

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
11 MARS 2020

pancréatine
CREON (PANCRÉATINE) 35 000 U, gélule gastro-résistante

Première évaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement substitutif d'enzymes pancréatiques dans l'insuffisance pancréatique exocrine au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie ou cancer du pancréas).

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès par rapport aux autres spécialités de CREON (pancréatine) dans le traitement substitutif d'enzymes pancréatiques dans l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie) et dans la prise en charge de l'IPE du cancer du pancréas non résécable.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Stratégie globale :

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 1^{ère} intention des enzymes pancréatiques gastro-protégées (EPGP) que sont les spécialités CREON (pancréatine) et EUROBIOL (poudre de pancréas d'origine porcine). Il est à noter que l'efficacité de CREON (pancréatine) est liée à ses propriétés pharmacologiques intrinsèques, quel que soit le dosage.

Place de CREON 35 000 U (pancréatine) dans la stratégie thérapeutique :

CREON 35 000 U (pancréatine) est un traitement de 1^{ère} intention de l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie ou cancer du pancréas).

► Recommandations particulières

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.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	Traitement substitutif d'enzymes pancréatiques dans l'insuffisance pancréatique exocrine au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie ou cancer du pancréas) ¹ .
SMR	Important
ASMR	<p>Dans l'indication déjà évaluée par la Commission pour d'autres dosages de CREON (pancréatine) à savoir le traitement substitutif d'enzymes pancréatiques dans l'insuffisance pancréatique exocrine au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie), la Commission considère que CREON 35 000 U (pancréatine) est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités CREON (pancréatine) déjà inscrites.</p> <p>Dans le traitement substitutif d'enzymes pancréatiques dans l'insuffisance pancréatique exocrine au cours du cancer du pancréas non résécable, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles de faible niveau de preuve ne permettant pas de valoriser le nouveau dosage de CREON 35 000 U (pancréatine) dans la prise en charge de l'IPE au cours du cancer du pancréas non résécable ; - de recommandations déjà établies précisant la place centrale des soins de support, incluant la prise en charge de l'IPE par un traitement substitutif enzymatique, dans les tumeurs pancréatiques non résécables ; - de son profil de tolérance qui apparaît favorable ; <p>la Commission considère que CREON 35 000 U (pancréatine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'IPE au cours du cancer du pancréas non résécable.</p>
ISP	CREON 35 000 U (pancréatine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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 1ère intention des enzymes pancréatiques gastro-protégées (EPGP) que sont les spécialités CREON (pancréatine) et EUROBIOL (poudre de pancréas d'origine porcine). Il est à noter que l'efficacité de CREON (pancréatine) est liée à ses propriétés pharmacologiques intrinsèques, quel que soit le dosage.</p> <p>CREON 35 000 U (pancréatine) est un traitement de 1ère intention de l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie ou cancer du pancréas).</p>
Recommandation	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.
Population cible	45 000 à 81 000 patients

¹ A noter qu'à la différence de CREON 35 000 U (pancréatine), les autres dosages de CREON (pancréatine) actuellement disponibles et remboursables n'ont pas l'indication spécifiquement dans l'insuffisance pancréatique exocrine du cancer du pancréas non résécable.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité CREON 35 000 U (pancréatine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement substitutif d'enzymes pancréatiques dans l'insuffisance pancréatique exocrine au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie ou cancer du pancréas) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant. CREON 35 000 U (pancréatine) a obtenu l'AMM le 9 octobre 2018.

La spécialité CREON 35 000 U (pancréatine) va se substituer à CREON 40 000 U (pancréatine)². Cette dernière a été évaluée par la Commission de la transparence dans un avis du 15 octobre 2014 avec les conclusions suivantes : service médical rendu (SMR) important et absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités CREON (pancréatine) déjà inscrites. La Commission avait relevé que la mise à disposition de CREON 40 000 U (pancréatine) améliorerait les modalités d'administration des enzymes pancréatiques chez les adolescents et adultes requérants une dose $\geq 40\ 000$ U /repas.

A noter que CREON 35 000 U (pancréatine) à la différence des autres dosages de CREON (pancréatine) actuellement disponibles et remboursables a l'indication spécifiquement dans l'insuffisance pancréatique exocrine du cancer du pancréas non résécable (cf. tableau des comparateurs rubrique 5).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« CREON 35 000 est indiqué dans le traitement substitutif d'enzymes pancréatiques dans l'insuffisance pancréatique exocrine au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie ou cancer du pancréas).

Les gélules gastro-résistantes de CREON sont indiquées chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant. »

03 POSOLOGIE

« La posologie tient compte des besoins individuels et dépend de la sévérité de la maladie et de la composition des aliments.

Le traitement doit être initié à la dose la plus faible recommandée et la posologie doit être augmentée progressivement en surveillant attentivement la réponse du patient, les symptômes et l'état nutritionnel. Les patients doivent être informés de ne pas augmenter le dosage par eux-mêmes.

Les modifications de doses peuvent nécessiter une période d'adaptation de plusieurs jours.

Posologie dans la mucoviscidose

Enfant :

Les dosages en lipase de 20 000 U Ph. Eur et 35 000 U Ph. Eur. peuvent ne pas convenir pour l'initiation d'un traitement chez les patients en dessous d'un certain poids, en fonction de l'âge.

Dans le groupe d'âge pédiatrique, il est recommandé de commencer le traitement avec 1 000 unités lipase/kg/repas chez les enfants de moins de 4 ans et 500 unités lipase/kg/repas chez les enfants de 4 ans et plus.

La posologie nécessaire dans cette population peut donc être établie avec des formes pharmaceutiques contenant moins d'unités lipase (par exemple, 10 000 ou 5 000 unités Ph.Eur. de lipase).

Adolescent et adulte :

² CREON 35 000 U (pancréatine) est fabriqué à partir d'une poudre de pancréas, identique à celle des plus faibles dosages déjà commercialisés.

La dose initiale d'enzymes, en fonction du poids, est de 500 unités lipase/kg/repas.

Tous les groupes d'âge :

La posologie doit être adaptée en fonction de la sévérité de la maladie, du contrôle de la stéatorrhée et du maintien d'un bon état nutritionnel.

Les patients ne doivent pas dépasser 2 500 unités lipase/kg/repas ou 10 000 unités lipase/kg/jour ou 4000 unités lipase/g de graisses ingérées.

Une colopathie fibrosante a été rapportée chez des patients atteints de mucoviscidose prenant plus de 10 000 unités lipase/kg/jour (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie dans les autres pathologies associées à une insuffisance pancréatique exocrine

Adolescent et adulte :

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction du degré de maldigestion et du contenu en graisses du repas. La dose nécessaire pour un repas est comprise entre 25 000 et 80 000 unités lipase et une demi-dose pour une collation. »

04 BESOIN MEDICAL

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est une complication de la pancréatite chronique, de la mucoviscidose, des tumeurs malignes ou bénignes du pancréas ou d'une résection pancréatique céphalique ou totale.

Pendant de nombreuses années, pancréatite aiguë et pancréatite chronique ont été considérées comme des entités radicalement différentes³. Finalement, il apparaît que la pancréatite chronique (PC) résulte de la survenue de plusieurs accidents aigus et que toute pancréatite nécrosante peut aboutir à des lésions chroniques. La cause la plus fréquente de PC est la consommation chronique et massive d'alcool (80 % des patients). Le rôle majeur du tabac a été démontré, comme facteur aggravant et accélérant l'évolution de la PC.

Les manifestations principales de la mucoviscidose concernent l'appareil respiratoire (infections bronchiques précoces et récidivantes, toux, crachats, gêne respiratoire, insuffisance respiratoire...) et l'appareil digestif, principalement le pancréas avec une IPE chez plus de 8 patients sur 10⁴.

La chirurgie pancréatique a vu ses indications et ses techniques se diversifier⁵. Elle est indiquée pour des lésions allant de la tumeur bénigne localisée au cancer du pancréas éventuellement développé sur une maladie diffuse. La proportion d'incidentalomes opérés est devenue importante et la chirurgie a pris également un rôle préventif en réséquant des lésions à haut risque de dégénérescence. L'IPE est la complication la plus fréquente après une pancréatectomie.

Le cancer du pancréas exocrine ou adénocarcinome canalaire pancréatique représente 90 % des formes de cancer du pancréas. Les 10 % restants sont constitués par de nombreux types histologiques beaucoup plus rares (ampullomes, cystadénomes, tumeurs endocrines, tumeurs intracanales). Dans le cancer du pancréas, une IPE est très fréquente, avec une prévalence variant de 50 à 100%⁶.

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 liée au défaut d'absorption des aliments, principalement les graisses, les

³ Levy P. Les 10 commandements de la pancréatite chronique Post'U 2014 : 1-6.

⁴ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs) Mucoviscidose. Juillet 2017.

⁵ Sauvanet A. La chirurgie du pancréas. Bull. Acad. Natle Méd. 2012; 196: 1803-1817.

⁶ Bartel *et al.* Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: a review of the litterature. Dig Liver Dis. 2015; 47 :1013-1020

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 respiratoire⁷.

Le diagnostic de l'IPE repose sur un interrogatoire clinique, la recherche de carences et un dosage biologique de l'élastase fécale. Elle est confirmée par un dosage ELISA de l'élastase fécale sur échantillons de selles, considéré comme pathologique si la valeur d'élastase fécale est en dessous de 100 µg/g de selles, normal si elle est supérieure à 200 µg/g de selles et douteux entre les deux^{7,8}.

Au vu des bénéfices attendus (qualité de vie, perte de poids, survie), il est important de diagnostiquer une IPE précocement et de débiter rapidement le traitement avec des enzymes pancréatiques, qui sont le traitement de première intention de l'IPE^{9,10}. La posologie, quel que soit l'âge, doit être adaptée en fonction de la sévérité de la maladie, du contrôle de la stéatorrhée et du maintien d'un bon état nutritionnel.

Le dosage en lipase de 35 000 U Ph. Eur. peut ne pas convenir pour débiter un traitement chez les patients en dessous d'un certain poids, en fonction de l'âge. Dans les IPE de la population pédiatrique, la posologie nécessaire peut être établie avec des formes pharmaceutiques contenant moins d'unités de lipase (par exemple, 10 000 ou 5 000 unités Ph.Eur. de lipase).

La posologie quotidienne à ne pas dépasser selon le RCP de CREON (pancréatine) est de 10 000 U de lipase/kg/jour, ceci afin d'éviter la survenue de colopathie fibrosante^{9,11,12}.

Dans l'IPE de la mucoviscidose chez l'adulte et l'adolescent, la dose initiale d'enzymes, en fonction du poids, est de 500 unités de lipase/kg/repas. Les patients ne doivent pas dépasser 2 500 unités lipase/kg/repas ou 10 000 unités de lipase/kg/jour ou 4000 unités de lipase/g de graisses ingérées. Dans les autres pathologies associées à une IPE, chez l'adolescent et l'adulte, la dose initiale d'enzymes recommandée, en fonction du poids, est de 500 unités de lipase/kg/repas. La dose nécessaire pour un repas est comprise entre 25 000 et 80 000 unités de lipase et une demi-dose pour une collation.

Dans le traitement substitutif d'enzymes pancréatiques de l'insuffisance pancréatique exocrine au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant, le besoin médical est actuellement couvert par les autres dosages de CREON (pancréatine) ainsi que par d'autres spécialités à base de poudre de pancréas d'origine porcine (cf paragraphe 05 comparateurs cliniquement pertinents).

Aucune de ces spécialités n'a l'AMM dans le traitement substitutif d'enzymes pancréatiques dans l'insuffisance pancréatique exocrine du cancer du pancréas, excepté CREON 20 000 U (pancréatine) qui n'a jamais été évaluée par la Commission (spécialité non remboursable). Toutefois, des recommandations préconisent l'utilisation d'un traitement substitutif par enzyme pancréatique (cf paragraphe 08 Place dans la stratégie thérapeutique) ; le besoin médical est donc couvert par des spécialités utilisées hors-AMM dans cette nouvelle indication.

⁷ Smyth *et al.* European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13:S23–S42.

⁸ Partelli *et al.* Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer. *Dig Liver. Dis* 2012; 44 : 945-951.

⁹ 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

¹⁰ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. October 2009

¹¹ Borowitz *et al.* Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*: 2009;155:S73-93.

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

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de CREON 35 000 U (pancréatine) sont les médicaments indiqués dans le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte, l'adolescent et de l'enfant.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
CREON 5 000 U, granulés gastro-résistants (pancréatine) Mylan Medical SAS	Oui	Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine du nourrisson et de l'enfant, notamment au cours de la mucoviscidose.	20/07/2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
CREON 12 000 U ¹³ , gélules gastro-résistantes (pancréatine) Mylan Medical SAS	Oui	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.	20/07/2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
CREON 25 000 U, gélule gastro-résistante (pancréatine) Mylan Medical SAS	Oui	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.	20/07/2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
CREON 40 000 U, gélule gastro-résistante (pancréatine) Mylan Medical SAS	Oui	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.	15/10/2014	Important	V	Oui

¹³ En septembre 2018, la spécialité CREON 12 000 U (pancréatine) a changé de dénomination pour CREON 10 000 U (pancréatine) pour mieux refléter l'activité lipolytique réelle de la pancréatine contenue dans les gélules.

EUROBIOL 2500 U/dose, granulés gastro-résistants EUROBIOL 12 500 U, gélule gastro-résistante EUROBIOL 40 000 U, gélule gastro-résistante (poudre de pancréas d'origine porcine) <i>Mayoly Spindler</i>	Oui	Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine du nourrisson et de l'enfant (2 500 U/dose) de l'adulte et de l'adolescent (12 500 U et 40 000 U) au cours : - de la mucoviscidose ; - de la pancréatite chronique documentée (notamment par l'existence de calcifications pancréatiques), en présence d'une stéatorrhée \geq 6 g/24h ; - des résections pancréatiques céphaliques ou totales.	06/04/2016	Important	V	Oui
EUROBIOL 12 500 U/Dose , granulés ¹⁴ (poudre de pancréas d'origine porcine) <i>Mayoly Spindler</i>	Oui	Chez des patients non équilibrés avec une formulation gastro-résistante aux doses recommandées, 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 \geq 6 g/24h ; - du suivi des résections pancréatiques céphaliques ou totales.	18/02/2015 (renouvellement)	Important	-	Oui
EUROBIOL 25 000 U, gélule gastro-résistante (poudre de pancréas d'origine porcine) <i>Mayoly Spindler</i>	Oui	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 \geq 6 g/24h ; - des résections pancréatiques céphaliques ou totales.	18/02/2015 (renouvellement)	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Il est à noter que les spécialités EUROBIOL (poudre de pancréas d'origine porcine) n'ont pas l'indication dans l'insuffisance pancréatique exocrine du cancer du pancréas. Un seul dosage de la gamme CREON (pancréatine) a l'indication dans l'insuffisance pancréatique exocrine du cancer du pancréas : la spécialité dosée à 20 000 U qui dispose d'une AMM dans la même situation clinique est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent. Néanmoins, la Commission ne l'a jamais évalué et cette spécialité n'est pas remboursable. Par ailleurs, des recommandations^{32,33} préconisent l'utilisation d'un traitement substitutif par enzyme pancréatique dans l'IPE du cancer du pancréas. Par conséquent, toutes les spécialités à base d'enzymes pancréatiques listées dans le tableau ci-dessus, bien que n'ayant pas l'AMM, peuvent être utilisées dans cette indication.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

¹⁴ Chez un petit nombre de patients (notamment en cas de duodéno pancréatectomie céphalique), le recours à une forme non gastrorésistante pourra être proposée en remplacement partiel ou total de la forme gastrorésistante.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de CREON 35 000 U (pancréatine) sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus dans les indications de l'insuffisance pancréatique exocrine liés à la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie).

Dans la nouvelle indication de l'insuffisance pancréatique exocrine du cancer du pancréas non résecable, les comparateurs cliniquement pertinents de CREON 35 000 U (pancréatine) sont :

- la spécialité CREON 20 000 U (pancréatine) ayant l'AMM mais n'ayant jamais été évaluée par la Commission (spécialité non remboursable) ;
- les autres dosages de CREON (pancréatine) ainsi que les spécialités à base de poudre de pancréas d'origine porcine (EUROBIOL) listées dans le tableau ci-dessus qui n'ont pas l'AMM mais sont recommandées dans cette indication (cf. paragraphe 08 Place dans la stratégie thérapeutique).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne, Italie	Oui	-	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique randomisée, contrôlée ayant évalué l'efficacité de la pancréatine dosée à 35 000 U de lipase dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire a fourni plusieurs études cliniques réalisées avec d'autres dosages de CREON (pancréatine) ayant déjà été évaluées par la Commission dans ses précédents avis et rappelées ci-après. Par ailleurs, dans l'indication de l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) de la pancréatite chronique, le laboratoire a fourni une nouvelle publication d'une méta-analyse¹⁵.

Dans la nouvelle indication de l'IPE du cancer du pancréas résecable, la demande d'inscription de CREON 35 000 U (pancréatine) repose sur 2 études cliniques, *Seiler 2013*²⁷, déjà évaluée par la Commission de la transparence dans son avis du 15/10/2014, et *Saito 2011*¹⁶ ; ainsi que sur 3 études rétrospectives observationnelles^{17,18,19} décrites dans la partie « Données d'utilisation » (cf. paragraphe 07.4).

¹⁵ de la Iglesia-García D et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017; 66:1474–1486.

¹⁶ Saito T et al. The Role of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer: A Prospective Cohort Study. *Pancreas*. 2017; 46:341-346.

¹⁷ Roberts et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy HPB (Oxford). 2017; 19 : 859-867.

¹⁸ Roberts et al. Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: Results of a population-based study *Pancreatology* 2019; 19:114-121

¹⁹ Dominguez-Munoz JE et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC cancer*. 2018; 18:534.

07.1 Efficacité

7.1.1 Insuffisance pancréatique exocrine associée à la mucoviscidose²⁰

Dans cette indication, l'efficacité de CREON (pancréatine) a précédemment été évaluée dans 3 essais cliniques comparatifs *versus* placebo, publiés par Stern et al. en 2000²¹ (enfants de plus de 7 ans, adolescents, adultes), Trapnell et al. en 2009²² (enfants âgés de 12 ans et plus), Graff et al. en 2010²³ (enfants âgés de 7 à 11 ans), dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de CREON (pancréatine) par rapport au placebo sur l'augmentation du coefficient d'absorption des graisses (CAG)²⁴. L'augmentation du CAG a été supérieure chez les patients traités par CREON (pancréatine) par rapport au placebo dans chacune des 3 études.

7.1.2 Insuffisance pancréatique exocrine dans un contexte de pancréatite chronique

Les données fournies ont déjà fait l'objet d'une évaluation par la Commission (avis du 15/10/2014)²⁰. Une étude en double aveugle, comparative *versus* placebo a évalué l'efficacité de CREON 40 000 U (pancréatine) chez des patients ayant une IPE dans un contexte de pancréatite chronique²⁵. Cette étude 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% \pm 14.0 dans le groupe placebo et de 66.5% \pm 14.1 dans le groupe pancréatine.

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% [IC 95% 10.3 ; 18.5] en faveur du groupe pancréatine (p=0,001). Ce résultat a été confirmé par l'analyse de la population per protocole.

Le laboratoire a fourni la publication d'une nouvelle méta-analyse¹⁵ de 17 essais cliniques randomisés, comparatifs, publiés entre 1966 et 2015 qui a évalué l'efficacité des enzymes pancréatiques dans l'IPE au cours de pancréatites chroniques. Parmi les 17 études 14 ont été analysées quantitativement. Les résultats suggèrent que les enzymes pancréatiques ont amélioré significativement le CAG (critère principal) *versus* placebo (83,2 % \pm 5,5 vs 67,4 % \pm 7,0 ; p=0.0001) et *versus* les données en début d'étude (83,7 % \pm 6,0 vs 63,1% \pm 15,0, p<0,00001). Le CAA (Coefficient d'Absorption Azote)²⁶, l'excrétion fécale et les symptômes gastrointestinaux ont également été améliorés chez les patients traités par CREON (pancréatine).

²⁰ Haute Autorité de Santé – Avis de la commission de la Transparence du 14 octobre 2014.

²¹ 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 :1932-1938.

²² Trapnell 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.

²³ 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.

²⁴ 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 :
$$\text{CAG (\%)} = \frac{[(\text{graisses absorbées en g/j} - \text{graisses excrétées en g/j}) / \text{graisses absorbées en g/j}] \times 100}{}$$

²⁵ 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.

²⁶ Le Coefficient d'Absorption de l'azote (CAA) évalue le pourcentage d'azote (protéine) absorbé par l'organisme en prenant en compte l'azote ingéré et l'excrétion fécale et calculé comme suit : Coefficient d'absorption de l'azote CAA (%) = 100 ((azote absorbé (g) - azote excrété (g)) / azote absorbé (g))

7.1.3 Insuffisance pancréatique exocrine après résection pancréatique²⁰

Une étude clinique (Seiler 2013²⁷) randomisée, comparative *versus* placebo en double aveugle a évalué l'efficacité de CREON 25 000 U (pancréatine) (n=32) par rapport au placebo (n=26) en termes d'amélioration du CAG après une semaine de traitement, chez des patients ayant une IPE secondaire à une résection du pancréas totale ou partielle. 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).

Une étude clinique²⁸ réalisée avec CREON 12 000 U (pancréatine) *versus* placebo a randomisé 54 patients (25 dans le groupe pancréatine, 29 dans le groupe placebo), dont 14 étaient atteints d'IPE suite à une résection pancréatique (n=9 et n=5 respectivement) et 40 étaient atteints de pancréatite chronique (n=16 et n=24 respectivement). Cette étude a montré une efficacité sur le critère de jugement principal, à savoir l'amélioration du CAG après une semaine de traitement dans la population de l'étude.

7.1.4 Insuffisance pancréatique exocrine du cancer du pancréas non résécable

L'étude clinique (Seiler)²⁷, dont les résultats globaux sont rappelés au paragraphe 7.1.3 a randomisé 58 patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine secondaire à une résection du pancréas totale ou partielle, dont un faible effectif de 14 patients a subi une résection du pancréas pour adénome pancréatique (n=9 dans le groupe CREON (pancréatine) et n=5 dans le groupe placebo). Les posologies journalières de CREON (pancréatine) étaient élevées et comprises entre 225 000 et 375 000 U lipase dans la population globale de l'étude.

Le laboratoire a également fourni l'étude Saito 2011¹⁶. Il s'agit d'une étude monocentrique prospective comparant une cohorte de 46 patients ayant un cancer du pancréas non résécable sous chimiothérapie et traités par enzymes pancréatiques à une cohorte historique de 45 patients ayant un cancer du pancréas non résécable sous chimiothérapie mais non traités par enzymes pancréatiques. Le critère de jugement principal était l'impact des enzymes pancréatiques sur le statut nutritionnel, prises pendant 16 semaines après le début de la chimiothérapie. Cette étude a montré une amélioration significative de l'évolution du BMI entre le début et le semaine 16 (1,01 vs 0,95 ; p< 0,001), mais non significative de l'albuminémie (1,03 vs 0,97 ; p = 0,131).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude de Seiler²⁷ à l'aide du questionnaire SF-36 mais aucun résultat chiffré n'a été fourni. Une étude, allemande, observationnelle, prospective (D'Haese 2014²⁹) qui a évalué l'effet de CREON (pancréatine) sur les symptômes digestifs, la perte de poids et l'évolution du score de qualité de vie GIQLI (gastrointestinal quality of life index) suggère une amélioration de la qualité de vie après 12 mois de traitement avec CREON (pancréatine).

Compte tenu des données disponibles, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur un éventuel impact de CREON (pancréatine) sur la qualité de vie.

²⁷ 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.

²⁸ 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.

²⁹ D'Haese *et al.* Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43:834.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Il n'a pas été identifié d'étude clinique réalisée avec CREON 35 000 U (pancréatine). Les données de tolérance issues des études cliniques ont été réalisées avec d'autres dosages de CREON (pancréatine) et ont déjà été évaluées par la Commission de la transparence dans ses avis précédents.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)³⁰

Risques importants identifiés	-Aucun
Risques importants potentiels	-Colopathie fibrosante -Surdosage à long terme en tant que facteur de risque potentiel de survenue de colopathie fibrosante. -Exposition virale à partir de la source de produit
Informations manquantes	Fertilité, femmes enceintes / allaitantes

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les 3 derniers PSUR couvrant la période du 1^{er} juin 2015 au 13 avril 2018. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

7.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus sévères observés avec les médicaments à base d'enzymes pancréatiques ont été des réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.4 du RCP) et des colopathies fibrosantes (voir rubrique 4.4 du RCP).

Au cours des essais cliniques, plus de 1 000 patients ont été exposés à CREON.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux et étaient principalement d'intensité moyenne à modérée.

[...]

Population pédiatrique

Aucun effet indésirable spécifique n'a été identifié dans la population pédiatrique. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables ont été identiques chez les enfants atteints de mucoviscidose et chez les adultes. »

07.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni 3 études observationnelles rétrospectives réalisées sur des bases de données ayant inclus des patients atteints de cancer du pancréas non résécable :

- Une étude (*Roberts 2017*¹⁷) sur 469 patients dans un hôpital au Royaume-Uni,
- Une étude (*Roberts 2019*¹⁸) sur une base de données anglaise sur 4554 patients dont l'objectif était d'évaluer l'effet des enzymes pancréatiques sur la survie des patients atteints d'un cancer du pancréas.
- Une étude (*Dominguez Munoz 2018*¹⁹) sur 160 patients dont l'objectif était d'évaluer l'effet des enzymes pancréatiques chez les patients atteints d'un cancer du pancréas non résécable, qui recevaient une chimiothérapie palliative et une prise en charge palliative optimale.

³⁰ Version 3.0 du 20 mars 2013 approuvée par l'ANSM le 14 juin 2014.

Référence	Design	Population d'étude	Nombre de patients inclus	Critère principal
Roberts 2017 ¹⁷	Étude observationnelle rétrospective monocentrique	Cancer du pancréas : patients réséqués	469 patients	Association entre la prise d'enzymes pancréatiques et la survie globale
Roberts 2019 ¹⁸	Étude observationnelle rétrospective sur base de données	Cancer du pancréas : patients réséqués et non réséqués	4554 patients	Analyse de la survie
Dominguez Munoz 2018 ¹⁹	Étude observationnelle rétrospective sur base de données	Cancer du pancréas : patients non réséqués	160 patients	Analyse de la survie

7.4.1 Etude Roberts 2017¹⁷

Il s'agit d'une étude rétrospective chez 469 patients ayant subi une résection pancréatique pour cancer du pancréas dans un hôpital de Birmingham au Royaume-Uni. Un total de 469 patients traités par duodéno-pancréatectomie (DPC) pour tumeur péri ampullaire entre février 2007 et décembre 2015 ont été inclus pour évaluer l'association entre la prise d'enzymes pancréatiques et la survie globale. Un total de 202 patients sur les 469 ont reçu un traitement enzymatique substitutif, exclusivement des gélules de CREON (pancréatine) à la posologie médiane de 75 000 U. La prise d'enzymes pancréatiques était associée à une amélioration de la survie globale avec une médiane de survie de 33,1 mois (avec CREON (pancréatine) *versus* 26,7 mois (sans enzymes pancréatiques) en analyse univariée (HR=0,76 IC95[0,59 ; 0,98]) (p= 0,034). Après prise en compte des facteurs de confusion, le groupe traité par enzymes pancréatiques était associé à une amélioration de la survie globale par rapport au groupe non traité par enzymes pancréatiques (HR=0,75 IC95[0,57 ; 0,99]), p=0,046 en analyse multivariée).

7.4.2 Etude Roberts 2019¹⁸

Cette étude rétrospective a été réalisée à partir d'une base de données anglaise (Clinical Practice Research Datalink/CPRD), qui regroupe les données anonymisées de près de 700 centres de médecine générale, couvrant près de 14 millions de patients au Royaume-Uni. L'objectif était d'évaluer l'effet des enzymes pancréatiques sur la survie des patients atteints d'un cancer du pancréas. Les patients sélectionnés ont été diagnostiqués entre janvier 1998 et septembre 2015 avec un adénocarcinome canalaire du pancréas. La cohorte comportait 4554 patients dont 987 (21,7%) ont reçu des enzymes pancréatiques. Une cohorte de 807 patients traités avec des enzymes pancréatiques ont été appariés à 807 patients non traités par des enzymes pancréatiques. Les résultats de cette étude suggèrent une survie plus importante chez les patients traités par des enzymes pancréatiques. Le temps médian de survie (en jours) était plus élevé chez les patients traités avec enzymes pancréatiques comparativement aux patients non traités par enzymes pancréatiques (ratio de survie = 2,62 ; IC95% 2,27-3,02).

Survie médiane en jours	Enzymes pancréatiques	Contrôles (sans enzymes pancréatiques)	p
Global (807 paires appariées)	274	140	< 0,001
Sous-groupe sans chirurgie (683 paires appariées)	238	119	< 0,001
Sous-groupe sans chirurgie avec chimiothérapie (279 paires appariées)	328	226	< 0,0006
Sous-groupe sans chirurgie sans chimiothérapie (408 paires appariées)	171	71	< 0,001

La survie à 1 an évaluée par la méthode de Kaplan Meyer en fonction des groupes de patients est présentée dans le tableau ci-dessous.

Groupe	Enzymes pancréatiques	Contrôles
Global	0,39	0,22
Sous-groupe sans chirurgie	0,32	0,16
Sous-groupe sans chirurgie avec chimio	0,43	0,26
Sous-groupe sans chirurgie sans chimio	0,25	0,09

7.4.3 Etude Dominguez-Munoz¹⁹

Il s'agit d'une étude rétrospective conduite en Espagne, évaluant l'effet des enzymes pancréatiques chez les patients atteints d'un cancer du pancréas non résécable, traités par une chimiothérapie palliative avec une prise en charge optimale. Entre janvier 2011 et octobre 2016, tous les patients traités pour un cancer localement avancé ou métastatique, objectivé par scanner ou écho endoscopie guidée (EUS), ont été inclus. Un total de 160 patients d'un âge moyen de 70,5 ans (28-100 ans) ont été inclus dans l'analyse. Le groupe 1 comprenait 86 patients (53,75%) qui ont reçu une prise en charge standard, et le groupe 2 comprenait 74 patients (46,25 %) qui avaient en plus une évaluation de leur fonction pancréatique exocrine et un traitement enzymatique si nécessaire pour traiter une IPE.

Un total de 49 patients (66,2 %) du groupe 2 et aucun patient du groupe 1 ont reçu des enzymes pancréatiques. La posologie initiale était de 200 000 U par jour, suivi par une titration jusqu'à la dose de 325 000 U par jour, en fonction de leur poids, de leurs symptômes et de leur état nutritionnel.

La survie dans le groupe 2 de 189 jours (IC95% : 167,0 - 211 jours) a été significativement supérieure à la survie du groupe 1 qui était de 95,0 jours (IC95% : 75,4-114, 6 jours), $p < 0,001$.

Les résultats de ces 3 études observationnelles rétrospectives reposant sur l'analyse de bases de données au Royaume-Uni (Roberts 2019) ou dans un seul centre au Royaume-Uni (Roberts 2017) et en Espagne sont purement exploratoires.

7.4.4 Données de prescriptions

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2019), le nombre de prescriptions des différentes spécialités CREON (pancréatine) est estimé à 174 667, avec la répartition suivante selon les dosages :

Spécialités	Nombre de prescriptions en cumul mobile annuel Eté 2019
CREON (pancréatine) 5000 U	408
CREON (pancréatine) 10 000 U	22 006
CREON (pancréatine) 25 000 U	152 181
CREON (pancréatine) 40 000 U	72

CREON (pancréatine) est uniquement prescrit comme « médicament de la digestion, enzymes incluses ».

07.5 Résumé & discussion

L'évaluation de l'inscription de ce nouveau dosage de CREON (pancréatine) dans l'indication de son AMM repose sur des études cliniques réalisées avec les autres dosages de CREON (pancréatine), précédemment évalués par la Commission de la transparence. Dans le traitement de l'IPE du cancer du pancréas non résécable, indication qui n'a jamais été évaluée par la commission, les données disponibles sont de faible niveau de preuve ; aucune étude clinique randomisée, contrôlée n'a été réalisée avec la spécialité CREON (pancréatine) 35 000 U. Toutefois, pour les tumeurs localement avancées, les tumeurs métastatiques (non résécables), des recommandations^{32,33} précisent que les soins de support, incluant la prise en charge de l'IPE, occupent une place centrale dans la prise en charge.

Selon le RCP de CREON (pancréatine), les effets indésirables les plus sévères observés avec les médicaments à base d'enzymes pancréatiques sont les réactions anaphylactiques et les colopathies fibrosantes ; les effets indésirables les plus fréquents étant des troubles gastro-intestinaux, principalement d'intensité moyenne à modérée.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact de CREON 35 000 U (pancréatine) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est pas démontré.

En conséquence, CREON 35 000 U (pancréatine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical déjà couvert notamment par les autres dosages de CREON (pancréatine) déjà disponibles.

07.6 Programme d'étude

Il n'y a pas d'études en cours ou à venir avec CREON (pancréatine).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dès que le diagnostic d'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est confirmé, après un dosage de l'élastase fécale, le traitement de première intention est constitué par les enzymes pancréatiques gastro-protégées, à prendre au cours de chaque repas et des collations.

Mucoviscidose

La stratégie thérapeutique pour la prise en charge de la mucoviscidose est particulièrement codifiée. Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), actualisé en juillet 2017⁴, précise qu'à tous les âges de la vie un bon état nutritionnel est un élément majeur de préservation du « capital santé », lié de façon significative au pronostic respiratoire et vital. Selon les recommandations, en cas d'IPE (plus de 8 patients/10) une supplémentation par extraits pancréatiques doit être débutée immédiatement. La quantité d'extraits pancréatiques sera à adapter en fonction de la croissance de l'enfant, et de la présence de signes cliniques d'insuffisance pancréatique parfois à dose hors AMM.

Pancréatite chronique

Selon des recommandations européennes³¹, en cas d'IPE chez les patients atteints de pancréatite chronique, la prise d'enzymes pancréatiques est recommandée avec les repas et collations à la dose minimum de 40 000 à 50 000 U lipase par repas et la moitié pour les collations.

Résection du pancréas

Après pancréatectomie, l'IPE est la complication la plus fréquente mais pas toujours immédiate sauf pour les pancréatectomies totales. L'IPE est prise en charge avec des enzymes pancréatiques substitutives.

Cancer du pancréas

Des recommandations récentes précisent la stratégie thérapeutique, en France et en Europe. En France, le Thésaurus National de cancérologie digestive (TNCD) sur le cancer du pancréas³² (2018), rappelle que l'évaluation du patient et de son état nutritionnel est déterminante en exploration pré-thérapeutique. Pour les formes résécables d'emblée, la prise en charge de l'état nutritionnel doit être faite dès le diagnostic. Pour les tumeurs localement avancées, les tumeurs métastatiques (non résécables), les soins de support (incluant la prise en charge de l'IPE) occupent une place centrale dans la prise en charge. Ils ont pour but d'améliorer la qualité de vie et la tolérance, l'adhérence aux traitements anti-tumoraux. Le guide ALD cancer du pancréas³³ publié par la HAS en 2010 précise

³¹ Lohr M et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). UEG J. 2017; 55:153-199.

³² Neuzillet et al. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, juin 2018.

³³ HAS. Guide ALD cancer du pancréas. 2017

que l'évaluation de l'état nutritionnel des patients atteints d'un cancer du pancréas doit toujours être faite avec soin, en exploration pré-thérapeutique et en suivi, que ce soit chez les patients qui pourront avoir une chirurgie ou chez ceux qui sont non résécables. Le diagnostic et la prise en charge de l'IPE doit être la plus précoce possible.

Place de CREON 35 000 U (pancréatine) 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 1^{ère} intention des enzymes pancréatiques gastro-protégées (EPGP) que sont les spécialités CREON (pancréatine) et EUROBIOL (poudre de pancréas d'origine porcine). Il est à noter que l'efficacité de CREON (pancréatine) est liée à ses propriétés pharmacologiques intrinsèques, quel que soit le dosage.

CREON 35 000 U (pancréatine) est un traitement de 1^{ère} intention de l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie ou cancer du pancréas).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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 est une maladie grave conduisant à une dénutrition pouvant engager le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement substitutif.
- ▶ Au même titre que les autres dosages de CREON (pancréatine), le rapport efficacité/effets indésirables de CREON 35 000 U (pancréatine) est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ CREON 35 000 U (pancréatine) est un traitement de 1ère intention de l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie ou cancer du pancréas).

- ▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
 - de sa prévalence/son incidence,
 - du besoin médical considéré comme couvert dans le traitement substitutif d'enzymes pancréatiques dans l'IPE au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie ou cancer du pancréas),
 - de l'absence de réponse supplémentaire apportée par CREON 35 000 U (pancréatine) en termes de morbi-mortalité,
 - de l'absence de donnée robuste sur un éventuel impact de CREON 35 000 U (pancréatine) sur la qualité de vie,
 - de l'absence de donnée fournie permettant d'évaluer un éventuel impact de CREON 35 000 U (pancréatine) sur l'organisation des soins,
- CREON 35 000 U (pancréatine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CREON 35 000 U (pancréatine) 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 sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Prise en charge de l'IPE au cours de la mucoviscidose, de la pancréatite chronique et après pancréatectomie

Dans le traitement substitutif d'enzymes pancréatiques dans l'insuffisance pancréatique exocrine au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple pancréatite chronique, pancréatectomie), la Commission considère que CREON 35 000 U (pancréatine) est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités déjà inscrites.

9.2.2 Prise en charge de l'IPE au cours du cancer du pancréas non résécable

Dans le traitement substitutif d'enzymes pancréatiques dans l'insuffisance pancréatique exocrine au cours du cancer du pancréas non résécable, compte tenu :

- **des données disponibles de faible niveau de preuve ne permettant pas de valoriser le nouveau dosage de CREON 35 000 U (pancréatine) dans la prise en charge de l'IPE au cours du cancer du pancréas non résécable ;**
- **de recommandations déjà établies précisant la place centrale des soins de support, incluant la prise en charge de l'IPE par un traitement substitutif enzymatique, dans les tumeurs pancréatiques non résécables ;**
- **de son profil de tolérance qui apparaît favorable ;**

la Commission considère que CREON 35 000 U (pancréatine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'IPE au cours du cancer du pancréas non résécable.

09.3 Population cible

La population cible de CREON 35 000 UI (pancréatine) est définie par les patients atteints d'une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) au cours de la mucoviscidose ou d'autres pathologies telles que la pancréatite chronique, après résection pancréatique ou le cancer du pancréas non résécable.

Dans le dernier avis de renouvellement d'inscription de la gamme CREON (pancréatine) en date du 20 juillet 2016, la population cible était estimée entre 35 000 et 60 000 patients pour l'IPE au cours de la mucoviscidose, de la pancréatite chronique, ou après résection pancréatique. Il n'a pas été identifié de nouvelle donnée modifiant cette estimation.

Selon les données de la CNAM, le taux d'incidence des cancers pancréatiques est de 13,6 pour 100 000 avec 8 410 nouveaux patients identifiés en 2017. La prévalence est de 37 pour 10 000, avec un effectif de 22 780 patients, selon ces mêmes données.

Le cancer pancréatique exocrine représente 90% des formes de cancer du pancréas soit 20 502 patients³⁴.

Parmi les patients atteints de cancer du pancréas, la prévalence d'une insuffisance pancréatique exocrine varie de 50 à 100%, soit une population cible estimée entre 10 000 et 21 000 patients⁶.

Au total, la population cible de CREON 35 000 U (pancréatine) dans l'ensemble de ses indications est estimée entre 45 000 et 81 000 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Toutefois, le dosage en lipase de 35 000 U Ph. Eur. peut ne pas convenir pour l'initiation d'un traitement chez les patients en dessous d'un certain poids, en fonction de l'âge. En pédiatrie, la posologie nécessaire dans cette population peut être établie avec des formes pharmaceutiques contenant moins d'unités de lipase (par exemple, 10 000 ou 5 000 unités Ph.Eur. de lipase).

A noter que dans les pathologies autres que la mucoviscidose associée à une insuffisance pancréatique exocrine, chez l'adulte et l'adolescent, la dose nécessaire pour un repas est comprise entre 25 000 et 80 000 unités de lipase et une demi-dose pour une collation.

³⁴ Taylor M ; N. Villafane « Nutritional and metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection » 7 March 2017 – MDPI - Nutrients

Autres demandes

Dans son avis du 20 juillet 2016 de renouvellement d'inscription, la Commission rappelait 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.

011

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 5 février 2020 Date d'adoption : 19 février 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 11 mars 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentation concernée	CREON 35 000 U, gélule gastro-résistante 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 gélules (CIP : 34009 301 617 9 1)
Demandeur	MYLAN MEDICAL SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 09/10/2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	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.)