



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juillet 2016

pancréatine

CREON 5000 U, granulés gastro-résistants

Flacon de 20 g (CIP : 34009 279 136 5 5)

CREON 12000 U, gélule gastro-résistante

B/60 (CIP : 34009 363 964 2 5)

B/120 (CIP : 34009 363 966 5 4)

CREON 25 000 U, gélule gastro-résistante

B/60 (CIP : 34009 363 955 3 4)

Laboratoire MYLAN MEDICAL S.A.S.

Code ATC	A09AA02 (préparations enzymatiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>CREON 5 000 U : « Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine du nourrisson et de l'enfant, notamment au cours de la mucoviscidose. »</p> <p>CREON 12 000 U et 25 000 U : « Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'enfant au cours :</p> <ul style="list-style-type: none">- 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 ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Procédure nationales : CREON 5000 U, granulés gastro-résistants : 24 juin 2014 CREON 12000 U, gélule gastro-résistante : 22 avril 1987 CREON 25000 U, gélule gastro-résistante : 10 janvier 1990 Dernière modification le 23/12/2015 : harmonisation de la rubrique Posologie et mode d'administration avec les RCP européens.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet	
Classification ATC	A A09 A09A A09AA A09AA02	Voies digestives et métabolisme Médicament de la digestion, enzymes incluses Médicament de la digestion, enzymes incluses Préparations enzymatiques multi-enzymes (lipase, protéase, etc.)

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16/05/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 11/04/2012, la Commission a considéré que le SMR de CREON 12000 U et 25000 U restait important dans l'indication de l'AMM.

Dans son avis d'inscription du 15/10/2014, la Commission a considéré que le SMR de CREON 5000 U était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

CREON 5 000 U :

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

CREON 12 000 U et 25 000 U :

« Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'enfant 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 ».

03.2 Posologie

La rubrique « Posologie et mode d'administration » a fait l'objet d'une modification le 23/12/2015 afin d'harmoniser les différents RCP en Europe. Ce nouveau libellé de la posologie exprimée en unité lipase distingue deux contextes d'insuffisance pancréatique :

▪ **Mucoviscidose**

« Nourrissons :

La posologie initiale recommandée est de 5 000 UI pour 120 ml de lait.

« Enfants de moins de 4 ans :

La dose initiale recommandée est de 1 000 UI/kg et par repas.

En fonction de la réponse clinique, la dose pourra être augmentée très progressivement sans dépasser 2 500 UI/kg par repas, 10 000 UI/kg/jour ou 4 000 UI/g de graisses ingérées.

« Adultes, adolescent et enfant de plus de 4 ans :

La dose initiale recommandée est de 500 UI/kg/repas.

En fonction de la réponse clinique, la dose pourra être augmentée très progressivement sans dépasser 2 500 UI/kg par repas, 10 000 UI/kg/jour ou 4 000 UI/g de graisses ingérées.

Pour les enfants de moins de 4 ans ou de faible poids, la présentation en granulés gastro-résistants à un dosage de 5 000 UI/dose est plus particulièrement recommandée afin de permettre un ajustement plus précis de la dose au fractionnement des repas et collations ainsi qu'une identification facile de la dose à ne pas dépasser. »

▪ **Autres indications**

« Le traitement doit être initié à faible dose ; en fonction de la réponse clinique, celle-ci pourra être augmentée très progressivement sans dépasser 2 500 UI/kg par repas, 10 000 UI/kg/jour ou 4 000 UI/g de graisses ingérées.

Généralement, la dose chez l'adulte est comprise entre 25 000 et 80 000 UI par repas. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

▀ Pancréatite chronique

Une étude observationnelle prospective réalisée en Allemagne¹ a montré, après 12 mois de traitement, une diminution significative des symptômes digestifs (diarrhée/stéatorrhée, douleur chronique, nausée, vomissements) et de perte de poids dans deux cohortes de patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine chronique précédemment traités par enzymes pancréatique (n = 206) et naïfs de traitement par enzymes pancréatiques. Aucune différence significative n'a été mise en évidence en termes de malabsorption, météorisme, et dyspepsie. La posologie et l'observance du traitement n'ont pas été notées.

▀ Insuffisance pancréatique exocrine secondaire à une résection du pancréas

Une étude clinique d'efficacité randomisée en double aveugle a comparé pendant 1 semaine le traitement par enzymes pancréatiques (n = 58) au placebo (n = 26) chez des patients ayant

¹ D'Haese et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:834

insuffisance pancréatique exocrine secondaire à une résection du pancréas². Les patients ont été suivis dans une phase ouverte pendant 1 an. Les doses utilisées correspondent à celles actuellement validées.

Après 1 semaine de traitement, la variation du coefficient d'absorption des graisses (CAG) a été plus importante dans le groupe traité par enzymes pancréatiques (21,4 %) que dans le groupe placebo (-4,2 %) ($p < 0,001$). Le CAG est passé de 53,6 % à l'inclusion à 78,4 % après 1 an. Toutefois, chez ces patients dont 50 % avaient une résection majeure, les symptômes et la qualité de vie n'ont pas été améliorés. Les auteurs suggèrent qu'une résection majeure a un impact non seulement sur la sécrétion pancréatique mais aussi sur l'anatomie et la physiologie intestinale.

► Insuffisance pancréatique chronique ou secondaire à une résection du pancréas

Les patients d'une étude randomisée en double aveugle versus placebo déjà examinée par la Commission (Whitcomb, 2010³) ont été inclus dans une phase de suivi ouverte de 6 mois. Les patients adultes avaient une insuffisance pancréatique exocrine confirmée après une chirurgie (résection) pancréatique ou pour une pancréatite chronique. Les enzymes pancréatiques ont été administrées à la dose de 72 000 U lipase par repas et 36 000 U lipase par collation pendant 6 mois. Cinquante-deux patients avaient terminé la phase randomisée ; 51 d'entre eux sont entrés dans l'étude ouverte dont 48 (94,1%) ont terminé l'essai. La posologie a été de 186 960 U de lipase par jour en moyenne (ce qui représente les 2/3 de la dose initialement fixée au cours de l'étude double insu de 7 jours).

Entre le début de l'étude randomisée et la fin de l'étude ouverte, les patients ont gagné 2,7 kg ($p < 0,0001$) et ont réduit la fréquence journalière des selles de - 1,0 ($p < 0,001$).

► Mucoviscidose

L'efficacité de CREON 5000 UI a été évaluée dans une étude non comparative ayant inclus 40 nourrissons et enfants âgés de 1 mois à 3 ans (âge moyen : 26,5 mois) ayant une insuffisance pancréatique exocrine liée à la mucoviscidose⁴. Le traitement a été administré entre 74 et 93 jours aux doses de 3636 à 12 500 U lipase/kg et par jour. Trois enfants (dans le groupe 2-3 ans) ont dépassé la dose maximale journalière fixée (10 417 ; 10 378 et 12 500 U lipase/kg/j).

Après 3 mois, l'augmentation moyenne par rapport à l'inclusion du z-score de la taille par classe d'âge a été de $0,13 \pm 0,48$, celui du z-score du poids par classe d'âge a été de $0,20 \pm 0,39$ et enfin celui du z-score de l'indice de corpulence (IMC) par classe d'âge ($0,29 \pm 0,65$). L'augmentation a été plus marquée chez les enfants de moins de 2 ans que les autres ; la fréquence et l'aspect des selles ont été comparables à celles trouvées dans d'autres études avec CREON.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs couvrant la période 1er juin 2010 au 31 mai 2015). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Un Plan de Gestion des Risques (PGR) pour la pancréatine a été mis en place depuis Juin 2010. La version actuelle du PGR approuvée par l'ANSM le 20 mars 2013, définit la « colopathie fibrosante », « le surdosage à long terme en tant que facteur de risque potentiel important dans la survenue de la colopathie fibrosante » et « l'exposition virale à partir de la source de produit » comme risques potentiels importants.

Il n'y a pas de risque identifié important. Le manque d'information concerne l'impact sur la fertilité

² 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

³ Whitcomb DC 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;105:2276–86

⁴ Kashirskaya NY et al. Safety and efficacy of Creon micro in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015;14:275-8

ou la grossesse ou l'allaitement.

Les mesures de routine de minimisation des risques ont été jugées suffisantes, sauf pour le risque potentiel important d'exposition virale de la source du produit. Ainsi, les mesures pour contrôler et réduire la contamination potentielle à toutes les étapes de production et de l'évaluation des risques en cours sur les virus actuels et futurs ont été définies comme des mesures supplémentaires de réduction des risques pour ce risque potentiel.

Deux études observationnelles pour évaluer le risque potentiel de transmission du parvovirus porcine et l'incidence des colopathies fibrosantes chez des patients atteints de mucoviscidose sont planifiées ou débutée pour la seconde (depuis juillet 2012), à la demande de l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA).

▀ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation et de prescription

▀ Selon les données IMS EPPM, le nombre de prescriptions en ville a été de :

- Cumul mobile annuel (CMA) printemps 2012 : 171 404
- CMA printemps 2013 : 160 152
- CMA printemps 2014 : 136 069
- CMA printemps 2015 : 119 478
- CMA printemps 2016 : 139 248

▀ Le laboratoire a réalisé une étude spécifique à partir des données IMS Lifelink Treatment Dynamics (LTD) qui est un observatoire de prescription longitudinal en vie réelle de 7000 officines de villes représentatives nationalement qui permet de suivre le parcours du patient et l'évolution de son traitement.

Pour les 3 périodes 2013, 2014 et juillet 2014 à juillet 2015, CREON a été prescrit dans toutes les tranches d'âge, mais principalement chez les plus de 60 ans, représentant près de 70 % des prescriptions, dans un contexte morbide et polymorbide (malnutrition, pancréatite chronique qui a évolué après 8 à 15 ans avec la survenue d'une insuffisance pancréatique exocrine et d'un diabète).

Les 40-59 ans représentent 22 à 24 % des prescriptions, les 20-39 ans 5 à 6 % des prescriptions et les 0-19 ans 3 à 4 % des prescriptions.

Dans 72,4 % des cas, la prise a été de 3 gélules par jour et la durée moyenne de l'ordonnance a été de 31 jour à 4 mois dans 48,5 % des cas et de 22 à 30 jours dans 36,0 % des cas (données IMS EPPM automne 2014).

▀ Actions de bon usage mises en place par le laboratoire :

Suite aux remarques de la Commission de la Transparence dans ses précédents avis sur le mésusage dont fait l'objet les enzymes pancréatiques, des actions visant à favoriser le bon usage de CREON ont été mises en place.

En novembre 2011, le laboratoire a créé un élément d'information spécifique au bon usage de CREON 12 000 U et 25 000 U, reprenant les indications thérapeutiques de ces spécialités, des informations sur les pathologies concernées, des rappels sur les recommandations et avis existants et autres informations pratiques telles que la posologie et les mises en gardes/précautions d'emploi. Par ailleurs, une lettre rappelant les indications thérapeutiques des spécialités CREON telles que mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché a été rédigée.

A la suite de l'avis de la Commission de la transparence CREON d'avril 2012, un avenant conventionnel de moyen a été contracté entre le laboratoire et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) en juillet 2013. Le laboratoire s'est engagé pendant 2 périodes de 1 an, soit de

septembre 2013 à août 2014 et de septembre 2014 à août 2015, sur un nombre de contacts auprès des médecins spécialistes visités pour CREON et des médecins généralistes. A partir de septembre 2013, une campagne d'information sur la prescription dans le respect de l'AMM de CREON a été conçue par le laboratoire et validée par l'ANSM en vue d'être remise sous la forme d'un courrier à toutes les catégories de prescripteurs de CREON (médecins généralistes et spécialistes). Le marché des enzymes pancréatiques est en décroissance.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'insuffisance pancréatique exocrine et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{5,6,7,8,9,10,11,12}.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 11/04/2012 et du 15/10/2014, la place de CREON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁵ 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

⁶ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. October 2009

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

⁸ 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.

⁹ Borowitz et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. J Pediatr: 2009;155:S73-93.

¹⁰ 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

¹¹ Smyth et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Journal of Cystic Fibrosis. 2014;13:S23-S42

¹² HAS guide ALD 18 Mucoviscidose http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-025-mucoviscidose-guide_sans_lap.pdf

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 11/04/2012 et 15/10/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'insuffisance pancréatique exocrine, notamment la mucoviscidose, est une affection grave, pouvant engager le pronostic vital.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement substitutif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans ces indications est important.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CREON reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Population cible

La population cible des extraits pancréatiques porcins 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/24 h,
- après résection pancréatique céphalique ou totale.

IPE au cours de la mucoviscidose

D'après le registre français de la mucoviscidose le plus récent (données 2016), le nombre de patients enfants, adolescents et adultes ayant eu recours à des extraits pancréatiques a été de **6 356 patients**.

IPE au cours de la pancréatite chronique

Dans l'enquête de Lévy (2006)¹³ portant sur des adultes ayant consulté un gastro-entérologue sur une période de 3 mois, la prévalence de la pancréatite chronique a été estimée à 26/100 000 habitants correspondant à environ 17 000 cas.

Cependant, l'étude de P. Levy conduit probablement à sous-estimer la prévalence réelle de la pancréatite chronique. En effet, l'étude de Levy concerne des patients ayant consulté un gastro-entérologue mais ne tient pas compte de ceux suivis par d'autres spécialistes ou un médecin généraliste. Après 5 ou 10 années d'évolution chronique, les principaux problèmes rencontrés par les patients sont l'IPE et un diabète sucré. A ce stade, le suivi peut être assuré par un médecin généraliste ou un diabétologue sans intervention d'un gastro-entérologue.

L'étude de P. Levy ne permet pas d'estimer la prévalence de la pancréatite chronique, mais elle permet d'en estimer l'incidence à 4 646 nouveaux cas par an. En multipliant l'incidence estimée de 4 646 nouveaux cas par an 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 Lévy (2006), le taux d'IPE 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**.

¹³ Lévy P. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. Gastroenterol Clin Biol. 2006 Jun-Jul;30(6-7):838-44.

De nouvelles données, concernant les patients ayant une pancréatite chronique, sont disponibles : une étude effectuée à partir des données IMS Lifelink Treatment Dynamics (LTD, données 2013 et 2015), montre que près de 32 000 patients reçoivent des enzymes pancréatiques et un traitement antidiabétique. Cette étude évalue également à 20 000 le nombre de patients traités de façon chronique (au moins 2 gélules/jour pendant 1 an) avec des enzymes pancréatiques mais qui ne sont pas diabétiques, soit un total de **52 000** patients atteints de pancréatite chronique nécessitant un traitement par enzyme pancréatiques.

IPE après résection pancréatite céphalique ou totale

D'après les données du PMSI-MCO, 2 472 interventions pour duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) et 210 pancréatectomies totales ou subtotaux ont été pratiquées en France au cours de l'année 2013.

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.

Les conclusions de l'avis de transparence de 2012 concernant les patients pris en charge pour une tumeur maligne du pancréas ne sont pas modifiées (**5 359 patients** en ALD).

Conclusion

Au total, pour l'ensemble des dosages disponibles et sur l'ensemble de leurs indications, la population cible susceptible de bénéficier d'un traitement par CREON est de **35 000 à 60 000 patients**.

05.3 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 les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Bon usage

La Commission rappelle que l'utilisation des extraits pancréatiques en dehors de l'indication « insuffisance pancréatique exocrine », par exemple dans le traitement des troubles dyspeptiques, n'est pas justifiée et relève d'un mésusage.

Suite aux mesures d'informations mises en place auprès des professionnels de santé depuis 2011, il a été observé, de 2012 à 2015, une réduction des prescriptions en ville des spécialités CREON. La Commission de la transparence est favorable au maintien des mesures visant à renforcer l'information auprès des prescripteurs et des pharmaciens afin de limiter l'utilisation hors AMM des extraits pancréatiques.