



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. Lévy conduit probablement à sous-estimer la prévalence réelle de la pancréatite chronique. En effet, l'étude de Lévy 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. Lévy 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 entraînerait une IPE chez 30 à 60 % des patients et serait constante après une pancréatectomie totale ou subtotal.

D'après les données du PMSI-MCO, il y a eu 2 192 interventions pour (DPC) et 166 pancréatectomies totales ou subtotaux 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