



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, Economique 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  $\geq 6$  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  $\geq 6$  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 entourage<sup>1</sup>.

### 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 personnes<sup>2</sup>. Une IPE plus ou moins précoce et sévère concerne 85% à 90% des patients<sup>3</sup> 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 France<sup>4</sup>, 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<sup>er</sup> janvier 2010<sup>5</sup>. 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

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

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

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

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Population totale au 1<sup>er</sup> janvier 2010 selon l'Insee (www.insee.fr) : 64 667 374

ont été pratiquées en France au cours de l'année 2008<sup>6</sup>. La DPC entraînerait 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.

---

<sup>6</sup> ATIH. Statistiques PMSI-MCO. Analyse des actes classant : ensemble des établissements/2008/actes classant en ccam : exérèse du pancréas. [www.atih.sante.fr](http://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'AMM<sup>7</sup>, 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.

---

<sup>7</sup> 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.