



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

*L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 22 juillet 2015
a fait l'objet d'une audition le 4 novembre 2015*

CETORNAN 5 g, poudre pour solution buvable et solution entérale en sachet

B/10 (CIP : 3400933027827)

Laboratoire CHIESI SA

DCI	ornithine (oxoglurate d')
Code ATC (2015)	A05BA06 (thérapeutique hépatique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Adjuvant de la nutrition chez le sujet âgé dénutri. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	29/12/1986 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non soumis à prescription médicale
Classement ATC	A A05 A05B A05BA A05BA 06 Voies digestives et métabolisme Thérapeutique hépatique et biliaire Thérapeutique hépatique, lipotropiques Thérapeutique hépatique ornithine oxoglutarate

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 08/05/2010 (JO du 13/10/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 10 mars 2010, la Commission a considéré que le SMR de CETORNAN 5 g restait modéré dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Adjuvant de la nutrition chez le sujet âgé dénutri.

N.B : la dénutrition est définie par la perte de poids d'au moins 3 kg au cours des 6 derniers mois, associée soit à un indice de masse corporelle (poids corporel/taille²) inférieur à 22, soit à une albuminémie inférieure à 36 g/l. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

► Une revue des études ayant évalué l'ornithine chez les sujets âgés dénutris a été réalisée en 2003¹. Parmi les 5 études recensées, une seule étude² clinique contrôlée et publiée dans une revue à comité de lecture a évalué l'efficacité de l'ornithine dans l'indication de l'AMM. Cette étude randomisée bicentrique en double aveugle a inclus 194 sujets âgés de 74 ans en moyenne, convalescents et retournés à domicile.

Les critères de jugement principaux ont été multiples : asthénie, appétit, le poids, circonférence brachiale, qualité de vie et coûts. Les évaluations ont eu lieu à 2 et 4 mois.

L'état nutritionnel à l'inclusion a été évalué par l'albumine plasmatique dont le score moyen était de 38,8 g/l dans le groupe placebo est de 39,5 g/l dans le groupe CETORNAN, ce qui ne correspond pas à des valeurs montrant une dénutrition (<36 g/l selon le libellé d'indication de l'AMM). La population incluse est donc hors du cadre de l'AMM.

De plus, on ne peut pas connaître l'évolution de l'albuminémie en fin d'étude en raison d'un trop grand nombre de données manquantes.

Les échelles d'évaluation des critères de jugement ne sont pas connues.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire pour démontrer l'efficacité du produit n'est pas fourni.

Les évaluateurs ont été multiples. Il n'y a pas eu d'ajustement des valeurs de p malgré la multiplicité des tests.

Compte tenu de ces lacunes méthodologiques, les résultats de cette étude, hors du cadre de l'AMM, ne peuvent pas être pris en compte. Les résultats sont donc à prendre avec précaution et à titre exploratoire.

Les évolutions des variables subjectives (asthénie et poids) sont en faveur du produit. Il n'y a pas de modification de la circonférence brachiale.

L'augmentation du poids observée avec Cetornan par rapport au placebo, à 30 jours et à 60 jours, n'est pas cliniquement pertinente :

A 30 jours : $1,230 \pm 1,600$ kg versus $0,493 \pm 1,119$ kg, soit un gain de 0,737 kg

A 60 jours : $2,172 \pm 1,912$ kg versus $0,925 \pm 1,652$ kg, soit un gain de 1,247 kg

De plus, aucune information sur le recueil de cette donnée n'est fournie (multiplicité des balances, moment d'évaluation dans la journée, etc.)

► Il n'existe donc pas d'étude répondant aux standards méthodologiques actuels qui a démontré l'efficacité de cette spécialité dans l'indication de l'AMM alors qu'une telle étude aurait pu être réalisée.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1er Juin 2011 au 15 Novembre 2014). Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

¹ Blonde-Cynober F et al. Use of ornithine alpha-ketoglutarate in clinical nutrition of elderly patients. Nutrition 2003;19:73-5

² Brocker P et al. A two-centre, randomized, double-blind trial of ornithine oxoglutarate in 194 elderly, ambulatory, convalescent subjects. Age and Ageing 1994;23:303-6

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), CETORNAN a fait l'objet d'environ 100 000 prescriptions. CETORNAN 5 g est prescrit dans les malnutritions protéino-énergétiques, sans précision dans 28% des cas.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la nutrition chez le sujet âgé et ses modalités de prise en charge³ ont également été prises en compte. Selon les recommandations professionnelles de 2007, il est mentionné que « son utilisation isolée n'est pas recommandée. Si cette molécule est prescrite, il n'est pas utile de la prescrire au-delà de 6 semaines. ».

L'ornithine est donc citée uniquement dans le cadre d'un traitement adjuvant à court terme.

La stratégie de prise en charge nutritionnelle est fondée sur le statut nutritionnel du malade et le niveau des apports alimentaires énergétiques et protéiques spontanés (cf. tableau).

		Statut nutritionnel		
		Normal	Dénutrition	Dénutrition sévère
Apports alimentaires spontanés	Normaux	Surveillance	Conseils diététiques Alimentation enrichie Réévaluation ¹ à 1 mois	Conseils diététiques Alimentation enrichie et CNO Réévaluation ¹ à 15 jours
	Diminués mais supérieurs à la moitié de l'apport habituel	Conseils diététiques Alimentation enrichie Réévaluation ¹ à 1 mois	Conseils diététiques Alimentation enrichie Réévaluation ¹ à 15 jours et si échec : CNO	Conseils diététiques Alimentation enrichie et CNO Réévaluation ¹ à 1 semaine et si échec : NE
	Très diminués, inférieurs à la moitié de l'apport habituel	Conseils diététiques Alimentation enrichie Réévaluation ¹ à 1 semaine, et si échec : CNO	Conseils diététiques Alimentation enrichie et CNO Réévaluation ¹ à 1 semaine et si échec : NE	Conseils diététiques Alimentation enrichie et NE d'emblée Réévaluation ¹ à 1 semaine

¹. La réévaluation comporte :

- le poids et le statut nutritionnel ;
- la tolérance et l'observance du traitement ;
- l'évolution de la (des) pathologie(s) sous-jacente ;
- l'estimation des apports alimentaires spontanés (ingesta).

CNO : compléments nutritionnels oraux ; NE : nutrition entérale

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de l'ornithine dans l'indication de l'AMM.^{4,5}

Compte tenu de :

- l'absence de donnée clinique démontrant l'efficacité de CETORNAN 5 g,
 - d'alternatives non médicamenteuses basées sur une alimentation enrichie,
 - de recommandation de l'ornithine chez le sujet âgé dénutri,
- cette spécialité n'a donc pas de place dans la prise en charge du sujet âgé dénutri.

³ HAS, Recommandations professionnelles, Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Avril 2007

⁴ Alibhai SMH, Greenwood C, Payette H. An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. CMAJ2005;172:773-80

⁵ Morley JE. Anorexia in older patients : its meaning and management. Geriatrics.1990;45:59-62

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Chez la personne âgée, la dénutrition favorise la survenue de morbidités.
- ▶ CETORNAN 5 g entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▶ Il existe des alternatives fondées sur une alimentation enrichie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement adjuvant.

En l'absence de donnée clinique ayant établi de façon indiscutable l'efficacité de l'ornithine dans l'indication de l'AMM, de sa place mal définie dans la stratégie thérapeutique et sur l'avis d'experts, la Commission considère que le service médical rendu par CETORNAN 5 g et ses génériques est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour une prise en charge par la solidarité nationale.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription de CETORNAN 5 g et ses génériques sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication de l'AMM.