

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS
05 juillet 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 16/05/2001 par arrêté du 17/10/2001

CREON 12 000 U, granulés gastro-résistants en gélules, flacon avec capsule
Boîte de 60 (code CIP 363 964.2) et boîte de 120 (code CIP 363 966.5)

CREON 25 000 U, granulés gastro-résistants en gélules, flacon avec capsule
Boîte de 60 (Code CIP 363 955.3)

Laboratoire SOLVAY PHARMA

Pancréatine

Date des AMM :
CREON 12 000 U : 22/04/1987
CREON 25 000 U : 10/01/1990

Date des derniers rectificatifs d' AMM :
CREON 12 000 U : 06/05/2004
CREON 25 000 U : 16/03/2004

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Poudre de pancréas d'origine porcine

CREON 12 000 U :

Chaque gélule contient 150 mg de pancréatine, quantité correspondant à :

activité lipolytique..... 12 000 U Ph Eur

activité amylolytique.....8 000 U Ph Eur

activité protéolytique.....600 U Ph Eur

CREON 25 000 U :

Chaque gélule contient 300 mg de pancréatine, quantité correspondant à :

activité lipolytique..... 25 000 U Ph Eur

activité amylolytique.....18 000 U Ph Eur

activité protéolytique.....1 000 U Ph Eur

1.2. Indication

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 > 6g/24h ;
- des résections pancréatiques céphaliques ou totales.

1.3. Posologie

CREON 12 000 U

Nourrissons : 1 à 2 gel/j

Pour les nourrissons, les gélules peuvent être ouvertes et les granulés gastro-résistants mélangés à du lait.

Enfants :

- avant 5 ans : 2 à 4 gel/j
- de 5 à 10 ans : 4 à 6 gel/j
- après 10 ans : 6 à 8 gel/j

Chez l'enfant, ne pas dépasser 8 gélules par jour.

Adultes : 6 à 9 gel/

CREON 25 000 U

Enfants de 5 à 10 ans : 2 à 3 gel/j

Adultes et enfants de plus de 10 ans : 3 à 4 gel/j

Chez l'enfant, ne pas dépasser 4 gélules par jour.

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

Il est également recommandé d'ouvrir les gélules en cas de gastrectomie.

Les granulés gastro-résistants ne doivent pas être mâchés.

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

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

CREON 25 000 U

Avis de la commission du 3 novembre 1993

La commission confirme son avis du 11 juillet 1990 à savoir que les données dont on dispose montrent que les enzymes pancréatiques type CREON, ALIPASE, EUROBIOL 25 000 sont prescrites dans la plupart des cas comme antidyspeptiques et donc en dehors de leur indication d'autorisation de mise sur le marché qui ne concerne que l'insuffisance pancréatique exocrine, notamment la mucoviscidose.

Avis de la commission du 21 janvier 1998

Selon les sources dont dispose la commission, on note que la majorité des prescriptions de CREON 25 000 U sont non conformes aux indications de l'AMM. Cependant le pourcentage des prescriptions en conformité avec l'AMM augmente régulièrement depuis 1995.

Par ailleurs, la Commission note que la posologie est respectée.

La Commission rappelle qu'elle souhaite disposer régulièrement de données sur les prescriptions de cette spécialité, permettant de vérifier leur conformité aux indications de l'AMM.

Avis de la commission du 09 mai 2001

Le service médical rendu est important.

La Commission souligne que selon le panel IMS Dorema (printemps 2000) la part des prescriptions correspondant à des indications thérapeutiques non identifiées est élevée (42%). Contrairement aux demandes de la Commission du 21 janvier 1998 la firme n'a fourni aucune donnée exploitable sur la prescription de CREON.

En conséquence la Commission demande que la firme mette en place un suivi des prescriptions permettant d'identifier la répartition des diagnostics et présente ces résultats dans un délai de 1 an.

Par ailleurs le représentant de la CNAMTS rappelle que la prise en charge limitée aux seules indications remboursables nécessiterait que soient définis les critères permettant d'authentifier les insuffisances pancréatiques exocrines avérées.

Ceci permettrait l'identification des indications prises en charge par le contrôle médical de l'assurance maladie.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications thérapeutiques et la posologie de l'A.M.M. en l'attente des résultats de cette étude.

CREON 12 000 U et 25 000 U

Avis de la commission du 27 octobre 2004

Modification de conditionnement

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

A	:	Voies digestives et métabolisme
09	:	Médicaments de la digestion, enzymes incluses
A	:	Médicaments de la digestion, enzymes incluses
A	:	Préparations enzymatiques
02	:	Multi-enzymes

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

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

EUROBIOL 12 500 U/dose, granules

EUROBIOL 25 000 U, microgranules gastrorésistants en gélule

LICREASE, microgranules gastrorésistants en gélule

3.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

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

Aucune nouvelle donnée clinique susceptible de modifier le précédent avis n'a été présentée par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT
--

Pour répondre à la demande de la Commission de la transparence (9 mai 2001), le laboratoire a proposé d'étudier les volumes prescrits pour chaque indication de l'AMM et a réalisé une reconstitution mathématique de ces volumes à partir de données extrapolées issues de différentes enquêtes (auprès de médecins généralistes, de gastroentérologues, de chirurgiens digestifs et des centres de ressource et de compétence dans la mucoviscidose). Les résultats obtenus dans ces études ont été extrapolés à l'ensemble des populations concernées. Le volume total théorique prescrit dans les indications de l'AMM a été comparé au volume présenté au remboursement par l'Assurance Maladie en 2003. Cependant, en raison d'insuffisances méthodologiques, ce calcul mathématique ne peut être retenu pour explorer l'utilisation de Créon dans les indications de l'AMM. Par conséquent, le pourcentage de volume théorique prescrit dans le cadre de l'AMM présenté par le laboratoire ne peut être pris en compte (cf. annexe).

Par ailleurs, le laboratoire a présenté les données des panels IMS/EPPM et CEGEDIM/THALES (juin 2004-juin 2005).

Les données IMS/EPPM (panel de médecins généralistes et spécialistes / 254 000 prescriptions) montrent que :

- L'essentiel des prescriptions est le fait des médecins généralistes (91%) et des gastro-entérologues (8%).

- 36.8% des prescriptions concernent des maladies pancréatiques (hors pancréatite aiguë), qui pourraient correspondre aux indications de l'AMM.

Les autres affections sont : les symptômes et signes généraux (7.1%), les maladies de l'œsophage, estomac et duodénum (6.7%, dont 5.9% pour la dyspepsie), les autres maladies de l'intestin (5.9%), la symptomatologie de l'appareil digestif et de l'abdomen (5.5%), le diabète sucré (5.1%) et non précisées (18.9%).

Les données de la base CEGEDIM/THALES (panel de médecins généralistes / 254 468 prescriptions concernant 89 384 patients) montrent que :

- 20.9% des prescriptions (16.3% des patients) étaient en rapport avec une maladie pancréatique (pancréatites aiguës non comprises), pouvant correspondre aux indications de l'AMM. Les autres diagnostics les plus fréquemment retrouvés sont : les maladies liées à l'appareil digestif hors pancréas (16.8%, dont la colopathie fonctionnelle dans 6.4% des cas), les troubles digestifs hors pancréas (15.5%, dont 5.6% pour diarrhée et 4.6% pour dyspepsie), la demande du patient (12.2%), le diabète (8%) et les maladies cardiovasculaires (6.2%).

- 31.2% des patients pour lesquels CREON avait été prescrit étaient en ALD (sans précision de l'ALD).

Pour ces patients, les diagnostics de prescription se répartissaient ainsi : affection pancréatique hors pancréatite aiguë pouvant correspondre aux indications de l'AMM (26.4%), autres troubles et maladies liées à l'appareil digestif (21.1%) [dont diarrhée (5%), tumeur et cancer (4.9%), colopathie fonctionnelle (2%) et dyspepsie (1.2%)], simple demande du patient (15.1%) et diabète (15.9%).

Au total, bien que les données des panels en termes de motifs de prescription aient leurs limites et que les patients atteints de mucoviscidose ne soient pas représentés dans ces bases, un nombre important de prescriptions restent en dehors des indications officielles : près de 60% en ce qui concerne les données IMS/EPPM (médecins généralistes et spécialistes) et l'ordre de 70% pour les données CEGEDIM/THALES (médecins généralistes), en excluant du « mauvais usage » les indications étiquetées « diabète » pouvant être une conséquence d'une pancréatite chronique.

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 est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par ces spécialités est 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 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 100 000 UL/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 entourage¹.

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

6.3. Population cible

La population cible est circonscrite aux 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.

Mucoviscidose

Selon le rapport 2002 de l'Observatoire de la mucoviscidose, le nombre de patients mucoviscidosiques serait de l'ordre de 5500 à 6000 en France. L'IPE plus ou moins précoce et sévère concerne 85% à 90% des patients [TURCK D., 2003] soit une estimation de 4950 à 5400 patients.

Pancréatite chronique

La prévalence de la pancréatite chronique dans les pays occidentaux est de 25/100 000 habitants soit environ 15 000 cas en France [BARTHET M., 2005]. Parmi ces pancréatites chroniques, 85% sont d'origine alcoolique et une IPE survient chez 80% des sujets ayant une pancréatite chronique alcoolique [LEVY, 2002]. Compte tenu de ces données, le nombre de patients susceptibles de pouvoir bénéficier du traitement serait d'au moins 10 200 patients.

Résection pancréatique

La prévalence du cancer du pancréas est de 10 cas /100 000 personnes soit 6 000 cas en France dont 40% susceptibles de bénéficier d'une exérèse chirurgicale [JAECK, 2003] représentant 2 400 patients. Après opération, 30 à 60% des patients [SAUVANET, 2002] présenterait une IPE soit 720 à 1 440 patients susceptibles de bénéficier d'extraits pancréatiques.

Sur ces bases, la population cible totale de CREON serait d'environ **16 000 à 17 000 patients**.

6.4. Recommandations de la commission de la transparence

La Commission rappelle que le libellé d'indication de l'AMM a été précisé en 2002 (rectificatif d'AMM 10/07/2002) et déplore une nouvelle fois l'existence d'une forte dérive d'utilisation de CREON en dehors des indications de l'AMM qu'elle ne considère plus acceptable.

En conséquence, la Commission alerte le CEPS sur ce mésusage. Par ailleurs, elle 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 CREON 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 les seules indications et posologies de l'AMM en l'attente des résultats de l'étude demandée d'ici 2 ans.

6.4.1. Conditionnement : Adaptés aux conditions de prescription

6.4.2. Taux de remboursement : 65%

ANNEXE

CREON 12 000 et 25 000 U **Laboratoire Solvay Pharma** **Données d'utilisation**

1- Rappel de la demande

Depuis 1990, la Commission a demandé des données sur les indications dans lesquelles étaient prescrites ses spécialités, du fait d'un nombre important de prescriptions en dehors des recommandations officielles.

En 1993, La commission a confirmé son avis du 11 juillet 1990 en soulignant que les données montraient que les enzymes pancréatiques étaient prescrites dans la plupart des cas comme antidyspeptiques et donc en dehors de leur indication d'autorisation de mise sur le marché.

Dans son avis du 21 janvier 1998, la Commission a également noté que la majorité des prescriptions de CREON étaient non conformes aux indications de l'AMM. Cependant le pourcentage des prescriptions en conformité avec l'AMM augmentait régulièrement depuis 1995, la posologie étant par ailleurs respectée. A cette occasion, la Commission a rappelé qu'elle souhaitait disposer régulièrement de données sur les prescriptions de cette spécialité, permettant de vérifier leur conformité aux indications de l'AMM.

Dans son avis du 09/05/2001, la Commission de la transparence a réappuyé cette démarche et a souligné que, selon le panel IMS/EPPM (printemps 2000), la part des prescriptions correspondant à des indications thérapeutiques non identifiées était élevée (42%) et que contrairement aux demandes de la Commission du 21 janvier 1998, la firme n'avait fourni aucune donnée exploitable sur la prescription de CREON. Aussi, la Commission a-t-elle demandé au laboratoire Solvay Pharma de mettre en place un suivi des prescriptions permettant d'identifier la répartition des diagnostics et de présenter ces résultats dans un délai de 1 an.

La méthodologie de cette étude devait être validée par l'Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments. Le laboratoire n'a soumis de protocole d'étude ni à l'Observatoire National des Prescriptions, ni à la Commission de la transparence. En 2001, au cours d'échanges, il a été entendu que le laboratoire puisse effectuer une étude non pas sur les prescriptions en tant que telles mais sur les volumes prescrits et/ou présentés au remboursement et qu'il devrait déposer un protocole d'étude.

In fine, le laboratoire a déposé des résultats le 07/07/2005, sur la base d'extrapolation de différentes études (données CNAMTS² et études épidémiologiques ad-hoc). Par la suite, en décembre 2005, le laboratoire a déposé un dossier de renouvellement d'inscription à la Commission de la transparence, dans lequel l'utilisation et la présentation des résultats étaient modifiées par rapport au rapport de juillet 2005.

² L'extrapolation des données de la CNAMTS pour l'année 2003 à l'ensemble de la population (les volumes présentés au remboursement auprès de la CNAMTS représentaient 73.5% des volumes totaux), donne des volumes présentés au remboursement de 740 176 boîtes pour Créon 25 000 U, de 174 244 boîtes pour Créon 12 000 U (en boîte de 60 gélules) et de 96 069 boîtes pour Créon 12 000 U (en boîte de 120 gélules).

2- Méthodologie proposée par le laboratoire

2.1 Méthodologie générale

Pour répondre à la demande de la Commission de la transparence, le laboratoire a proposé d'étudier les volumes prescrits pour chaque indication de l'AMM et a réalisé une reconstitution mathématique des volumes consommés par pathologie, calculés à partir de données extrapolées issues de différentes enquêtes :

une étude pilote auprès de 169 médecins généralistes et 144 diabétologues dans la pancréatite chronique

une étude auprès de gastro-entérologues dans la pancréatite chronique

une étude auprès de chirurgiens digestifs dans la pancréatectomie réglée

une étude auprès des centres de ressources et de compétence dans la mucoviscidose

Les résultats obtenus dans ces études ont été extrapolés à l'ensemble des populations concernées (patients présentant une pancréatite chronique, patient ayant eu une pancréatectomie réglée, patients atteints de mucoviscidose).

Ainsi estimés, les volumes de prescription par indication ont été additionnés et le volume total théorique prescrit dans les indications de l'AMM a été comparé au volume présenté au remboursement par l'Assurance Maladie.

De manière générale, le laboratoire a effectué ces extrapolations sans prendre en compte l'ensemble des chevauchements possibles de la prise en charge des patients.³

2.2 Etude pilote (généralistes et diabétologues) sur la pancréatite chronique

Une étude pilote a été réalisée par téléphone en 2003 auprès de 195 médecins généralistes (169 répondants) et 181 diabétologues (144 répondants). Son objectif était de connaître le nombre de patients atteints de pancréatite chronique suivis par ces médecins, la proportion de patients suivis conjointement par un gastro-entérologue, la fréquence des consultations et l'ancienneté de la pancréatite chronique. Elle devait permettre de définir le champ d'inclusion des médecins pour l'étude « épidémiologie dans la pancréatite chronique » (cf. paragraphe 2.1.3).

Aucun élément méthodologique supplémentaire n'a été donné par le laboratoire et ne vient conforter la représentativité des résultats obtenus.

En termes de résultats, 41.4% des médecins généralistes et 63.9% des diabétologues suivaient des patients atteints de pancréatite chronique (2 en moyenne pour les généralistes et 4 pour les diabétologues), avec une fréquence de 4 consultations par an. Un peu plus de 70% des patients étaient suivis conjointement par un gastroentérologue.

2.3 Etude « épidémiologie dans la pancréatite chronique » auprès de gastro-entérologues

Suite à l'étude pilote, une étude a été proposée aux seuls gastro-entérologues exerçant à titre libéral ou hospitalier en France (3 304 gastroentérologues d'après les données DREES 2002⁴). **753 gastro-entérologues ont accepté de participer à cette étude.**

³ Par exemple, un patient dont le traitement a été initié par un chirurgien peut très bien être suivi par la suite par un gastroentérologue ou un médecin généraliste. Or chacune des extrapolations multiplie par 365 le nombre de jours de traitement chez chacun des médecins. Ainsi un patient peut être comptabilisé dans deux à trois extrapolations. Le même raisonnement peut être appliqué aux patients suivis par les CRCM.

⁴ Un effectif de 3215 gastroentérologues a été donné par le laboratoire page 23 sur 35 du document « annexe 1 Rapport de l'étude de prescription »

L'objectif principal de cette étude était d'estimer la prévalence et l'incidence de la pancréatite chronique en milieu gastro-entérologique en France.

La base de recrutement n'a pas été précisée.

Le respect des quotas de médecins gastroentérologues dans les différentes régions devrait permettre de s'assurer de la représentativité de la population médicale recrutée⁵.

Il n'a pas été effectué de calcul du nombre de sujets nécessaires sur la base d'hypothèse statistique précise, même si le protocole prévoyait d'inclure entre 1 000 et 1 200 patients.

En termes de représentativité, il n'existe pas de différence statistiquement significative sur l'âge, le sexe et le mode d'exercice (libéral, mixte et hospitalier) entre les gastroentérologues ayant participé à l'étude et les données nationales de la DREES⁶.

Les résultats de l'étude ont été extrapolés à l'ensemble des gastro-entérologues français. Trois hypothèses ont été formulées :

hypothèse basse : extrapolation à partir des gastro-entérologues ayant retourné au moins une observation (N= 393)⁷, correspondant à **11 874 patients extrapolés**.

hypothèse haute : extrapolation à partir des gastro-entérologues ayant retourné au moins une observation (N= 393) et des gastro-entérologues n'ayant pas pu retourner d'observation (N=608), avec les mêmes caractéristiques épidémiologiques, correspondant au total à **19 607 patients extrapolés**.

hypothèse intermédiaire : extrapolation à partir des 393 gastro-entérologues ayant retourné au moins une observation et des 608 gastro-entérologues n'ayant pas retourné d'observation mais avec des caractéristiques épidémiologiques diminuées de moitié pour ces derniers, correspondant à **17 692 patients extrapolés**.

C'est l'hypothèse intermédiaire qui a été retenue.

Par ailleurs, pour le calcul des unités de Créon prescrites dans la pancréatite chronique, les facteurs suivants ont été pris en compte :

fréquence de consommation en extraits pancréatiques : 50% (Créon 25 000 U et 12 000 U)

part de marché : 71% (Créon 25 000 U) et 4% (Créon 12 000 U)

posologie quotidienne moyenne : 4.9 (Créon 25 000 U et 12 000 U)

2.4 Etude chirurgiens digestifs dans les résections pancréatiques

Cette étude avait pour objectif principal de décrire les indications de la résection pancréatique, les gestes chirurgicaux effectués sur le pancréas et les attitudes thérapeutiques mises en œuvre chez ces patients.

Elle comportait un **volet prospectif** portant sur tous les patients ayant eu une résection pancréatique réglée pendant la période d'inclusion (15 avril –15 juillet 2004) et un **volet rétrospectif** concernant, pour un nombre de centres définis, les patients opérés du pancréas entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2003.

L'étude prospective a été proposée à 2 886 chirurgiens généraux libéraux et hospitaliers métropolitains⁸ et non pas à l'ensemble des chirurgiens généraux comme annoncé dans le

⁵ PAGE 22/81 DU DOCUMENT EPIDEMIOLOGIE DE LA PANCREATITE CHRONIQUE – DONNEES COMPLEMENTAIRES.

⁶ Daniel Sicard. Les médecins. Estimations au 1^{er} janvier 2002 - DREES – Série Statistiques N° 44, décembre 2002.

⁷ L'effectif présenté dans le dossier pour la Commission de la transparence (page 26) (N=456) est erroné et a été corrigé par le laboratoire. Il ne correspondait pas à celui affiché dans le rapport détaillé (page 34/84) qui indiquait que 393 gastro-entérologues, puis après relance, 176 gastro-entérologues supplémentaires, ont signalé au moins un patient.

⁸ Le protocole prévoyait de contacter par courrier l'ensemble des 4760 chirurgiens généraux libéraux et hospitaliers (page 12). Le rapport d'étude mentionne (page 11/48, paragraphe 6.2) que 2886 chirurgiens ont été sollicités par courrier.

protocole de l'étude⁹. **La base de recrutement n'a pas été précisée**, ce qui pose un problème de représentativité de l'échantillon ainsi constitué.

Par ailleurs, le protocole précise que parmi eux, seuls 467 seraient spécialisés en chirurgie digestive et la moitié d'entre eux pratiqueraient régulièrement des résections pancréatiques. La source de ces données n'est pas mentionnée.

Le **volet prospectif** a inclus **128 chirurgiens digestifs**¹⁰. Seuls **62 ont retourné au moins une fiche d'observation exploitable**, correspondant à 274 patients (269 patients analysés à l'inclusion et 133 patients analysés à 3 mois de suivi). Les résultats de cet échantillon ont été extrapolés à l'ensemble des chirurgiens digestifs français.

Le **volet rétrospectif** a été proposé à 15 chirurgiens ayant inclus au moins 6 patients lors de l'étude prospective. **11 chirurgiens ont accepté de participer** à ce volet, correspondant à 302 patients (301 exploitables).

2.5 Etude sur l'insuffisance pancréatique exocrine de la mucoviscidose

Cette étude a consisté en une extraction des données, après tirage au sort, de **613 patients** suivis dans **48 des 49 Centres de Ressource et de Compétence dans la Mucoviscidose (CRCM) et traités par extraits pancréatiques**. Les données de ces patients sont recueillies par l'Institut National des Etudes Démographiques (INED) dans le cadre de l'Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM). Cet observatoire est réalisé annuellement auprès de l'ensemble des CRCM de toute la France.

Le nombre de patients suivis dans ces centres était de 4 104 au 31/12/2003¹¹, dont 3181 étaient traités par des extraits pancréatiques (77.5%).

La totalité des patients atteints de mucoviscidose n'étant pas traitée dans ces centres, le nombre total de patients est estimé à 6 000 en France¹².

L'objectif principal de cette étude était de décrire chez les patients atteints d'insuffisance pancréatique exocrine de la mucoviscidose, la posologie prescrite d'extraits pancréatiques, en fonction de certains paramètres cliniques et biologiques, ainsi que son adéquation avec l'AMM.

Le dossier de transparence a présenté des résultats préliminaires portant sur **308 patients traités**, dont 92 (29.8%) recevaient Créon 12 000 U à une posologie quotidienne moyenne de 5.9 gélules et 216 (70.1%) recevaient Créon 25 000 U à une posologie quotidienne moyenne de 9.2 gélules. **L'extrapolation a été faite à l'échelle de la population entière estimée des patients atteints de mucoviscidose en France (soit 6 000 patients)** en conservant le même rapport de patients traités par Créon 12 000 U et 25 000 U.

Le nombre de boîtes prescrites au cours de la mucoviscidose a été estimé à 220956 boîtes de Créon 25 000 U et 80 972 boîtes de Créon 12 000 U.

Suite à plusieurs échanges avec le laboratoire, les résultats définitifs de cette étude nous ont été communiqués. Les résultats portaient alors sur **595 patients**.

Les âges moyens des patients de la base ONM et de l'échantillon tiré au sort ne présentaient pas de différence significative. Mais aucune autre analyse comparative n'a été effectuée afin

⁹ Les données de la DREES 2002 indiquent qu'il existe en France 4 760 chirurgiens généraux libéraux et hospitaliers, ainsi que 463 chirurgiens viscéraux (Daniel Sicard. Les médecins. Estimations au 1^{er} janvier 2002 - DREES – Série Statistiques N° 44, décembre 2002.)

¹⁰ Le protocole prévoyait d'inclure 100 chirurgiens actifs et environ 300 patients.

¹¹ Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2002-2003. Vaincre la mucoviscidose, INED éditeurs.

¹² 5 500 cas estimés en 2004. Les données de la CNAM sur les ALD précise que 3 000 personnes en France bénéficient d'une ALD pour mucoviscidose (ALD n°18) au 1^{er} janvier 2004.

de s'assurer de la représentativité de l'échantillon étudié (notamment sur l'ancienneté de la mucoviscidose, l'âge au diagnostic de mucoviscidose, et d'IPE).

La répartition des traitements reçus était globalement identique aux résultats préliminaires. En revanche, **les posologies moyennes retrouvées sur l'échantillon complet étaient inférieures : 5.5 gel/jour pour les extraits pancréatiques dosés à 12 000 U et 8.8 gel/jour pour le dosage à 25 000 U.**

D'après les données du rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2002-2003, **seuls 74.8% des patients suivis dans les centres étaient insuffisants pancréatiques** et donc susceptibles d'être traités, cette proportion restant assez stable selon l'âge : 74% à 0-4 ans, 76% à 20-24 ans, et moins de 70% après 30 ans.

Il ne convient donc pas d'extrapoler à l'ensemble de la population atteinte de mucoviscidose.

D'autre part, toujours selon le rapport sus-cité, il semblerait que les patients non suivis dans les centres soient moins gravement touchés que ceux pris en charge dans les CRCM. L'extrapolation à la totalité de la population est donc surestimée, notamment du fait de fréquence de traitement ou, dans le cas d'insuffisance pancréatique exocrine, de l'utilisation attendue d'une posologie inférieure à celle prescrite dans les cas plus graves.

Par ailleurs, l'étude sur la mucoviscidose met en avant un « **mésusage** » (défini dans le protocole par le **dépassement des posologies maximales recommandées**) de **10.5% chez les 299 enfants** étudiés et de **31.5% chez les 276 adultes**. Ce mésusage n'a pas été pris en compte dans les calculs, la posologie moyenne devant être calculée en supprimant ces cas.

2.6 Conclusion sur les études ad-hoc présentées par le laboratoire

La méthodologie générale présentée par le laboratoire ne peut être retenue au vu des éléments suivants :

- les études présentées ci-dessus pose un problème important de représentativité, certaines extrapolations ne peuvent être retenues (mucoviscidose, chevauchement de la prise en charge des patients en dehors de celle prise en compte dans l'étude sur les médecins généralistes et les gastroentérologues).

Le calcul mathématique sur la base de ces extrapolations ne peut donc être retenu pour explorer l'utilisation de Créon dans les indications de l'AMM et en dehors de l'AMM. Aussi, le pourcentage de volume théorique prescrit dans le cadre de l'AMM estimé par le laboratoire (71,5% pour Créon 25 000 U et 27.1% pour Créon 12 000 U) ne peut être pris en compte.

3- Autres données fournies

Par ailleurs, le laboratoire a présenté les données des panels IMS (EPPM) et CEGEDIM (THALES).

3.1 Données IMS/EPPM (Cumul Mobile Annuel Printemps 2005)

Les données IMS/EPPM (panel de médecins généralistes et spécialistes) ont été présentées par le laboratoire.

Cette base ne permet pas de disposer de données sur les patients atteints de mucoviscidose pris en charge dans des centres hospitaliers.

L'essentiel des prescriptions est le fait des médecins généralistes (91%) et des gastro-entérologues (8%).

36.2% des prescriptions concernent des pathologies pancréatiques (hors pancréatite aiguë), pouvant correspondre aux indications de l'AMM.

Les autres pathologies les plus souvent relevées sont les symptômes et signes généraux (7.1%), les maladies de l'œsophage, estomac et duodénum (6.7%, dont 5.9% pour la dyspepsie), les autres maladies de l'intestin (5.9%), la symptomatologie de l'appareil digestif et de l'abdomen (5.5%) et le diabète sucré (5.1%).

Un nombre non négligeable d'indications restent non précisé (18.9%).

La posologie moyenne respecte les recommandations officielles (entre 3 et 4 gélules prescrites par jour, en 3 prises le plus souvent).

Les durées de prescription sont longues (50 jours environ), ce qui est concordant avec le caractère chronique des indications de ce traitement.

3.2 Données CEGEDIM/THALES (Cumul Mobile Annuel Fin Juin 2005)

Un bilan de la prescription de Créon en médecine générale a été réalisé à partir de la base Thalès. L'extraction des données concerne la période de juin 2004 à juin 2005 (Cumul Mobile Annuel juin 2005).

Sur cette période, 254 468 prescriptions de Créon ont été réalisées, concernant 89 384 patients.

Cette base ne permet pas de disposer de données sur les patients atteints de mucoviscidose, traités dans les centres hospitaliers.

20.9% des prescriptions (16.3% des patients) étaient en rapport avec une pathologie pancréatique (pancréatites aiguës non comprises), pouvant correspondre aux indications de l'AMM. Les autres diagnostics les plus fréquemment retrouvés concernaient : les maladies liées à l'appareil digestif hors pancréas (16.8%, dont la colopathie fonctionnelle dans 6.4% des cas), les troubles digestifs hors pancréas (15.5%, dont 5.6% pour diarrhée et 4.6% pour dyspepsie). Plus d'un tiers des diagnostics relevés est hors champ « appareil digestif » et concerne des motifs comme la demande du patient (12.2%), le diabète (8%) et les maladies cardiovasculaires (6.2%).

En termes de prescriptions, la posologie journalière moyenne est de 3.4 gélules par jour (la médiane est de 3 gélules par jour), en conformité avec les recommandations officielles.

31.2% des patients pour lesquels CREON avait été prescrit étaient en ALD (sans précision de l'ALD).

Pour ces patients, les diagnostics de prescription se répartissaient ainsi : pathologie pancréatique hors pancréatite aiguë pouvant correspondre aux indications de l'AMM (26.4%), autres troubles et maladies liées à l'appareil digestif (21.1%) [dont diarrhée (5%), tumeur et cancer (4.9%), colopathie fonctionnelle (2%) et dyspepsie (1.2%)], simple demande du patient (15.1%) et diabète (15.9%).

Au total, bien que les données des panels en termes de motifs de prescription aient leurs limites et que les patients atteints de mucoviscidose ne soient pas représentés dans ces bases, un nombre important de prescriptions restent en dehors des indications officielles : près de 60% en ce qui concerne les données IMS/EPPM (médecins généralistes et spécialistes) et l'ordre de 70% pour les données CEGEDIM/THALES (médecins généralistes), en excluant du « mauvais usage » les indications étiquetées « diabète » pouvant être une conséquence d'une pancréatite chronique.