

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
15 octobre 2014****CREON 40 000 U, gélule gastro-résistante**

Flacon de 100 gélules (CIP : 34009 380 437 7 8)

Laboratoire ABBOTT PRODUCTS SAS

DCI	pancréatine
Code ATC (2014)	A09AA02 (préparations enzymatiques)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'adolescent au cours : - de la mucoviscidose ; - de la pancréatite chronique documentée (notamment par l'existence de calcifications pancréatiques), en présence d'une stéatorrhée &gt; 6 g/24 h ; - des résections pancréatiques céphaliques ou totales. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale : 04/07/2007 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale

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 (40 000 U) de la spécialité CREON, déjà disponible à des dosages inférieurs : 12 000 et 25 000 U.

La spécialité CREON 40 000 U a les mêmes indications que les spécialités CREON 12 000 et 25 000 U. Toutefois, la spécialité CREON 40 000 U est destinée à l'adolescent et l'adulte requérant des doses élevées d'enzymes pancréatiques tandis que les spécialités CREON 12 000 et 25 000 U sont destinées à l'enfant et l'adulte. A noter que l'inscription de la spécialité CREON 5 000 U destinée au nourrisson et au jeune enfant est examinée simultanément dans un avis séparé.

CREON 40 000 U est une spécialité à base d'enzymes pancréatiques d'origine porcine (pancréatine), dosée en nombre d'unités lipase (U).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'adolescent au cours :

- de la mucoviscidose ;
- de la pancréatite chronique documentée (notamment par l'existence de calcifications pancréatiques), en présence d'une stéatorrhée > 6 g/24 h ;
- des résections pancréatiques céphaliques ou totales. »

## 04 POSOLOGIE

---

« 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.

CREON 40 000 U est réservé à l'adulte ou à l'adolescent nécessitant des posologies égales ou supérieures à 40 000 U/repas.

CREON 40 000 U est destiné aux patients chez qui la dose minimale efficace a déjà été évaluée avec des enzymes pancréatiques plus faiblement dosées.

La posologie est de 1 gélule de CREON 40 000 U, 2 à 3 fois par jour, au cours des principaux repas. »

Afin d'harmoniser les RCP en Europe, le laboratoire a soumis auprès des autorités une demande de modification du libellé de la posologie des spécialités CREON 40 000, 25 000 et 12 000 U.

Ce nouveau libellé distingue deux contextes d'insuffisance pancréatique :

- la mucoviscidose où la posologie à ne pas dépasser serait de 10 000 U/kg de poids corporel et par jour ou de 4 000 U/g de graisse ingérée ;

- autres situations hors mucoviscidose : où la posologie requise se situerait entre environ 25 000 et 80 000 U/repas et la moitié de la dose individuelle pour les collations.

A ce jour, cette demande de modification du RCP est toujours en cours d'évaluation.

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est une manifestation classique de la mucoviscidose. Elle peut également survenir au cours d'une pancréatite chronique et après une résection pancréatique céphalique ou totale.

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 respiratoire<sup>2</sup>.

Les enzymes pancréatiques constituent le traitement de première intention de l'IPE<sup>3,4</sup>.

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 2 500 U lipase/kg/repas chez les enfants et adultes et doit être divisée de moitié pour les collations<sup>7</sup>.

La posologie quotidienne à ne pas dépasser selon les recommandations européennes<sup>5</sup> et américaines<sup>6</sup> est de l'ordre de 10 000 U lipase/kg/jour afin d'éviter la survenue de colopathie fibrosante<sup>3,7,8</sup>.

---

<sup>2</sup> Smyth *et al.* European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Journal of Cystic Fibrosis. 2014;13:S23–S42.

<sup>3</sup> 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

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

<sup>5</sup> Sinaasappel M *et al.* Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros 2002;1:51-75.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Munck A. Nutrition et mucoviscidose : de la prise en charge préventive au support nutritionnel. Nutrition clinique et métabolisme 2014;28:12-16.

<sup>8</sup> Borowitz *et al.* Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. J Pediatr. 2009;155:S73-93.

Les dosages actuellement disponibles ne sont pas adaptés aux posologies élevées chez l'adolescent et l'adulte. En effet, si un adulte de 80 kg avait une posologie de 5 000 U lipase/kg par jour, sa dose quotidienne serait de 400 000 U lipase. Ainsi, en fonction du nombre de repas principaux par jour, le nombre de gélules de CREON 25 000 U par prise varierait entre 5 (3 repas principaux/jour) et 8 (2 repas principaux/jour). Ainsi, la mise à disposition d'un dosage plus élevé, permet de limiter le nombre de gélules par prise.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Les médicaments comparables à CREON 40 000 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.

Il n'existe pas de médicament strictement équivalent à CREON 40 000 U. En effet, tous les autres médicaments à base d'enzymes pancréatiques ont un dosage plus faible. Toutefois, les spécialités actuellement disponibles étant également indiquées chez l'adulte et l'adolescent, elles constituent des comparateurs pertinents de CREON 40 000 U.

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

---

La spécialité CREON 40 000 U a une AMM dans 21 pays européens et en Australie. En juillet 2014, CREON 40 000 était remboursable en Australie et dans 16 pays européens, dont le Royaume-Uni et l'Allemagne.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

#### **Insuffisance pancréatique exocrine associée à la mucoviscidose**

Le laboratoire n'a fourni aucune étude randomisée, contrôlée *versus* placebo évaluant l'efficacité de la pancréatine dosée à 40 000 U lipase dans l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) associée à la mucoviscidose.

Toutefois, l'efficacité de CREON à des dosages plus faibles a préalablement été évaluée, chez des patients adolescents et adultes atteints d'IPE associée à la mucoviscidose, dans 3 essais cliniques contrôlés *versus* placebo<sup>9,10</sup>.

L'objectif principal était de démontrer la supériorité de CREON par rapport au placebo sur l'augmentation du coefficient d'absorption des graisses (CAG)<sup>11</sup>.

L'augmentation du CAG a été supérieure chez les patients traités par CREON par rapport au placebo dans chacune des 3 études (tableau 1).

**Tableau 1 : Résultats des 3 études *versus* placebo chez 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)	CAG moyen à la fin du TT, en % (critère de jugement principal)	p
				<b>Pancréatine</b>	<b>Placebo</b>	
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

#### **Insuffisance pancréatique exocrine dans un contexte de pancréatite chronique**

L'efficacité de CREON 40 000 U repose sur une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez des patients ayant une IPE dans un contexte de pancréatite chronique<sup>12</sup>.

Cette étude s'est déroulée dans 11 centres en Inde. Elle prévoyait une période d'une semaine en double aveugle *versus* placebo poursuivie de 51 semaines en ouvert. Elle avait pour objectif de mesurer l'amélioration, par rapport à l'inclusion, du CAG après une semaine de traitement par pancréatine 40 000 U. La posologie était de 2 gélules par repas principal (3 repas par jour) et d'une gélule par collation (2 à 3 collations par jour) pour un total de 6 à 9 gélules par jour.

Au total, 62 patients adultes (âge médian 44 ans) atteints d'IPE dans un contexte de pancréatite chronique ont été randomisés. Le CAG moyen à l'inclusion était de 67% dans chaque groupe.

Après une semaine de traitement, la variation du CAG par rapport à l'inclusion a été de 18,5% dans le groupe pancréatine et de 4,1% dans le groupe placebo, soit une différence de 14,4% en faveur du groupe pancréatine (p=0,001). Ce résultat a été confirmé par l'analyse de la population per protocole.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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 (%) = [(graisses absorbées en g/j – graisses excrétées en g/j) / graisses absorbées en g/j] x 100.

<sup>12</sup> Thorat *et al*. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis - a double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:426-36.

Toutefois, cette étude présente plusieurs limites :

- faible effectif (la différence d'efficacité observée, en termes d'amélioration du CAG, entre le groupe pancréatine et le groupe placebo a été de 14,4% alors que le calcul du nombre de sujet nécessaire était basé sur une différence de 16%),
- très courte durée de traitement (1 semaine).

### **Insuffisance pancréatique exocrine après résection pancréatique**

Le laboratoire n'a fourni aucune étude randomisée, contrôlée *versus* placebo évaluant l'efficacité de la pancréatine dosée à 40 000 U lipase dans l'IPE après une résection du pancréas.

Toutefois, l'efficacité de CREON 25 000 U dans l'IPE après une résection pancréatique a préalablement été évaluée dans 1 essai clinique contrôlé *versus* placebo en double aveugle<sup>13</sup>. Cet essai avait pour objectif de démontrer la supériorité de CREON 25 000 par rapport au placebo en termes d'amélioration du CAG après une semaine de traitement.

Au total, 58 patients adultes ont été randomisés. Après une semaine de traitement, la variation du CAG par rapport à l'inclusion a été de +21,4% dans le groupe pancréatine et de -4,2% dans le groupe placebo, soit une différence de 25,6% en faveur du groupe pancréatine ( $p < 0,001$ ). Ce résultat a été confirmé par une analyse per protocole.

D'autre part, l'efficacité de CREON 12 000 U dans l'IPE au cours d'une pancréatite chronique ou après une résection pancréatique a préalablement été évaluée dans 1 essai clinique contrôlé *versus* placebo<sup>14</sup>. Les résultats de cette étude ne sont pas détaillés dans ce document compte tenu du faible nombre de patients randomisés atteints d'IPE après une résection pancréatique (n=14).

## **08.2 Effets indésirables**

### **8.2.1 Données issues des études cliniques**

#### **Insuffisance pancréatique exocrine associée à la mucoviscidose**

Le laboratoire a fourni une étude observationnelle, non contrôlée évaluant la sécurité de CREON 40 000 U dans le traitement de l'IPE associée à la mucoviscidose, pendant une durée de 2 ans<sup>15</sup>.

Etant donné qu'environ 78% des patients ont reçu des doses quotidiennes supérieures à la dose maximale recommandée, à savoir 10 000 U/kg, les résultats de cette étude ne sont pas présentés dans ce document.

Dans les 3 études *versus* placebo citées ci-dessus ayant évalué l'efficacité et la sécurité de CREON à des dosages plus faibles chez des patients adolescents et adultes atteints d'IPE associée à la mucoviscidose<sup>9,10</sup>, les principaux événements indésirables ont été :

douleur abdominale, flatulence, nausée, diarrhée, augmentation du nombre de selles.

Aucun décès ni événement indésirable grave imputable au traitement n'a été observé.

#### **Insuffisance pancréatique exocrine dans un contexte de pancréatite chronique**

La sécurité de CREON 40 000 U a été étudiée pendant la phase ouverte de 51 semaines de l'étude *versus* placebo, réalisée dans 11 centres en Inde, détaillée plus haut<sup>16</sup>.

Au total, 61 patients ont terminé la phase d'une semaine en double aveugle.

La durée moyenne de traitement a été d'un an.

<sup>13</sup> Seiler CM *et al.* Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:691-702.

<sup>14</sup> Whitcomb *et al.* Pancrelipase Delayed-Release Capsules (CREON) for Exocrine Pancreatic Insufficiency due to Chronic Pancreatitis or Pancreatic Surgery: A Double-Blind Randomized Trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2276-2286.

<sup>15</sup> Littlewood *et al.* A 2-year post-authorization safety study of high-strength pancreatic enzyme replacement therapy (pancreatin 40,000) in cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:197-203.

<sup>16</sup> Ramesh *et al.* A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13-133.

Trente-neuf patients (64%) ont présenté au moins un événement indésirable (EI). Neuf EI ont été imputables au traitement :

- constipation (n=7),
- ballonnements (n=1),
- selles fréquentes (n=1).

Aucun décès ni EI grave imputable au traitement n'a été observé.

### **Insuffisance pancréatique exocrine après résection pancréatique**

La sécurité de CREON 40 000 U chez les patients ayant une IPE dans un contexte de résection pancréatique peut être estimée à partir de la sécurité de CREON 25 000 U. La période en double aveugle d'une semaine de l'étude Seiler *et al*<sup>13</sup> a été poursuivie par une période de 51 semaines en ouvert. Au cours de ces 52 semaines d'étude, 14% des patients ont eu un événement indésirable imputable au traitement : flatulence, douleur abdominale, diarrhée, céphalée et prurit.

### **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.

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 des études cliniques.

### **8.2.3 Données issues du RCP**

Les effets indésirables cités dans le RCP sont les suivant :

- nausées, vomissement, diarrhée, constipation, douleurs abdominales,
- réactions allergiques cutanées.

## **08.3 Données de prescription**

D'après la base de données IMS, la spécialité CREON 12 000 U a fait l'objet de 27 500 prescriptions et CREON 25 000 U, 108 500 prescriptions (cumul mobile annuel printemps 2014). Parmi l'ensemble des prescriptions de CREON 12 000 et 25 000 U (136 000 prescriptions), ces dernières étaient prescrites à plus d'une gélule par prise dans 35% des cas.

## **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.

## 08.6 Résumé & discussion

L'efficacité de CREON 40 000 U chez les adolescents et adultes atteints d'IPE associée à la mucoviscidose repose sur 3 études qui ont démontré la supériorité de CREON à des dosages plus faibles en termes d'augmentation de CAG *versus* placebo.

L'efficacité et la tolérance de CREON 40 000 U dans l'IPE au cours d'une pancréatite chronique ont été étudiées dans une étude contrôlée *versus* placebo chez 62 patients adultes (âge médian 44 ans). Après 1 semaine de traitement en double aveugle, la variation du coefficient d'absorption des graisses (CAG) par rapport à l'inclusion a été de 18,5% dans le groupe pancréatine et de 4,1% dans le groupe placebo, soit une différence de 14,4% en faveur du groupe pancréatine ( $p=0,001$ ).

L'efficacité de CREON 40 000 U chez les adultes atteints d'IPE après une résection pancréatique repose sur 2 études qui ont démontré la supériorité de CREON à des dosages plus faibles en termes d'augmentation de CAG *versus* placebo.

Les principaux effets indésirables rencontrés chez l'adolescent et l'adulte sous CREON sont des troubles digestifs : nausées, vomissement, diarrhée, constipation et douleurs abdominales.

## 08.7 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)<sup>7</sup>.

CREON 40 000 a la même place dans la stratégie thérapeutique de l'IPE que les autres dosages de CREON. Toutefois, pour des commodités d'utilisation, CREON 40 000 U est à préférer chez les adolescents et adultes requérant une dose  $\geq 40\ 000$  U/repas.

## 08.8 Population cible

La population cible est définie par les patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) au cours de la mucoviscidose, de la pancréatite chronique documentée notamment par l'existence de calcifications pancréatiques et en présence d'une stéatorrhée  $> 6$  g/24h ou après résection pancréatique céphalique ou totale, nécessitant une dose de pancréatine  $\geq 40\ 000$  U lipase/repas.

### IPE au cours de la mucoviscidose

D'après le registre français de la mucoviscidose, le nombre de patients adolescents et adultes (15 ans et plus) ayant eu recours à des extraits pancréatiques en 2012 a été d'environ 3 000 patients<sup>17</sup>.

### IPE au cours de la pancréatite chronique

D'après une enquête prospective (P. Levy, 2006) portant sur les adultes consultant en gastro-entérologie en France, l'incidence de la pancréatite chronique en France serait de 4 646 nouveaux cas par an<sup>18</sup>. En multipliant l'incidence estimée par la durée de la maladie allant de 15 à 20 ans, le nombre total de patients atteints de pancréatite chronique en France serait compris entre 70 000 et 90 000.

Dans l'étude de P. Levy, le taux d'IPE chez les patients atteints de pancréatite chronique était de 36 %. En appliquant ce pourcentage, la population cible des extraits pancréatiques dans cette indication serait comprise entre 25 000 et 32 000 patients.

<sup>17</sup> Registre Français de la mucoviscidose Données 2012. Vaincre la mucoviscidose et Ined, Paris 2014. <http://www.registredelamuco.org/>

<sup>18</sup> Lévy P. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30:838-44.

### **IPE après résection pancréatique céphalique ou totale**

D'après les données du PMSI-MCO, 2 472 interventions pour (DPC) et 210 pancréatectomies totales ou subtotaux ont été pratiquées en France au cours de l'année 2013<sup>19</sup>. La DPC entraînerait une IPE chez 30 à 60 % des patients correspondant à environ 740 à 1 480 patients.

En revanche, une pancréatectomie totale ou subtotale entraîne dans tous les cas une IPE.

Ainsi, il y aurait entre 950 et 1 690 patients susceptibles de nécessiter un traitement par extraits pancréatiques à la suite d'une résection pancréatique céphalique ou totale.

Tous les patients ayant une IPE ne requérant pas systématiquement une dose de pancréatine  $\geq$  40 000 U lipase/repas, la population cible calculée est surestimée.

### **Conclusion**

**Sur la base de ces données, la population cible susceptible de bénéficier d'un traitement par CREON 40 000 U est inférieure à 40 000 patients.**

---

<sup>19</sup> ATIH. Statistiques PMSI-MCO. Analyse des actes classants : ensemble des établissements/2013/actes classant en ccam : exérèse du pancréas. [www.atih.sante.fr](http://www.atih.sante.fr); consulté le 10/10/2014.

## 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, en particulier ceux 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 40 000 U étant un complément de gamme, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de cette spécialité sur la santé publique.
- ▶ D'autres dosages peuvent être utilisés chez l'adolescent et l'adulte.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité CREON 40 000 U est important dans l'indication de l'AMM.**

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu :

**CREON 40 000 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 40 000 U améliore les modalités d'administration des enzymes pancréatiques chez les adolescents et adultes requérants une dose  $\geq$  40 000 U/repas.**

### 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 40 000 U doit être utilisé uniquement dans les indications 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.