

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.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 avril 2016

*L'avis adopté par la Commission de la transparence le 1^{er} juillet 2015
a fait l'objet d'un nouvel examen le 6 avril 2016*

poudre de pancréas d'origine porcine

EUROBIOL 2 500 U/dose, granulés gastro-résistants

Flacon de 10 g (CIP : 34009 300 122 2 2)

EUROBIOL 12 500 U, gélule gastro-résistante

Flacon de 100 gélules (CIP : 34009 300 122 6 0)

EUROBIOL 40 000 U, gélule gastro-résistante

Flacon de 50 gélules (CIP : 34009 300 122 8 4)

Laboratoire MAYOLY SPINDLER

Code ATC (2015)	A09AA02 (Préparations enzymatiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	<input checked="" type="checkbox"/> Sécurité Sociale (CSS L.162-17) <input checked="" type="checkbox"/> Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	EUROBIOL 2500 U/dose : « Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine du nourrisson 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 ; - du suivi des résections pancréatiques céphaliques ou totales. » EUROBIOL 12 500 U et 40 000 U : « Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'adolescent au cours : - de la mucoviscidose ; - de la pancréatite chronique documentée (notamment par l'existence de calcifications pancréatiques), en présence d'une stéatorrhée \geq 6 g/24 h ; - du suivi des résections pancréatiques céphaliques ou totales. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : 9 avril 2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non soumis à la prescription médicale

02 CONTEXTE

Le laboratoire MAYOLY SPINDLER a demandé l'inscription de EUROBIOL 2 500 U/dose, granulés gastro-résistants, EUROBIOL 12 500 U, gélule gastro-résistante et EUROBIOL 40 000 U, gélule gastro-résistante sur les listes sécurité sociale et collectivités. Un avis a été rendu le 1^{er} juillet 2015. Les mentions concernant le mésusage dont fait l'objet ces spécialités ne figuraient pas dans cet avis. La CT reprend son examen et envisage l'ajout d'une information concernant le mésusage d'EUROBIOL au même titre que CREON.

Ces deux nouveaux dosages (2 500 U/dose, gélule gastro-résistante, particulièrement adaptée à une utilisation chez le nourrisson et l'enfant et 40 000 U, gélule gastro-résistante, adaptée à des posologies optimales élevées) et la nouvelle présentation d'EUROBIOL 12 500 U en gélule gastro-résistante viennent en complément des spécialités déjà inscrites (EUROBIOL 12 500 U/dose, granulés gastro-résistants, et EUROBIOL 25 000 U, gélule gastro-résistante).

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par ces spécialités est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations déjà inscrites.

03.3 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 > 6 g/24 h ou après résection pancréatique céphalique ou totale.

IPE au cours de la mucoviscidose

D'après le registre français de la mucoviscidose, 544 nourrissons et jeunes enfants âgés de 0 à 4 ans et 766 enfants âgés de 5 à 9 ans ont eu recours à des extraits pancréatiques au cours de l'année 2014. Etant donné que les enfants atteints de mucoviscidose ont souvent un retard statur pondéral et que la posologie en unités lipases est fonction du poids, l'âge des enfants requérant un faible dosage en enzymes pancréatiques peut excéder 4 ans.

Ainsi, le nombre de nourrissons et jeunes enfants susceptibles de recevoir un faible dosage en enzymes pancréatiques varierait entre 544 et 1 310 (544+766).

D'après ce même registre, le nombre d'enfants de plus de 10 ans, d'adolescents et d'adultes) ayant eu recours à des extraits pancréatiques en 2014 a été d'environ 3 900 patients¹.

IPE au cours de la pancréatite chronique

D'après une enquête prospective (P. Levy, 2006) portant sur les adultes consultant en gastro-entérologie en France, l'incidence de la pancréatite chronique en France serait de 4 646 nouveaux cas par an². En multipliant l'incidence estimée 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.

Dans l'étude de P. Levy, le taux d'IPE chez les patients atteints de pancréatite chronique 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

D'après les données du PMSI-MCO, 2 472 interventions pour duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) et 210 pancréatectomies totales ou subtotaux ont été pratiquées en France au cours de l'année 2013³. La DPC entraînerait une IPE chez 30 à 60 % des patients correspondant à environ 740 à 1 480 patients.

En revanche, une pancréatectomie totale ou subtotale entraîne dans tous les cas une IPE.

Ainsi, il y aurait entre 950 et 1 690 patients susceptibles de nécessiter un traitement par extraits pancréatiques à la suite d'une résection pancréatique céphalique ou totale.

Conclusion

Au total, pour l'ensemble des dosages disponibles et sur l'ensemble de leurs indications, la population cible susceptible de bénéficier d'un traitement par EUROBIOL est inférieure à 40 000 patients.

¹ Registre Français de la mucoviscidose Données 2014. Vaincre la mucoviscidose et Ined, <http://www.registredelamuco.org/>

² Lévy P. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. Gastroenterol Clin Biol. 2006;30:838-44.

³ ATIH. Statistiques PMSI-MCO. Analyse des actes classants : ensemble des établissements/2013/actes classant en ccam : exérèse du pancréas. www.atih.sante.fr; consulté le 10/10/2014.

04 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Bon usage

La Commission rappelle que l'utilisation des extraits pancréatiques en dehors de l'indication « insuffisance pancréatique exocrine du nourrisson et de l'enfant », par exemple dans le traitement des troubles dyspeptiques, n'est pas justifiée et relève d'un mésusage.

Suite aux mesures d'informations mises en place auprès des professionnels de santé et de l'arrêt de la promotion de la gamme EUROBIOL auprès des médecins généralistes depuis janvier 2010, il a été observé, de 2011 à 2015, une réduction des ventes liées à une prescription par les gastroentérologues libéraux (-16 %) et par les médecins généralistes (-28 %). En revanche, les ventes faisant suite à une prescription hospitalière ont augmenté de 25 %. Au total, les ventes ont baissé de 21 % sur cette période (données du laboratoire).

La Commission de la transparence est favorable au maintien des mesures visant à renforcer l'information auprès des prescripteurs et des pharmaciens afin de limiter l'utilisation hors AMM des extraits pancréatiques.