



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 janvier 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 05/08/2000 par arrêté du 16/12/2000

CYTOTEC 200 microgrammes, comprimé sécable
B/60 : CIP 328 786-4

Laboratoire PFIZER

misoprostol

Date de l'AMM : : 06/05/1986

Date du dernier rectificatif d' AMM : 23/12/2004

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

misoprostol

1.2. Indications

- Traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif ;
- Traitement des lésions gastro-duodénales induites par les AINS, en se limitant aux sujets chez lesquels la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable ;
- Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS) chez lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.

1.3. Posologie

Posologie

- traitement de l'ulcère évolutif et des lésions gastro-duodénales : 1 comprimé 4 fois par jour, soit 800 µg par jour. La durée du traitement doit être comprise entre 4 et 8 semaines.
- traitement préventif des lésions et complications gastro-duodénales : 1/2 comprimé 4 fois par jour ou 1 comprimé 2 fois par jour, soit 400 µg par jour pendant 10 jours ; puis, si cette dose est bien tolérée, 1 comprimé 4 fois par jour, soit 800 µg par jour. En cas d'intolérance (diarrhée) à la dose de 800 µg par jour, la dose de 400 µg par jour doit être celle poursuivie.

En fonction de l'indication, la posologie est à répartir en 2 à 4 prises par jour, après un repas et si nécessaire au coucher.

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

Avis de la Commission du 18 juin 1986

La Commission souligne que le CYTOTEC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la cimétidine dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal évolutif.

Avis de la Commission du 10 mai 1989

La Commission prend acte de l'extension des indications thérapeutiques au « traitement des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, en se limitant aux sujets chez qui la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable ».

Avis de la Commission du 25 avril et du 23 mai 1990

La Commission prend acte de l'extension des indications thérapeutiques au « traitement préventif des lésions gastriques induites par les AINS chez les patients à risque (notamment, âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal, ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire de durée prolongée est jugé indispensable ».

Avis de la Commission du 18 novembre 1992

La Commission prend acte de l'analyse économique versée au dossier concernant la prévention médicamenteuse des gastropathies induites par les AINS. Elle note que cette étude méthodologiquement correcte, fait référence aux seuls résultats cliniques de l'essai de Graham et aux données de la littérature.

En conséquence les résultats de cette analyse demandent à être confirmés par une étude sur l'utilisation pratique du produit.

Avis de la Commission du 19 mars et 23 avril 1997

La Commission rappelle que dans le cadre de son extension des indications thérapeutiques, compte tenu

d'une part :

- de l'efficacité du produit sur la réduction significative du risque de complications graves,

d'autre part :

- de l'incertitude de son efficacité à la seule posologie de 400 µg par jour

de sa tolérance peu satisfaisante, notamment au plan digestif, limitant son utilisation à la posologie de 800 µg.

Cette spécialité représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à la stratégie thérapeutique actuellement préconisée.

Avis de la Commission du 8 mars 2000 (réévaluation)

Dans le cadre de la réévaluation, l'indication retenue par la Commission a été :

« traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable. »

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Avis de la Commission du 13 septembre 2000

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et posologie de l'AMM.

Le conditionnement est adapté.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME

A02 : MÉDICAMENTS POUR LES TROUBLES DE L'ACIDITÉ

A02B : MÉDICAMENTS POUR L'ULCÈRE PEPTIQUE ET LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO)

A02BB : PROSTAGLANDINES

A02BB01 : Misoprostol

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif :

Anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons et sucralfate

- *Anti-H2* :

- Cimétidine : TAGAMET 200, 400 et 800 mg, comprimés pelliculés et comprimés effervescents et ses génériques
- Ranitidine : AZANTAC 75, 150 et 300 mg, comprimés pelliculés et comprimés effervescents et ses génériques
- Famotidine : PEPDINE 20 et 40 mg, comprimées pelliculés et ses génériques
- Nizatidine : NIZAXID 150 et 300 mg, gélules

- *Inhibiteurs de la pompe à protons* :

- Lanzoprazole : LANZOR, 15 et 30 mg, microgranules en gélules.
OGAST, 15 et 30 mg microgranules en gélules.
- Oméprazole : MOPRAL 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélules et ses génériques
ZOLTUM 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélules et ses génériques
- Rabéprazole : PARIET 20 mg, comprimé enrobé gastrorésistant

- *Sucralfate* :

- KEAL 2g, suspension buvable et KEAL Gé, 1 g, comprimé sécable
- ULCAR, 1g, comprimé et suspension buvable

Dans le traitement préventif et curatif des lésions gastro-duodénales induites par les AINS :

Inhibiteurs de la pompe à protons :

- *Cicatrisation des lésions gastro-duodénales induites par les AINS* :

- Lanzoprazole : LANZOR, 15 et 30 mg, microgranules en gélules
OGAST, 15 et 30 mg, microgranules en gélules
- Oméprazole : MOPRAL, 20 mg, microgranules en gélules et ses génériques.
ZOLTUM, 20 mg , microgranules en gélules et leurs génériques.
- Esoméprazole : INEXIUM, 20 mg, comprimés gastro-résistants

- *Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque* :

- Esoméprazole : INEXIUM, 20 mg, comprimés gastro-résistants
- Lanzoprazole : LANZOR, 15 et 30 mg, microgranules en gélules.
OGAST, 15 et 30 mg microgranules en gélules.
- Oméprazole : MOPRAL, 20 mg, microgranules en gélules et ses génériques.
ZOLTUM, 20 mg , microgranules en gélules et leurs génériques.
- Pantoprazole : EUPANTOL 20 mg, comprimés
INIPOMP, 20 mg, comprimés

3.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

AntiH2, les IPP et sucralfate.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle étude clinique n'a été fournie par le laboratoire.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescription.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

6.1.1. Traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale peut engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative (cicatrisation de l'ulcère) mais ne guérit pas la maladie s'il s'agit d'une maladie ulcéreuse liée à *H.pylori*.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen.

Cette spécialité n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique dans cette indication, les IPP représentant le traitement de choix de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses dont les principaux sont les IPP, plus efficaces et mieux tolérés.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est insuffisant.

6.1.2. Traitement des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) des patients chez lesquels, la poursuite des AINS est indispensable

Les complications gastro-duodénales graves induites par les AINS peuvent engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative (cicatrisation de l'ulcère).

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Cette spécialité n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique dans cette indication, les IPP représentant le traitement de choix de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses dont les principaux sont les IPP, plus efficaces et mieux tolérés.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est insuffisant.

6.1.3. Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement par les AINS est indispensable.

Les complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS) peuvent engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Dans cette indication, les IPP possèdent un meilleur rapport efficacité/effets indésirables et représentent le traitement de choix. La tolérance de cette spécialité est peu satisfaisante, notamment digestive, limitant son utilisation à la posologie de 800 µg. Il existe des alternatives médicamenteuses. Le service médical rendu par cette spécialité est faible.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique^{1,2,3,4,5,6,7}

6.2.1. Traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif

En cas d'ulcère lié à une infection à *H. pylori*, le traitement doit être celui de l'éradication de la bactérie. On peut cependant rencontrer de rares cas d'ulcère gastrique ou duodénal non lié à *H. pylori* et non médicamenteux. Dans ces circonstances, il est indispensable de rechercher une autre étiologie comme une maladie de Crohn en cas d'ulcération duodénale, ou un cancer du pancréas. Pour les rares maladies ulcéreuses sans étiologie reconnue, le traitement de choix reste les IPP.

6.2.2. Traitement des lésions gastro-duodénales induites par les AINS, en se limitant aux sujets chez qui la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable

Si l'ulcération gastrique ou duodénale découverte en endoscopie semble liée à une prise d'AINS ou d'aspirine, le traitement par AINS doit être remis en cause. Si ce traitement est poursuivi, il est établi que les IPP représentent le traitement de première intention de l'ulcère gastrique ou duodénal. Trois représentants de cette classe (oméprazole, lansoprazole, esoméprazole) sont indiqués dans la cicatrisation des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS.

6.2.3. Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.

Une prévention des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, chez les patients pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable, est recommandée. La prise en compte des facteurs de risque repose sur :

- l'âge (>65 ans)
- les antécédents d'ulcère gastroduodénal
- la pertinence de la prescription d'AINS compte-tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques,

La stratégie thérapeutique repose sur l'utilisation des IPP qui possèdent un meilleur rapport efficacité/effets indésirables sur l'incidence des ulcères endoscopiques. Le misoprostol n'a plus qu'une place mineure dans la prévention des lésions et des complications gastro-duodénales liées aux AINS. En effet, le misoprostol n'a démontré son efficacité sur la

1 Conférence de consensus sur le RGO associé ou non à une oesophagite (janvier 1999)

2 Recommandations de Bonne Pratique de l'AFSSAPS sur les anti-ulcéreux (juillet 1999). Une mise à jour est prévue courant 2006.

³ RBP - Mise au point sur la prise en charge thérapeutique de l'éradication d'*Helicobacter pylori* chez l'adulte et chez l'enfant, AFSSAPS – Septembre 2005

⁴ Avis d'expert

⁵ Dubois RW et al, Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jan 15;19(2):197-208.

⁶ Chan FK, Graham DY., Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications--review and recommendations based on risk assessment., *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 May 15;19(10):1051-61

⁷ Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J, Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art N°: CD002296.DOI : 10.1002/14651858.CD002296

prévention des complications gastroduodénales graves qu'à la dose de 800 µg/jour qui est mal tolérée (diarrhées, douleurs abdominales).

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans la seule indication :

« Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS) chez lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable. »

6.3.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 35 %