

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 février 2015

EUROBIOL 12 500 U/dose, granulés

Flacon de 20 g (CIP : 34009 367 744 7 6)

EUROBIOL 25 000 U, gélule gastro-résistante

Flacon de 100 gélules (CIP : 34009 395 333 8 4)

Laboratoire MAYOLY SPINDLER

DCI	poudre de pancréas d'origine porcine
Code ATC (2014)	A09AA02 (Préparations enzymatiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <u>Eurobiol 12 500 U :</u> 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 :</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/24h ; - du suivi des résections pancréatiques céphaliques ou totales. <p><u>Eurobiol 25 000 U :</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	Eurobiol 12 500 U : 27 avril 2005 (procédure nationale) Eurobiol 25 000 U : 22 Juin 1988 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Non soumis à la prescription médicale

Classement ATC	2014	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A09	Médicaments de la digestion, enzymes incluses
	A09A	Médicaments de la digestion, enzymes incluses
	A09AA	Préparations enzymatiques
	A09AA02	Multi-enzymes (lipase, protease etc.)

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction du 10 janvier 2011.

Lors du dernier examen (avis du 11 avril 2012), la Commission avait estimé que le SMR restait important dans toutes les indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Eurobiol 12 500 U :

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 ≥ 6 g/24h;
- du suivi des résections pancréatiques céphaliques ou totales

Eurobiol 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

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} mars 2010 au 30 juin 2014).

Un événement indésirable relié au traitement par EUROBIOL 12 500 U a été rapporté (rash maculopapulaire et prurit). Les investigations cliniques ont révélé un carcinome pancréatique chez le patient.

Deux événements indésirables reliés au traitement par EUROBIOL 25 000 U ont été rapportés (anémie hémolytique auto-immune et une néphrite interstitielle associée à une hyperéosinophilie).

► A partir de ces 3 cas, aucun signal de tolérance n'a été identifié et aucune mise à jour du RCP depuis l'avis précédent n'a été nécessaire.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), EUROBIOL a fait l'objet de 48 562 prescriptions (la forme EUROBIOL 25000U, gélule gastro-résistante étant la plus prescrite avec 48 158 prescriptions). Cette spécialité est prescrite dans 38% des cas dans le traitement d'une pancréatite chronique et dans 31% des cas dans le traitement d'une pancréatite aiguë.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le « 11 avril 2012 », la place d'EUROBIOL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 11 avril 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'insuffisance pancréatique exocrine 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 leur indication est important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EUROBIOL reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 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

La Commission regrette l'arrêt de commercialisation de la spécialité EUROBIOL 25 000 U, gélules gastro-résistantes, conditionnées sous plaquettes thermoformées en boîte de 90 gélules.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 avril 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 16/05/2006 par arrêté du 25/10/2007

EUROBIOL 12 500 U

1 flacon en verre de 20 g avec cuillère-mesure (CIP : 367 744-7)

EUROBIOL 25 000U

B/90 gélules (CIP : 342 500-7)

1 flacon en verre de 100 gélules (CIP : 3953338)

LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER

Poudre de pancréas d'origine porcine

ATC : A09AA02 (Médicaments de la digestion / Préparations enzymatiques)

Dates des AMM :

27 avril 2005 (EUROBIOL 12 500 U)

22 juin 1988 (EUROBIOL 25 000 U)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Poudre de pancréas d'origine porcine

1.2. Indications

EUROBIOL 12 500 U

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 ≥ 6 g/24h;
- du suivi des résections pancréatiques céphaliques ou totales.

EUROBIOL 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.

1.3. Posologie

EUROBIOL 12 500 U

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.

La posologie usuelle quotidienne est:

- nourrisson/enfant: 1 cuillère doseuse de 30 granulés par repas ou plus en fonction de l'atteinte pancréatique.
- adulte: 8 à 12 cuillères doseuse de 30 granulés par jour.

EUROBIOL 25 000 U

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.

La posologie usuelle quotidienne est:

- nourrisson jusqu'à 18 mois : 2 gélules
- enfant : 4 gélules
- adulte : 6 gélules

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 2 juin 2010 (Réévaluation du SMR)

« 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 respectivement de première intention (25 000U) et de deuxième (12 500 U).

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important ».

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2011)

A	:	Voies digestives et métabolisme
A09	:	Médicaments de la digestion, enzymes incluses
A09A	:	Médicaments de la digestion, enzymes incluses
A09AA	:	Préparations enzymatiques
A09AA02	:	Multi-enzymes

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les autres traitements des insuffisances pancréatiques externes:

CREON 12 000 U, microgranules gastrorésistants en gélule (B/60) (B/120)

CREON 25 000 U, microgranules gastrorésistants en gélule (B/60)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les mêmes spécialités que mentionnées ci-dessus.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Depuis la dernière évaluation, le laboratoire n'a pas déposé de nouvelles données d'efficacité.

5 ACTUALISATION DE LA 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 > 6g/24h,
- ou après résection pancréatique céphalique ou totale.

▪ IPE au cours de la mucoviscidose

Selon le registre français de la mucoviscidose en 2010¹, sur 5 758 patients atteints de mucoviscidose vus dans l'année, 4 769 étaient traités par enzymes pancréatiques.

Selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) extrapolées à la population française², le nombre de patients pris en charge en ALD pour une mucoviscidose et ayant eu au moins un remboursement d'extraits pancréatiques en 2011 est estimé à 3 281 (intervalle de confiance [IC] 95 % 2 107 à 4 455).

▪ IPE au cours de la pancréatite chronique

Les données disponibles concernant la prévalence de la pancréatite chronique sont limitées tant au niveau international qu'en France³.

Les seules données récentes disponibles en France reposent sur une étude prospective menée par P. Lévy en 2006⁴. Dans cette enquête 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. Cette estimation est cohérente avec les données de la littérature³.

¹ Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2010. Vaincre la mucoviscidose et Ined. Paris, mars 2012. <http://www.vaincrelamuco.org>.

² L'EGB est un échantillon représentatif de l'ensemble des assurés sociaux français au 1/97ème. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques démographiques des bénéficiaires, les prestations remboursées et les ALD depuis 2003. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2011 (n = 594 370) rapporté à la population française au 01/01/2011 (n = 65 001 181). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/109,36.

³ Jupp et al. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010; 24: 219-31.

⁴ 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.

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.

Peu de données sont disponibles concernant le taux d'IPE chez les patients atteints de pancréatite chronique.

Dans l'étude de P. Levy, 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.

- IPE après résection pancréatique céphalique ou totale

La duodéno pancréatectomie céphalique entrainerait une IPE chez 30 à 60 % des patients et serait constante après une pancréatectomie totale ou subtotalaire.

D'après les données du PMSI-MCO, il y a eu 2 192 interventions pour (DPC) et 166 pancréatectomies totales ou subtotalaires ont été pratiquées en France au cours de l'année 2010⁵. Sur ces bases, il y aurait entre 820 et 1 480 patients par an susceptibles de nécessiter un traitement par extraits pancréatiques à la suite d'une résection pancréatique céphalique ou totale.

Selon l'EGB², le nombre estimé de patients pris en charge en ALD pour une tumeur maligne du pancréas et ayant eu au moins un remboursement d'extraits pancréatiques en 2011 est estimé à 5 359 (IC 95 % 3 858 à 6 859).

La population cible des extraits pancréatiques ne peut être estimée avec certitude. Elle serait inférieure à 40 000 personnes.
--

⁵ ATIH. Statistiques PMSI-MCO. Analyse des actes classant : ensemble des établissements/2008/actes classant en ccam : exérèse du pancréas. www.atih.sante.fr; consulté le 27/02/2012.

6 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données de l'EGB extrapolées à la population française², le nombre de sujets ayant eu au moins un remboursement de CREON ou EUROBIOL en 2011 est estimé à **137 139 (IC 95 % 129 557 et 144 722)** (cf. tableau 1). Parmi eux, 43 % ont eu 6 délivrances ou plus de CREON ou EUROBIOL au cours de l'année 2011 et 42 % ont eu une délivrance ponctuelle de ces produits (1 à 2 délivrances).

Une prescription d'insuline ou d'antidiabétique oral a été retrouvée chez 26 % des patients.

Tableau 1 : Nombre de patients ayant eu au moins un remboursement d'extraits pancréatiques en 2011 d'après les données de l'EGB extrapolées à la population française²

spécialité	N	n extrapolé	IC 95 % Borne inférieure	IC 95 % Borne supérieure
CREON	847	92 629	86 395	98 863
EUROBIOL	427	46 697	42 270	51 125
Nombre total de patients*	1 254	137 139	129 557	144 722

* 20 patients ont eu au moins un remboursement de CREON et EUROBIOL

Sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins un remboursement de CREON ou EUROBIOL en 2011, près de 10 % étaient pris en charge pour une ALD en rapport avec les indications des extraits pancréatiques (motif médical de prise en charge en ALD [code CIM-10] mucoviscidose, tumeur maligne du pancréas, pancréatite). La pancréatite chronique ne fait pas systématiquement l'objet d'une demande de prise en charge en ALD. Pour cette raison, le taux de prescriptions en rapport avec les indications de l'AMM est certainement supérieur à 10 %.

Deux études observationnelles de suivi des prescriptions de CREON et EUROBIOL ont été réalisées à la demande de la Commission de la transparence :

- Dans une étude, le pourcentage de patients ayant reçu une prescription d'extraits pancréatiques dans le respect des indications d'AMM a été estimé à 50 % selon les informations recueillies en pharmacie, 58 % selon les informations fournies par les prescripteurs et 51 % selon les informations fournies par les patients (cf. avis CREON du 2 juin 2010) ;
- Dans l'autre étude, le pourcentage de patients ayant reçu une prescription d'extraits pancréatiques dans le respect des indications d'AMM a été estimé à 69 %. Cependant dans cette étude, la définition des prescriptions « hors AMM » a fait l'objet de critiques et a pu conduire à sous-estimer le taux de prescriptions hors-AMM (cf. avis EUROBIOL du 2 juin 2010).

7 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

7.1. Réévaluation du 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 leur indication est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important**.

7.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La compensation de l'insuffisance pancréatique exocrine, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose, impose le recours aux extraits pancréatiques. Chez le tout-petit, il est proposé d'ouvrir la gélule et de donner les microgranules dans une boisson acide. Les doses recommandées par l'AMM en unité lipase (UL) :

- nourrisson : 2 000 à 4 000 UL/120 ml de lait ;
- enfant : 1 000 UL/kg par repas, 500 UL/kg par collation, sans dépasser 10 000 UL/kg/j ;
- adolescent et adulte : ne pas dépasser 250 000 UL/j (10 gélules à 25 000 UL/j).

Ces doses doivent être adaptées au cas par cas. Le patient peut moduler la posologie en fonction de la richesse en graisses des repas. Les doses peuvent être augmentées en cas de diarrhée ou d'inconfort digestif persistant.

La prise en charge nutritionnelle dans la mucoviscidose se heurte fréquemment à un problème d'observance nécessitant la coordination entre l'ensemble des intervenants, le patient et son entourage⁶.

7.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

La Commission de la transparence rappelle au CEPS sa préoccupation quant à la prescription hors AMM des extraits pancréatiques.

7.3.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

7.3.2. Taux de remboursement : 65%.

⁶ Extrait de : *Conférence de consensus, Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose (observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme)* – Nov 2002



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 juin 2010

EUROBIOL 12 500 U

1 flacon en verre de 20 g avec cuillère-mesure (CIP : 367 744-7)

EUROBIOL 25 000U

B/90 gélules (CIP : 342 500-7)

1 flacon en verre de 100 gélules (CIP : 3953338)

LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER

Poudre de pancréas d'origine porcine

Date d'AMM : 27 avril 2005 (EUROBIOL 12 500 U)

22 juin 1988 (EUROBIOL 25 000 U)

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu conformément à l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale et renouvellement d'inscription

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Poudre de pancréas d'origine porcine

1.2. Indications

EUROBIOL 12 500 U

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 ≥ 6 g/24h;
- du suivi des résections pancréatiques céphaliques ou totales.

EUROBIOL 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.

1.3. Posologie

EUROBIOL 12 500 U

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.

La posologie usuelle quotidienne est:

- nourrisson/enfant: 1 cuillère doseuse de 30 granulés par repas ou plus en fonction de l'atteinte pancréatique.
- adulte: 8 à 12 cuillères doseuse de 30 granulés par jour.

EUROBIOL 25 000 U

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.

La posologie usuelle quotidienne est:

- nourrisson jusqu'à 18 mois: 2 gélules
- enfant: 4 gélules
- adulte: 6 gélules

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 6 juillet 2005

« La Commission note une nouvelle fois l'existence d'une forte dérive d'utilisation d'EUROBIOL en dehors des indications de l'AMM et demande instamment que la firme mette en place un suivi des prescriptions permettant d'identifier les caractéristiques des patients recevant ces traitements, les indications précises et les conditions d'utilisation de la spécialité EUROBIOL et présente ses résultats dans un délai de 2 ans.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM en l'attente des résultats de cette étude. »

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2010)

A : Voies digestives et métabolisme
A09 : Médicaments de la digestion, enzymes incluses
A09A : Médicaments de la digestion, enzymes incluses
A09AA: Préparations enzymatiques
A09AA02 :Multi-enzymes

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les autres traitements des insuffisances pancréatiques externes:
CREON 12 000 U, microgranules gastrorésistants en gélule (B/60) (B/120)
CREON 25 000 U, microgranules gastrorésistants en gélule (B/60)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les mêmes spécialités que mentionnées ci-dessus.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Effacité/sécurité

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie depuis la dernière évaluation.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Une étude observationnelle de suivi de prescription a été réalisée, dont le protocole a fait l'objet d'une validation par le groupe ISP de la HAS en juillet 2008. Les résultats ont été soumis à la HAS et sont présentés et discutés en ANNEXE.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du 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 respectivement de première intention (25 000U) et de deuxième (12 500 U).

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La compensation de l'insuffisance pancréatique exocrine, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose, impose le recours aux extraits pancréatiques. Chez le tout-petit, il est proposé d'ouvrir la gélule et de donner les microgranules dans une boisson acide.

Les doses doivent être adaptées au cas par cas. Le patient peut moduler la posologie en fonction de la richesse en graisses des repas. Les doses peuvent être augmentées en cas de diarrhée ou d'inconfort digestif persistant.

La prise en charge nutritionnelle dans la mucoviscidose se heurte fréquemment à un problème d'observance nécessitant la coordination entre l'ensemble des intervenants, le patient et son entourage¹.

6.3. 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 > 6g/24h ou après résection pancréatique céphalique ou totale.

IPE au cours de la mucoviscidose

Le nombre de malades atteints de la mucoviscidose en France est estimé à environ 6 000 personnes². Une IPE plus ou moins précoce et sévère concerne 85% à 90% des patients³ soit une population estimée entre 5 100 et 5 400 patients.

IPE au cours de la pancréatite chronique

D'après une enquête prospective portant sur les adultes consultant en gastro-entérologie en France⁴, la prévalence de la pancréatite chronique en France serait de 26/100 000 habitants correspondant à environ 17 000 cas d'après les données sur la population française au 1^{er} janvier 2010⁵. Dans cette étude, une IPE était présente dans 36 % des cas soit une population estimée à 6 150 patients.

IPE après résection pancréatique céphalique ou totale

D'après les données du PMSI-MCO, près de 2 100 interventions pour duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) et 190 pancréatectomies totales ou subtotaux

¹ Extrait de : Conférence de consensus, Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose (observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme) – Nov 2002

² HAS. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : État des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Janvier 2009.

³ Turck D. Atteintes digestives dans la mucoviscidose et prise en charge nutritionnelle. La Revue du Praticien; No 2 p.151-7 ; 31/01/2003.

⁴ 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.

⁵ Population totale au 1^{er} janvier 2010 selon l'Insee (www.insee.fr) : 64 667 374

ont été pratiquées en France au cours de l'année 2008⁶. La DPC entrainerait une IPE chez 30 à 60 % des patients correspondant à environ 630 à 1 260 patients. L'IPE est constante après une pancréatectomie totale ou subtotale soit environ 190 patients. Sur ces bases, il y aurait entre 820 et 1 450 patients susceptibles de nécessiter un traitement par extraits pancréatiques à la suite d'une résection pancréatique céphalique ou totale.

Au total, la population cible susceptible de bénéficier d'un traitement par EUROBIOL est estimée entre 12 000 et 13 000 patients.

6.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

⁶ ATIH. Statistiques PMSI-MCO. Analyse des actes classant : ensemble des établissements/2008/actes classant en ccam : exérèse du pancréas. www.atih.sante.fr; consulté le 26/03/2010.

ANNEXE

AVIS DU GROUPE IMPACT DE SANTE PUBLIQUE SUR LES RESULTATS DEFINITIFS (octobre 2008) DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION EUROBIOL

PROTOCOLE : Etude OPEN : Observatoire des Prescriptions d'Eurobiol au plan National
VERSION : Rapport définitif d'octobre 2008
SPECIALITE : Eurobiol
LABORATOIRE : **Mayoly Spindler**
DATE AVIS : 05/02/2009

RAPPEL DE LA DEMANDE

Suite à des résultats montrant un taux élevé de prescriptions hors AMM, la Commission de la transparence, dans son avis du 06/07/2005, a demandé qu'une étude post-inscription soit réalisée. Le libellé de cette étude est : « La Commission note une nouvelle fois l'existence d'une forte dérive d'utilisation d'Eurobiol en dehors des indications de l'AMM et demande instamment que la firme mette en place un suivi des prescriptions permettant d'identifier les caractéristiques des patients recevant ces traitements, les indications précises et les conditions d'utilisation de la spécialité Eurobiol et présente ses résultats dans un délai de 2 ans. »

RESULTATS PRESENTES

Pour répondre à la demande de la CT, le laboratoire a mis en place une étude pharmaco-épidémiologique observationnelle, transversale, multicentrique à partir d'un échantillon représentatif de patients traités par Eurobiol depuis au moins 1 mois.

Le protocole prévoyait d'inclure 1500 patients par l'intermédiaire de 500 médecins généralistes, 125 gastroentérologues (libéraux ou mixtes) et 25 Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM).

In fine, 944 patients ont été recrutés : 728 par 301 médecins généralistes, 110 par 40 gastroentérologues et 106 par 11 CRCM.

DESCRIPTION DES MEDECINS

DESCRIPTION DES MEDECINS GENERALISTES

Les 301 médecins généralistes participants sont essentiellement des hommes (82,1%) ; 23,9% exerçaient dans le bassin parisien et la région parisienne, 17,9% en région méditerranée, 15,3% en région ouest et 13,6% en région sud-ouest. Les médecins généralistes ayant participé à l'étude ne sont pas représentatifs de l'ensemble des médecins généralistes en France (sexe et lieu d'exercice).

Sur l'année écoulée, les médecins des CRCM avaient prescrits des extraits pancréatiques à environ 9 patients en moyenne (médiane = 6 patients) et Eurobiol à 7 patients en moyenne.

DESCRIPTION DES GASTRO-ENTEROLOGUES

Les 40 gastroentérologues participants étaient des hommes dans 87,5% des cas et étaient représentatifs selon le sexe et le lieu d'exercice de l'ensemble des gastroentérologues exerçant en France.

Sur l'année écoulée, les médecins gastro-entérologues avaient prescrit des extraits pancréatiques à environ 14 patients en moyenne (médiane = 9 patients) et Eurobiol à 9 patients en moyenne.

DESCRIPTION DES Les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM)

Dans les 11 CRCM inclus dans l'étude, les médecins responsables étaient des hommes dans 54,6% des cas. La répartition géographique des CRCM était la suivante : 1 CRCM était implanté dans la région

Nord, et 3 CRCM étaient implantés respectivement en région méditerranée, bassin parisien et sud-ouest.

Sur l'année écoulée, les médecins généralistes avaient prescrits des extraits pancréatiques à environ 71 patients en moyenne (médiane = 40 patients) et Eurobiol à 15 patients en moyenne.

DESCRIPTION DES PATIENTS

PATIENTS INCLUS PAR LES MEDECINS GENERALISTES

Les patients inclus par les médecins généralistes (n=728) étaient âgés en moyenne de 61,6 ans et étaient dans 60,4% des cas des hommes.

Ils étaient traités par extraits pancréatiques depuis 3,5 ans en moyenne (médiane = 18 mois).

Lorsque il s'agissait d'Eurobiol, les patients étaient traités depuis 2,9 ans en moyenne (médiane = 12 mois). L'initiation du traitement par Eudobiol a été réalisée dans 72,2% des cas en milieu libéral et dans 27,3% des cas à l'hôpital. Cette initiation a été faite dans 58,2% des cas par un généraliste et dans 33,7% des cas par un gastro-entérologue.

Pour ces patients, les motifs principaux de prescription (plusieurs motifs possibles) étaient :

- des troubles fonctionnels intestinaux dans 42% des cas
- une insuffisance pancréatique exocrine dans 40,3% des cas
- des diarrhées sans cause retrouvée dans 36% des cas
- des douleurs abdominales inexplicables dans 26,9% des cas
- une dyspepsie dans 26,0% des cas.

Parmi les patients inclus par les généralistes, 62,5% (n=455) avaient au moins une donnée renseignée dans le cadre de la description d'une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) : année de diagnostic, IPE liée à une pancréatite chronique ou une mucoviscidose ou une résection pancréatique, mode de diagnostic de l'IPE.

Pour 51,2% des patients, une ou plusieurs explorations fonctionnelles ont été effectuées, dont la mesure de la stéatorrhée dans les selles pour 63,5% d'entre eux. Sa valeur moyenne était de 9,9 g/24 heures (médiane = 8,5 g/24h).

PATIENTS INCLUS PAR LES MEDECINS GASTROENTEROLOGUES

Les patients inclus par les gastroentérologues (n=110) étaient âgés en moyenne de 56,9 ans et étaient dans 62,3% des cas des hommes.

Ils étaient traités par extraits pancréatiques depuis 3,5 ans en moyenne (médiane = 12 mois).

Lorsque il s'agissait d'Eurobiol, les patients étaient traités depuis 2.8 ans en moyenne (médiane = 10 mois). L'initiation du traitement par Eudobiol a été réalisée dans 87.3% des cas en milieu libéral et dans 12.7% des cas à l'hôpital. Cette initiation a été faite dans 15,5% des cas par un généraliste et dans 80.9% des cas par un gastro-entérologue.

Pour ces patients, les motifs principaux de prescription (plusieurs motifs possibles) étaient :

- une insuffisance pancréatique exocrine dans 43,6% des cas
- des troubles fonctionnels intestinaux dans 25,5% des cas
- des diarrhées sans cause retrouvée dans 23,6% des cas
- une dyspepsie dans 19,1% des cas.
- Une stéatorrhée dans 19,1% des cas

Parmi les patients inclus par les gastroentérologues, 65,5% (n=72) avaient au moins une donnée renseignée dans le cadre de la description d'une insuffisance pancréatique exocrine (année de diagnostic, IPE liée à une pancréatite chronique ou une mucoviscidose ou une résection pancréatique, mode de diagnostic de l'IPE).

Pour 51.4% des patients, une ou plusieurs explorations fonctionnelles ont été effectuées, dont la mesure de la stéatorrhée dans les selles pour 56.8% d'entre eux. Sa valeur moyenne était de 16,3 g/24 heures (médiane = 10 g/24h).

PATIENTS INCLUS PAR LES MEDECINS DES CRCM

Les patients inclus par les médecins des CRCM (n=106) étaient âgés en moyenne de 20,8 ans et étaient dans 58,5% des cas des hommes.

Ils étaient traités par extraits pancréatiques depuis 16 ans en moyenne (médiane = 17 ans).

Lorsque il s'agissait d'Eurobiol, les patients étaient traités depuis 9 ans en moyenne (médiane = 10 ans). L'initiation du traitement par Eurobiol a été réalisée dans 96.2% des cas à l'hôpital. Cette initiation a été faite dans 62,5% des cas par pédiatre, dans 22.1% des cas par un gastroentérologue et 17,3% des cas par un pneumologue.

Pour ces patients, les motifs principaux de prescription (plusieurs motifs possibles) étaient :

- une insuffisance pancréatique exocrine dans 81% des cas
- une stéatorrhée (40%)
- des diarrhées sans cause retrouvée (15,2%)
- des douleurs abdominales inexplicables (12,4%)
- des troubles fonctionnels intestinaux (12,4%)

Parmi les patients inclus par les CRCM, 98,1% (n=104) avaient au moins une donnée renseignée dans le cadre de la description d'une insuffisance pancréatique exocrine (année de diagnostic, IPE liée à une pancréatite chronique ou une mucoviscidose ou une résection pancréatique, mode de diagnostic de l'IPE).

Pour 76,9% des patients, une ou plusieurs explorations fonctionnelles ont été effectuées, dont la mesure de la stéatorrhée dans les selles pour 86.3% d'entre eux. Sa valeur moyenne était de 8,4 g/24 heures (médiane = 7,0 g/24h).

DESCRIPTION DU TRAITEMENT PRESCRIT

PATIENTS INCLUS PAR LES MEDECINS GENERALISTES

Chez les médecins généralistes, le traitement par Eurobiol a été prescrit dans la quasi-totalité des cas sous forme de gélules (98,7%). La posologie moyenne était alors de 112 400 U (médiane = 100 000 U) et la durée moyenne de prescription était de 8.9 semaines. Pour 81,9% des patients, le traitement était à renouveler.

Par ailleurs, 73.1% des patients avaient une affection associée (diabète chez 39% des patients), et 66.4% prenaient au moins un traitement concomitant : 54.2% un traitement à visée cardio-vasculaire, 30% un traitement antidiabétique, 19.1% un traitement neuropsychiatrique, 18.2% des hypolipémiants, etc.

PATIENTS INCLUS PAR LES MEDECINS GASTROENTEROLOGUES

Chez les gastroentérologues, le traitement par Eurobiol a été prescrit dans la totalité des cas sous forme de gélules. La posologie moyenne était alors de 113 300 U (médiane = 125 000 U) et la durée moyenne de prescription était de 12,3 semaines. Pour 86,4% des patients, le traitement était à renouveler.

Par ailleurs, 68,2% des patients avaient une affection associée (diabète chez 42% des patients) et 49.1% prenaient au moins un traitement concomitant : 20.4% un traitement à visée cardio-vasculaire, 38.9% un traitement antidiabétique, 16.7% des hypolipémiants, 16.7% un traitement du RGO, etc.

PATIENTS INCLUS PAR LES MEDECINS DES CRCM

Chez les médecins des CRCM, le traitement par Eurobiol a été prescrit dans la quasi-totalité des cas sous forme de gélules (98,5%). La posologie moyenne était alors de 171 500 U (médiane = 175 000 U)

et la durée moyenne de prescription était de 15,6 semaines. Pour 90,3% des patients, le traitement était à renouveler.

Par ailleurs, 67% des patients avaient une affection associée et 60.4% prenaient au moins un traitement concomitant : 71.9% des vitamines ou des éléments minéraux, 54,7% des antibiotiques, 39,1% un traitement de l'asthme et des bronchopathies, 29,7% un traitement du RGO, 28,1% des fluidifiants bronchiques, 23.4% un traitement antidiabétique, etc.

RESPECT DES INDICATIONS DE L'AMM

L'algorithme retenu pour définir les patients traités dans le respect des indications de l'AMM repose sur 2 items du questionnaire de l'étude :

- « Histoire de l'Insuffisance pancréatique exocrine » (« année de diagnostic de l'IPE », « L'IPE est elle liée à une pancréatite chronique ? Une mucoviscidose ? Une résection pancréatique ? », « Comment a été fait le diagnostic de l'IPE ? »)

ET/OU

- « Quel a été le motif de prescription d'Eurobiol ? » (au moins un des items suivants devait être coché : « insuffisance pancréatique exocrine », « stéatorrhée », « mucoviscidose », « résection pancréatique », « pancréatite chronique »).

En suivant cet algorithme, 495 patients (sur les 728 inclus par les médecins généralistes, soit 68%) et 81 patients (sur les 110 inclus par les médecins gastroentérologues, soit 74%) ont reçu Eurobiol dans le respect des indications de l'AMM. Par ailleurs, tous les patients inclus dans les CRCM présentaient une prescription conforme à l'AMM de cette spécialité.

Cependant, cet algorithme compliqué et qui ne reprend pas stricto sensu l'indication de l'AMM⁷, plus restrictive en particulier sur l'indication « pancréatite chronique » (qui doit être documentée et avec une stéatorrhée > 6 g/24 h), tend à optimiser les résultats.

Conclusion

En ce qui concerne les conditions d'utilisation d'Eurobiol (posologie, nombre de prises quotidiennes), elles respectent les indications officielles dans la quasi-totalité des cas.

En revanche, le taux de prescription en dehors des indications de l'AMM d'Eurobiol reste élevé (les chiffres avancés par le laboratoire étant vraisemblablement surestimés du fait de l'utilisation d'un algorithme relativement large).

Des recommandations pourraient être formulées sur le respect des indications de l'AMM, en particulier à l'intention des médecins généralistes qui sont les plus gros prescripteurs d'EUROBIOL.

⁷ 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.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 septembre 2005

EUROBIOL 12500 U/dose, granulés
flacon(s) en verre brun de 20 g avec cuillère-mesure polystyrène : 367 744-7

Laboratoires MAYOLY SPINDLER

Poudre de pancréas d'origine porcine

Date de l'AMM : : 27/04/2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Poudre de pancréas d'origine porcine

1.2. Indications

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 ≥ 6 g/24h ;
- du suivi des résections pancréatiques céphaliques ou totales.

1.3. Posologie

Posologie Mode d'administration

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.

La posologie usuelle quotidienne est :

- nourrisson/enfant : 1 cuillère doseuse de 30 granulés par repas ou plus en fonction de l'atteinte pancréatique.
- adulte : 8 à 12 cuillères doseuse de 30 granulés par jour.

EUROBIOL doit être administré en 2 ou 3 prises quotidiennes, au cours des repas.

Les granulés peuvent être incorporés dans un aliment tiède ou froid ; ils peuvent être délayés dans de l'eau, éventuellement gazeuse.

Il est important de maintenir une bonne hydratation des patients, notamment en période de chaleur.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME
A09 : MEDICAMENTS DE LA DIGESTION, ENZYMES INCLUSES
A09A : MEDICAMENTS DE LA DIGESTION, ENZYMES INCLUSES
A09AA : PREPARATIONS ENZYMATIQUES
A09AA02 : Multienzymes (lipase, protéase...)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les traitements de l'insuffisance pancréatique exocrine avec une formulation non gastro-résistantes : EUROBIOL 4,5 g, poudre orale en flacon

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres traitements des insuffisances pancréatiques externes sont présentés avec une forme gastrorésistante :

CREON 12 000 U, microgranules gastrorésistants en gélule (B/60) (B/120)

CREON 25 000 U, microgranules gastrorésistants en gélule (B/60)

EUROBIOL 25 000 U, microgranules gastrorésistants en gélule (B/90)

LICREASE, microgranules gastrorésistants en gélule (B/60) (B/120)

3 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Les données comparatives des profils de dissolution des microgranules de EUROBIOL 12 500 U/dose et de EUROBIOL poudre 4.5g, obtenues à différents pH correspondant à ceux du tractus digestif, sont comparables et autorisent à extrapoler que l'activité des microgranules non gastrorésistants devrait être comparable à celle de la poudre en utilisation clinique.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement substitutif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

Il existe une alternative.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

EUROBIOL 12 500 U/dose n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à EUROBIOL 4.5g poudre orale.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance pancréatique exocrine repose sur l'enzymothérapie substitutive dont la lipase est le principal élément. La posologie doit être adaptée à chaque patient en fonction de sa masse corporelle, de son régime alimentaire, de son état digestif et de l'évolution des signes cliniques de malabsorption notamment la réduction de la stéatorrhée et l'amélioration pondérale.

En raison de l'acido-sensibilité de la lipase pancréatique porcine, les formulations gastrorésistantes sont utilisées en première intention.

Cependant, 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.

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.4.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.4.2. Taux de remboursement : 65%