

PANCREASE^{MC} MT 2 ET PANCREASE^{MC} MT 20

Insuffisance pancréatique exocrine

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marques de commerce : PancreaseMT 2 et PancreaseMT 20

Dénomination commune : Pancrélipase (lipase-amylase-protéase)

Fabricant : Vivus

Forme : Capsule entérique

Teneurs : 2 600 U – 10 850 U – 6 200 U(MT 2) et 21 000 U – 61 000 U – 37 000 U(MT 20)

Inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Pancrease^{MC} MT 2 et Pancrease^{MC} MT 20 sur les listes des médicaments pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Pancrease^{MC} MT est un produit biologique contenant des microcomprimés entérosolubles de concentré d'enzymes pancréatiques porcines pures. Son mode d'action est similaire à celui des enzymes digestives sécrétées par le pancréas. Pancrease^{MC} MT 2 contient 2 600 U de lipase, 10 850 U d'amylase et 6 200 U de protéase. Pancrease^{MC} MT 20 contient 21 100 U de lipase, 61 000 U d'amylase et 37 000 U de protéase. Ils sont indiqués « pour le traitement de l'insuffisance pancréatique attribuable à la fibrose kystique, à la pancréatite chronique ou à toute autre maladie pancréatique définie médicalement qui pourrait exiger une thérapie à base d'enzymes pancréatiques ».

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Pancrélipases inscrites à la section régulière des listes des médicaments

Produit	Forme	Teneurs inscrites	Unités de lipase
Pancrease ^{MC} MT <i>indiqué chez les adultes et les enfants</i>	Capsule entérique	Pancrease ^{MC} MT 4 Pancrease ^{MC} MT 10 Pancrease ^{MC} MT 16	4 200 U 10 500 U 16 800 U
Cotazym ^{MC} <i>indiqué chez les adultes et les enfants</i>	Capsule Capsule entérique	Cotazym ^{MC} Cotazym ECS ^{MC} 8 Cotazym ECS ^{MC} 20	8 000 U 8 000 U 20 000 U
Creon ^{MC} <i>indiqué chez les adultes et les enfants</i>	Granule entérique Capsule entérique	Creon Minimicrosphères ^{MC} MICRO Creon Minimicrophères ^{MC} 10 Creon Minimicrophères ^{MC} 25 Creon Minimicrophères ^{MC} 35	5 000 U 10 000 U 25 000 U 35 000 U
Viokace ^{MC} <i>indiqué chez les adultes seulement</i>	Comprimé	Viokace ^{MC} Viokace ^{MC}	10 440 U 20 880 U

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Pancrease^{MC} MT à ces nouvelles teneurs (MT 2 et MT 20) par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de différentes formulations d'enzymes pancréatiques ([INESSS 2012](#), [INESSS 2016](#) et [INESSS 2021](#)) a déjà été reconnue par l'INESSS.

Pancrease^{MC} MT 2 et Pancrease^{MC} MT 20 ont été approuvés par Santé Canada sur la base d'une demande pour un produit biologique réglementé ([DINB](#)). Étant donné que toutes les teneurs existantes sont considérées comme similaires quant au procédé de fabrication, aux caractéristiques physicochimiques ainsi qu'à la composition de l'enrobage gastrorésistant, les données d'efficacité et d'innocuité provenant d'études portant sur toute teneur de Pancrease^{MC} MT sont applicables à d'autres, comme Pancrease^{MC} MT 2 et Pancrease^{MC} MT 20, sur la base de l'activité lipasique. Des études pharmacocinétiques sont inappropriées pour comparer les différentes teneurs de ce produit, puisque l'effet des enzymes pancréatiques se fait par une action locale dans le tractus gastro-intestinal sans qu'elles ne soient absorbées.

Deux études chez des patients atteints de fibrose kystique ont été considérées : l'étude de Trapnell (2011) chez des enfants et des adultes ainsi que celle de Van de Vijver (2011), réalisée chez des nourrissons et des jeunes enfants. Par ailleurs, la monographie de produit de Pancrease^{MC} MT permet un usage chez une population élargie incluant les adultes, les enfants et les nourrissons. Les nouvelles teneurs proposées sont incluses dans l'intervalle des doses recommandées.

Pancrease^{MC} ne contient pas de phtalates, contrairement à d'autres pancrélipases inscrites sur les listes. Actuellement, il n'y a que 2 produits sans phtalate inscrits sur les listes : Pancrease^{MC} MT, sous forme de capsules permettant un usage chez une population élargie, et Viokace^{MC}, sous forme de comprimés, qui est indiqué seulement chez les adultes. L'Agence européenne des médicaments (EMA 2014) a publié des recommandations sur l'utilisation de phtalates dans les excipients des médicaments. Ces dernières sont des mesures de précaution visant à réduire la teneur en phtalates des médicaments afin d'assurer la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

sécurité de tous les types de populations de patients y compris la population pédiatrique. À cet effet, les lignes directrices mentionnent une étude chez des enfants prenant des pancrélipases contenant entre autres du phtalate de diéthyle (DEP) et les résultats montrent que des concentrations urinaires plus élevées qu'attendues du métabolite du DEP ont été observées (Keller 2009). Bien que certains phtalates, tel le DEP, aient été associés à des effets sur la reproduction et le développement dans des études non cliniques, les données actuellement disponibles chez l'humain sur l'incidence de l'exposition aux phtalates sont limitées et la pertinence clinique de ces résultats reste donc à établir. Ce faisant, à la lumière des données disponibles, des limites d'exposition quotidienne à certains phtalates particuliers utilisés dans les préparations administrées par voie orale, comme le DEP, sont recommandées. Bien que cette particularité de Pancrease^{MC} permette de réduire l'exposition chronique de phtalates en comparaison avec les types de pancrélipases qui en contiennent, notamment chez les patients qui doivent prendre ces enzymes à vie, il demeure que la prudence est de mise concernant l'effet de cette différence sur d'éventuels bénéfices de santé.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

L'INESSS s'est questionné sur le besoin de santé non comblé par les pancrélipases actuellement inscrites sur les listes. À cet effet, les cliniciens consultés sont d'avis que Pancrease^{MC} MT 2 serait utile chez les nourrissons lorsqu'une dose inférieure aux teneurs de pancrélipases remboursées est nécessaire. Dans cette situation, les patients reçoivent actuellement une fraction de la plus petite teneur disponible, par exemple $\frac{1}{2}$ ou $\frac{3}{4}$ de cuillère de Creon Minimicrosphères^{MC} MICRO. Cette mesure est approximative et la conduite actuelle présente un risque d'erreur. Pancrease^{MC} MT 2, qui correspond à environ $\frac{1}{2}$ cuillère de Creon Minimicrosphères^{MC} MICRO, pourrait être utilisée à chaque boire (habituellement 120 ml). En effet, une dose variant de 2 000 à 4 000 U de lipase par 120 ml est recommandée par Fibrose kystique Canada. De plus, lorsque le jeune enfant débute les aliments solides, la dose d'enzymes est généralement faible. Il demeure toutefois que les capsules de Pancrease^{MC} MT 2 ne seront pas avalées entières; elles devront être ouvertes et le contenu, saupoudré sur des aliments mous.

Besoin de santé

Bien que plusieurs produits à base d'enzymes pancréatiques soient actuellement disponibles, l'ajout de nouvelles teneurs pour un même médicament offrirait une plus grande flexibilité pour l'ajustement de la dose selon le poids du patient et sa réponse au traitement. De plus, la combinaison de ces dernières à celles déjà inscrites sur les listes permettrait un ajustement plus fin de la dose, si cela est nécessaire.

Chez les nourrissons nécessitant une dose inférieure à la plus faible teneur déjà inscrite (4 200 U de lipase), le besoin est actuellement en partie comblé en fractionnant de façon approximative les granules entériques administrées avec une cuillère de mesure ou des capsules de pancrélipases à des teneurs plus élevées. Ce faisant, l'ajout de pancrélipases à une teneur plus faible représenterait une option supplémentaire dans cette population en réduisant les manipulations nécessaires par les parents à l'administration de la dose prescrite.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Chez les patients recevant déjà un produit à base d'enzymes pancréatiques, l'ajout de teneurs plus élevées pourrait constituer une option supplémentaire en réduisant le fardeau posologique du nombre de capsules à prendre pour obtenir une dose équivalente. En effet, le traitement des adultes souffrant d'IPE attribuable à toute autre maladie pancréatique (p. ex., la pancréatite chronique) peut impliquer la prise de plusieurs capsules pour obtenir la dose souhaitée. Il existe plusieurs lignes directrices avec différentes recommandations concernant les doses du traitement de substitution par enzymes pancréatiques (Capruso 2019). Chez les adultes, celles rapportées dans la littérature varient généralement entre 20 000 et 150 000 U de lipase par repas (Dominguez-Muno 2007, Lindkvist 2013, Lohr 2013, Toouli 2010, Perbtani 2019, Struyvenberg 2017).

En conclusion, à la lumière des données et de l'expérience clinique avec les formulations pancrélipases, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Pancrease^{MC} MT 2 et Pancrease^{MC} MT 20 pour le traitement de l'IPE.

JUSTESSE DU PRIX

Les tableaux suivants présentent les prix de vente garantis de Pancrease^{MC} MT 2, de Pancrease^{MC} MT 20 et de leurs comparateurs pour le traitement de l'IPE.

Coût d'acquisition de Pancrease^{MC} MT 2 et de son principal comparateur

Médicament	Prix unitaire ^a	Coût d'acquisition du traitement pour 10 000 U de lipase ^b
Pancrélipase (2 600 U – 10 850 U – 6 200 U) ^c , caps ent. Pancrease ^{MC} MT 2	0,24 \$/caps. ent.	0,90 \$
COMPARATEUR		
Pancrélipase (4 200 – 17 500 U – 10 000 U) ^c , caps. ent. Pancrease ^{MC} MT 4	0,38 \$/caps. ent.	0,90 \$

Caps. ent. : Capsule entérique.

a Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* du 2 mars 2022.

b Ce calcul exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les unités sont respectivement pour : lipase/amylase/protéase.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'acquisition de Pancrease^{MC} MT 20 et de ses principaux comparateurs

Médicament	Prix unitaire ^a	Coût d'acquisition du traitement pour 10 000 U de lipase ^b
Pancrélipase (21 000 U – 61 000 U – 37 000 U) ^c , caps. ent. Pancrease ^{MC} MT 20	1,90 \$/caps. ent.	0,90 \$
COMPARATEURS		
Pancrélipase (10 500 U – 43 750 U – 25 000 U) ^c , caps. ent. Pancrease ^{MC} MT 10	0,95 \$/caps. ent.	0,90 \$
Pancrélipase (16 800 U – 70 000 U – /40 000 U) ^c , caps. ent. Pancrease ^{MC} MT 16	1,52 \$/caps. ent.	

Caps. ent. : Capsule entérique.

a Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* du 2 mars 2022.

b Ce calcul exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les unités sont respectivement pour : lipase/amylase/protéase.

À titre informatif, le coût d'acquisition pour 10 000 U de lipase de Pancrease^{MC} MT 2 ou de Pancrease^{MC} MT 20 (0,90 \$) est plus élevé que celui des autres formulations de pancrélipase inscrites sur les listes de médicaments (0,16 à 0,44 \$). Toutefois, notamment en raison du fait que l'interchangeabilité des marques de produits soit découragée, ces dernières n'ont pas été considérées.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer les coûts de Pancrease^{MC} MT 2 et de Pancrease^{MC} MT 20, à ceux d'autres formulations de pancrélipase (Pancrease^{MC} MT 4, Cotazym ECS^{MC} 8, Creon Minimicrosphères^{MC} 6, Creon Minimicrosphères MICRO^{MC}, Ultrase^{MC} et Pancrease^{MC} MT 10, Pancrease^{MC} MT 16, Cotazym ECS^{MC} 20, Creon Minimicrosphères^{MC} 10, Creon Minimicrosphères^{MC} 25, Creon Minimicrosphères^{MC} 35, Ultrase^{MC} MT 12, Ultrase^{MC} MT 20), sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, pour le traitement de l'IPE. Notons que certains de ces comparateurs ne sont plus disponibles au Québec. Le fabricant estime que le coût de traitement avec 10 000 unités de lipase de Pancrease^{MC} MT 2 ou de Pancrease^{MC} MT 20 est plus élevé d'environ ■ à ■ \$ par rapport à leurs comparateurs.

Selon l'INESSS, l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre les différentes formulations de pancrélipase semble justifiée, ainsi, le devis d'analyse de minimisation des coûts est conservé. Toutefois, compte-tenu des raisons précédemment citées quant à la non-interchangeabilité des lipases de marques différentes, l'Institut considère que le meilleur comparateur de Pancrease^{MC} MT 2 est Pancrease^{MC} MT 4. De même, il retient uniquement Pancrease^{MC} MT 10 et Pancrease^{MC} MT 16 comme comparateurs de Pancrease^{MC} MT 20. Il ressort de cette analyse que le coût de traitement par unité de lipase de Pancrease^{MC} MT 2 ou de Pancrease^{MC} MT 20 est identique à celui de leurs comparateurs respectifs.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Analyse d'impact budgétaire

Le prix par unité de lipase de Pancrease^{MC} MT 2 et de Pancrease^{MC} MT 20 étant identique à celui de leurs comparateurs, aucun impact sur le budget de la RAMQ n'est attendu à la suite de leur inscription sur les listes des médicaments.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Pancrease^{MC} MT 2 et Pancrease^{MC} MT 20 sur les listes de médicaments pour le traitement de l'IPE.

Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de différentes formulations d'enzymes pancréatiques a déjà été reconnue par l'INESSS.
- Le procédé de fabrication, les caractéristiques physicochimiques ainsi que la composition de l'enrobage gastrorésistant de Pancrease^{MC} MT 2 et MT 20 sont similaires à ceux de toutes les autres teneurs existantes de Pancrease^{MC} MT.
- L'efficacité et l'innocuité de Pancrease^{MC} MT 2 et de Pancrease^{MC} MT 20 sont jugées comparables à toutes les autres teneurs de Pancrease^{MC} MT utilisées seules ou en association.
- Pancrease^{MC} MT 2 et Pancrease^{MC} MT 20 représentent un choix de traitement supplémentaire.
- Pancrease^{MC} MT 2 et Pancrease^{MC} MT 20 ayant le même prix par unité de lipase que leurs comparateurs (Pancrease^{MC} MT 4, Pancrease^{MC} MT 10 et Pancrease^{MC} MT 16), ils sont jugés efficaces par rapport à ces derniers.
- Aucune incidence budgétaire n'est attendue à la suite de leur inscription sur les listes des médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **BGP Pharma**. Monographie de produit Creon^{MC}. Ontario; décembre 2020.
- **Capurso G, Traini M, Piciucchi M, et coll.** Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. Clin Exp Gastroenterol 2019;12:129-39.
- **Domínguez-Muñoz JE**. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2011;7(6):401-3.
- **European Medicines Agency (EMA)**. 20 novembre 2014. Guideline on the use of phthalates as excipients in human medicinal products. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-phthalates-excipients-human-medicinal-products_en.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Creon 6^{MC} – Insuffisance pancréatique exocrine. Québec. Qc:INESSS;2012. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2012/Creon6_2012_06_SCAV.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Creon Minimicrosphères^{MC} 35 – Insuffisance pancréatique exocrine. Québec. Qc:INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2021/Creon_Minimicrospheres_35_2021_05.pdf

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Creon Minimicrosphères Micro^{MC} – Insuffisance pancréatique exocrine. Québec. Qc:INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2016/Creon_Minimicrospheres_Micro_2016_06.pdf
- **Keller BO, Davidson AG, Innis SM**. Phthalate metabolites in urine of CF patients are associated with use of enteric-coated pancreatic enzymes. *Environ Toxicol Pharmacol* 2009;27(3):424-7.
- **Lindkvist B**. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013;19(42):7258-66.
- **Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L**. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J* 2013;1(2):79-83.
- **Nestlé H.S**. Monographie de produit Viokace^{MC}. Ontario; juillet 2020.
- **Organon**. Monographie de produit Cotazym^{MC}. Québec; mars 2021.
- **Perbtani Y, Forsmark CE**. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1991.
- **Santé Canada**. Feuille de route réglementaire pour les drogues biologiques (annexe D) au Canada.[En ligne. Page consultée le 19 avril 2022]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/feuille-route-reglementaire-drogues-biologiques.html>
- **Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD**. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. *BMC Med* 2017;15(1):29.
- **Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, et coll**. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust* 2010;193(8):461-7.
- **Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS, et coll**. Efficacy and safety of PANCREAZE[®] for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10(5):350-6.
- **Van de Vijver E, Desager K, Mulberg AE, et coll**. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(1):61-4.
- **Vivus Inc**. Monographie de produit Pancrease^{MC} MT. Ontario; août 2020.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).