

AVIS DE LA COMMISSION

21 février 2001

ZOLTUM 10 mg microgranules gastro-résistants en gélule B/14-B/28
ZOLTUM 20 mg, microgranules gastro-résistants en gélule B/7- B/14-B/28

Laboratoire AVENTIS

Oméprazole

Liste II

Date de l'AMM :

10 mg : 13 mars 1996 et modificatif du 17 juillet 2000

20 mg : 6 mai 1991 et modificatif du 17 juillet 2000

Spécialités inscrites sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités :

ZOLTUM 10 mg B/14 - B/28.

ZOLTUM 20 mg B/7- B/14 - B/28.

Caractéristiques de la demande : - Extension d'indication thérapeutique

- ZOLTUM 10 mg : **Traitement d'entretien des ulcères chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible**
- ZOLTUM 20 mg : **Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien associé ou non à une oesophagite en cas de résistance à la posologie de 10 mg d'oméprazole par jour.**

-Modification de l'indication dans le traitement d'entretien des
oesophagites : suppression de la restriction aux stades III et IV

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif :

Oméprazole.

Originalité : Les deux dosages 10 mg et 20 mg sont indiqués désormais dans les mêmes indications :

- traitement d'entretien des ulcères chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible
 - traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien associé ou non à une oesophagite
- La posologie utilisée est dépendante des situations cliniques.

Dans le traitement d'entretien des oesophagites : suppression de la restriction aux stades III et IV

Indications :

ZOLTUM 10 mg

Rappel :

Chez l'adulte :

- Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien associé ou non à une oesophagite, en cas de résistance ou d'inadaptation des traitements de première intention (conseils hygiéno-diététiques, antiacides, alginates).
- Traitement d'entretien des oesophagites par reflux.

Chez l'enfant à partir d'un an :

- Oesophagite érosive ou ulcérate symptématique par reflux gastro-oesophagien.

Extension :

Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter Pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.

ZOLTUM 20 mg

Rappel

Chez l'adulte :

- En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.
- Ulcère duodénal évolutif
- Ulcère gastrique évolutif.
- Oesophagite érosive ou ulcérate symptématique par reflux gastro-oesophagien.

- Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.
- Traitement d'entretien des oesophagites par reflux.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.
- Traitement des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens lorsque la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable.
- Traitement préventif des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients à risque (notamment âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.

Chez l'enfant à partir d'un an :

- Oesophagite érosive ou ulcéraire symptomatique par reflux gastro-oesophagien.

Extension

Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien associé ou non à une oesophagite, en cas de résistance à la posologie de 10 mg d'oméprazole par jour.

Posologie (dans le traitement du RGO et d'entretien d'ulcère duodéal):

ZOLTUM 10 mg

- Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien

La posologie est de 1 gélule dosée à 10 mg par jour. La posologie pourra être portée à 20 mg en cas de réponse insuffisante.

La durée initiale du traitement est de 4 à 6 semaines.

Par la suite, un traitement intermittent pourra être administré au moment des périodes symptomatiques.

- Traitement d'entretien des ulcères duodénaux

La posologie est de 1 gélule dosée à 10 mg par jour.

La posologie sera portée à 20 mg, en cas d'inefficacité ou en cas de résistance à un traitement d'entretien par les anti-H².

ZOLTUM 20 mg

- Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien

La posologie est de 1 gélule dosée à 10 mg par jour. La posologie pourra être portée à 20 mg en cas de réponse insuffisante.

La durée initiale du traitement est de 4 à 6 semaines.

Par la suite, un traitement intermittent pourra être administré au moment des périodes symptomatiques.

- Traitement d'entretien des ulcères duodénaux

La posologie est de 1 gélule d'oméprazole 10 mg par jour. La posologie sera portée à 20 mg en cas d'inefficacité ou en cas de résistance à un traitement d'entretien par les anti-H².

-

II – MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC 2000

A	:	Voies digestives et métabolisme
02	:	Antiacides, médicaments de l'ulcère peptique et des flatulences
B	:	Médicaments pour le traitement de l'ulcère peptique
C	:	Inhibiteurs de la pompe à protons
01	:	Oméprazole

Classement dans la nomenclature ACP

A	:	Voies digestives et métabolisme
AG	:	Gastroentérologie
C9	:	Reflux gastro-oesophagien et oesophagites par reflux
P2	:	Inhibiteurs de la pompe à protons

A	:	Voies digestives et métabolisme
AG	:	Gastroentérologie
C12	:	Ulcères digestifs
P3	:	Inhibiteurs de la pompe à protons

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique

- *Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien (dosage 20 mg)*

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

Les autres inhibiteurs de la pompe à protons faiblement dosés administrés par voie orale, possédant les mêmes indications :

EUPANTOL 20 mg, comprimé enrobé gastro-résistant
INIPOMP 20 mg, comprimé enrobé gastro-résistant
LANZOR 15 mg, microgranules gastrorésistants en gélule
MOPRAL 10 mg microgranules gastrorésistants en gélule
OGAST 15 mg, microgranules gastrorésistants en gélule
ZOLTUM 10 mg, microgranules gastrorésistants en gélule

Evaluation concurrentielle

. Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
MOPRAL 10 mg microgranules gastrorésistants en gélule
- les plus économiques en coût de traitement journalier :
EUPANTOL 20 mg, comprimé (B/28)
INIPOMP 20 mg, comprimé (B/28)
- les derniers inscrits :
EUPANTOL 20 mg, comprimé (B/28)
INIPOMP 20 mg, comprimé (B/28)

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (1999)

Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible (dosage 10 mg)

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

LANZOR 15 mg, microgranules gastrorésistants en gélule

MOPRAL 20 mg microgranules gastrorésistants en gélule

OGAST 15 mg, microgranules gastrorésistants en gélule

ZOLTUM 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule

Evaluation concurrentielle

. Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
MOPRAL 20 mg microgranules gastrorésistants en gélule
- les plus économiques en coût de traitement journalier :
LANZOR 15 mg, microgranules gastrorésistants en gélule (B/30)
OGAST 15 mg, microgranules gastrorésistants en gélule (B/30)
- les derniers inscrits :
LANZOR 15 mg, microgranules gastrorésistants en gélule (B/30)
OGAST 15 mg, microgranules gastrorésistants en gélule (B/30)

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (1999)
Journal Officiel

III – CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
--

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

RGO : 7 études ont été réalisées comparant l'oméprazole 20 mg et 10 mg aux antagonistes des récepteurs H2 au cisapride et au placebo.

Traitement	Durée	Soulagement complet du pyrosis (après 4 semaines)	Soulagement Satisfaisant du pyrosis (après 4 semaines)
Ome 20 mg (n=205)	4-8 semaines	46 %	61 %
Ome 10 mg (n=199)		31 %	49 %
Placebo (n=105)		13 %	24 %

Ome 20 mg (n=118) Ome 10 mg (n=118) Placebo (n=123)	4 semaines	48 % 27 % 5 %	54 % 34 % 8 %
Ome 20 mg (n=332) Ome 10 mg (n=338) Ran 150 mgx2 (n=327)	4-8 semaines	49 % 37 % 30 %	61 % 49 % 40 %
Ome 20 mg (n=98) Placebo (n=111)	4-8 semaines	57 % 19 %	
Ome 20 mg (n=141) Ome 10 mg (n=144) Cisapride 10 mgx4 (n=138)	4-8 semaines	55 % 42 % 29 %	65 % 56 % 41 %
Ome 20 mg (n=112) Cimétidine 400 mgx4 (n=109)	4-8 semaines	56 % 24 %	66 % 31 %
Ome 20 mg (n=161) Placebo (n=159) cisapride 20 mgx2(n=163)	8 semaines		71 % 22 % 18 %

(cisapride n'est plus indiqué dans le RGO chez l'adulte)

Dans les quatre études où les deux doses d'oméprazole ont été comparées, l'oméprazole 20 mg est plus efficace que l'oméprazole 10 mg.

Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* chez qui l'éradication n'a pas été possible : 10 à 20 mg par jour.

3 études ont regroupé 1204 patients présentant un ulcère cicatrisé.

Traitement	Durée	% de rémission
Ome 10 mg (n=64)	6 mois	67
Ome 20 mg x 3* (n=65)	6 mois	70
Placebo (n=66)	6 mois	17
Ome 10 mg (n=42)	6 mois	81
Ome 20 mg x 3* (n=39)	6 mois	70
Ome 10 mg (n=308)	12 mois	71
Ome 20 mg (n=308)	12 mois	87
Ran 150 mg le soir (n=312)	12 mois	63

- 3 jours de traitement

Les deux dosages d'oméprazole 10 mg et 20 mg sont efficaces dans cette indication en administration continue.

Traitement d'entretien des oesophagites par RGO (Résultats d'une métaanalyse des données de 1154 patients)

Taux de récurrence endoscopique à 6 mois selon la sévérité initiale de l'oesophagite après un traitement de 4 à 12 semaines selon les études

TRAITEMENT	GRADE léger/modéré	GRADE sévère
Ome 20 mg	14%	22%
Ome 10 mg	24%	29%
Ome 20 mg 3 jours	47%	79%
Ran 150 mg x2	43%	46%
Placebo	80%	100%

Service médical rendu

Le reflux gastro-oesophagien et les oesophagites érosives peuvent se caractériser par une dégradation de la qualité de la vie.

Les ulcères duodénaux peuvent engager le pronostic vital du patient par suite de complications.

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique dans le R.G.O.

Le rapport efficacité/sécurité de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

Amélioration du service médical rendu

Ces modifications d'indication sont conformes aux recommandations de Bonne Pratique de l'Afssaps (juillet 1999) et correspondent à une pratique actuelle.

Absence d'amélioration du service médical rendu .

Stratégie thérapeutique recommandée

- ◆ Conférence de consensus sur le RGO associé ou non à une oesophagite (janvier 1999) / Recommandations des experts (1999) Recommandations de Bonne Pratique de l'Afssaps (juillet 1999) :

RGO Stratégie initiale:

Traitement sans endoscopie préalable

Chez les patients de moins de 60 ans ayant une symptomatologie typique et en l'absence de signe d'alarme :

Le traitement du RGO commence par des mesures hygiéno-diététiques et posturales. En cas de traitement médicamenteux, la prescription doit s'accompagner d'une information sur ces mesures.

Des symptômes typiques et espacés sont, en l'absence de symptômes d'alarme, traités à la demande. Les anti-acides, les alginates ou leurs associations, les anti-H2 faiblement dosés, ayant l'indication RGO, peuvent être utilisés.

Des symptômes typiques rapprochés (une fois par semaine ou plus), sans symptôme d'alarme, nécessitent un traitement continu pendant environ 4 semaines. Un IPP à demi-dose (ayant l'indication RGO), un antiH2 (ayant l'indication RGO) peuvent être utilisés. En cas de succès, le traitement doit être arrêté.

Traitement avec endoscopie préalable

Chez les patients de plus de 60 ans ou ayant une symptomatologie typique ou ayant des symptômes d'alarme

En l'absence d'oesophagite ou en cas d'oesophagite peu sévère (perte de substance muqueuse isolée ou multiple mais non circonférencielle), un traitement de 4 semaines, de préférence les IPP (demi-dose ou standard) doit être proposé. Si l'endoscopie avait été justifiée par un échec du traitement initial, un IPP à dose standard doit être prescrit. En cas d'amélioration des symptômes, un endoscopie n'est pas nécessaire.(accord professionnel)

Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible

Le traitement antisécrétoire au long cours réduit la fréquence des récurrences, des complications hémorragiques et des perforations. Le traitement au long cours par anti H², à demi-dose ou IPP à dose adaptée, est recommandé chez les patients ayant présenté des complications, des récurrences ou présentant un terrain à risque.

Population cible

Traitement symptomatique du RGO :

La prévalence dans la population occidentale adulte du RGO, défini comme la présence de pyrosis, dépend du seuil de fréquence des épisodes retenu (Conférence de Consensus 1999) :

- 5 à 10% de la population aurait un épisode de RGO par jour soit 2,3 à 4,6 millions d'adultes concernés en France
- 30 à 45% de la population aurait un épisode de RGO au moins mensuel soit 13,7 à 20,6 millions d'adultes concernés en France.

Selon les données du Panel THALES (1999), 3,6 millions de patients auraient été traités en médecine générale pour un RGO.

Traitement d'entretien des œsophagites par reflux :

La prévalence de l'œsophagite par reflux dans la population générale serait d'environ 2% (Conférence de Consensus 1999) soit environ 1,2 million de patients en France.

Selon les données du Panel THALES (1999), 248 000 patients auraient été traités en médecine générale pour une œsophagite par reflux.

Traitement d'entretien des ulcères duodénaux :

La population cible de ZOLTUM dans cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- 60 000 à 80 000 nouveaux cas chaque année d'ulcères duodénaux (Révision 1999 de la Conférence de Consensus de 1995)
- 90% des patients avec un ulcère duodénal sont infectés par *Helicobacter pylori*
- un taux d'échec de l'éradication par *Helicobacter pylori* d'environ 25%.

Sur ces bases, la population cible de ZOLTUM dans cette indication serait de l'ordre de 19 500 à 26 000 patients dont :

- 13 500 à 18 000 patients pour lesquels l'éradication a été un échec
- 6 000 à 8 000 patients avec ulcère duodénal non infectés par *Helicobacter pylori*

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les nouvelles indications et posologies de l'AMM de ZOLTUM 10 mg et ZOLTUM 20 mg.

Conditionnement : les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %