficacité :**

Les données d'efficacité reposent sur une étude de cinétique (DC 06/02A) dont l'objectif était d'évaluer la biodisponibilité de PLENADREN (hydrocortisone en 1 prise par jour) versus hydrocortisone en 3 prises par jour.

Après 12 semaines de traitement, les valeurs moyennes d'AUC<sub>0-24</sub> ont été significativement inférieures avec PLENADREN en une prise par jour par rapport à l'hydrocortisone en 3 prises par jour : 3962 nmol/l (1079,6) versus 4879,6 (1194,4), différence -917,6 nmol/l (1114,5), p<0,001. L'AUC<sub>0-24</sub> a été réduite de 19,4% (quotient ajusté à la période : 0,806 [0,753-0,862]) ; l'exposition totale au cortisol et ses métabolites a donc été plus faible mais il ne peut être établi dans quelle mesure l'exposition au cortisol seul a été réduite.

Il n'y a pas de donnée permettant de conclure sur les conséquences cliniques de cette moindre exposition avec l'hydrocortisone à libération modifiée (PLENADREN).

### **Principaux résultats de tolérance :**

Dans l'étude DC 06/02A, 38 événements indésirables ont été observés chez 27/64 patients (35,9%) traités en une prise par jour (PLENADREN) et 12 événements ont été observés chez 11/64 (17,2%) patients.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été l'asthénie, les nausées et les vertiges.

La fréquence et le type des effets indésirables étaient similaires entre les comprimés à libération modifiée de PLENADREN administrés une fois par jour et les comprimés d'hydrocortisone administrés trois fois par jour. Une augmentation initiale de la fréquence des effets indésirables a été observée chez environ un patient sur cinq, jusqu'à environ huit semaines après le passage du traitement par des comprimés d'hydrocortisone classiques trois fois par jour au traitement par les comprimés à libération modifiée une fois par jour. Ces effets indésirables (douleur abdominale, diarrhée, nausées et fatigue) sont légers à modérés, transitoires, de courte durée mais peuvent nécessiter une adaptation de la posologie ou un traitement concomitant

### **Discussion :**

Les données reposent sur une étude pharmacocinétique qui ne permet pas de conclure sur les conséquences cliniques de la moindre exposition totale au cortisol et de ses métabolites .

Par ailleurs, dans cette étude, seuls les patients avec insuffisance surrénale primaire ont été inclus ; il n'y a pas de donnée pour les patients avec insuffisance surrénalienne secondaire

---

<sup>5</sup> Patients présélectionnés pour la phase randomisée mais non inclus.

## 08.4 Programme d'études

L'EMA a validé l'AMM de PLENADREN en soumettant le laboratoire à l'obligation de réaliser des études afin d'améliorer l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de PLENADREN en conditions réelles d'utilisation :

- Patients sous et surdosés en glucocorticoïdes : Registre EU-AIR (prospectif, multicentrique, européen concernant l'insuffisance surrénale chronique ;
- Utilisation hors-AMM chez les adultes et les enfants et la femme enceinte : Registre EU-AIR et SWE-DUS (registres rétrospectifs suédois).

Dans le cadre du PGR, des études sont également en cours dans des populations de patients particulières : patients sous et sur dosés en glucocorticoïdes, utilisations hors AMM chez les adultes et les enfants et chez la femme enceinte.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

L'insuffisance surrénale est une pathologie caractérisée par un déficit de production des hormones surrénaliennes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et hormones sexuelles).

Le traitement substitutif consiste en l'administration d'hydrocortisone (HYDROCORTISONE ROUSSEL 10 mg, comprimé sécable) 20 à 30 mg par jour, traitement de référence, en association à la fludrocortisone (ADIXONE 50µg, comprimé) 50 à 150 mg par jour lorsqu'un traitement minéralocorticoïde est nécessaire.

### Place de PLENADREN :

PLENADREN est une nouvelle spécialité à base d'hydrocortisone administrée par voie orale, disposant d'une galénique à libération modifiée qui représente une alternative à l'HYDROCORTISONE ROUSSEL à libération immédiate.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'insuffisance surrénalienne I ou II est une pathologie grave qui, en l'absence de traitement, entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et engage le pronostic vital.
- ▶ PLENADREN représente un traitement à visée substitutive.
- ▶ Son rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique : HYDROCORTISONE ROUSSEL.
- ▶ Les glucocorticoïdes sont des traitements de première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

L'insuffisance corticosurrénalienne de l'adulte et de l'enfant est une affection grave, susceptible d'engager le pronostic vital en absence de traitement, mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté.

L'amélioration de la prise en charge de l'insuffisance corticosurrénalienne constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO\*, Plan Maladies Rares, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Malgré sa nouvelle forme galénique à libération modifiée et du fait de l'existence d'une spécialité à base d'hydrocortisone par voie orale, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité (épisodes d'insuffisance surrénale aiguë) et de qualité de vie pour la spécialité PLENADREN.

La spécialité PLENADREN ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié et ne modifiera pas l'accès des patients aux soins.

Il n'est donc pas attendu d'intérêt en santé publique pour cette spécialité.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PLENADREN est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement de l'insuffisance surrénale chez l'adulte » et aux posologies de l'AMM.**

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

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La forme galénique à libération modifiée d'hydrocortisone de PLENADREN permet d'approcher le profil pharmacocinétique du rythme physiologique du cortisol, sans qu'aucune conséquence clinique n'ait été démontrée. En conséquence, PLENADREN, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de patients avec insuffisance surrénale.

## 010.3 Population cible

La population cible de PLENADREN correspond aux patients avec insuffisance surrénale.

Selon les données incluses dans l'EPAR, la prévalence de l'insuffisance surrénale peut être estimée à 4,5/10 000 personnes, ce qui, rapporté à la population française adulte, permet d'estimer la population cible à un maximum de 22 000 patients.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements :

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.