

AVIS DE LA COMMISSION

10 novembre 2004

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 3 mars 2000 (JO du 11/03/00) pour PARIET 10 mg et arrêté du 15 septembre 1999 (JO du 23/09/99) pour PARIET 20 mg

**PARIET 10 mg, comprimé gastrorésistant Boîte de 14
(Code CIP 336 742.8)**

**PARIET 10 mg, comprimé gastrorésistant Boîte de 28
(Code CIP 356 744.0)**

**PARIET 20 mg, comprimé gastrorésistant Boîte de 14
(Code CIP 355 145.6)**

**PARIET 20 mg, comprimé gastrorésistant Boîte de 28
(Code CIP 355 147.9)**

Laboratoires JANSSEN-CILAG

rabéprazole

Liste II

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 25 novembre 2000 – Rectificatifs : 21/04/99 – 14/09/99 – 21/07/00 – 06/11/00 – 18/06/01 – 04/10/01 – 29/10/01 – 04/12/01 – 04/12/01 – 17/12/01 – 10/07/03

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

rabéprazole

1.2. Indications

PARIET 10 mg et 20 mg

PARIET, est indiqué dans le traitement :

- de l'ulcère duodéal évolutif,
- de l'ulcère gastrique évolutif bénin,
- de l'oesophagite érosive ou ulcérate symptématique par reflux gastro-oesophagien,
- d'entretien des oesophagites par reflux gastro-oesophagien,
- symptématique du reflux gastro-oesophagien modéré à très sévère,
- de l'éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale, en association à une antibiothérapie adaptée,
- du syndrome de Zollinger Ellison.

1.3. Posologie

Adulte-Personne âgée :

Ulceré duodéal évolutif, ulceré gastrique évolutif bénin : la dose quotidienne recommandée pour le traitement de l'ulcère duodéal évolutif ou de l'ulcère gastrique évolutif bénin est de 20 mg par jour en une prise, le matin.

La cicatrisation est obtenue chez la plupart des patients souffrant d'ulcère duodéal évolutif en maximum 4 semaines de traitement.

Cependant, chez un petit nombre de patients il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant 4 semaines supplémentaires pour une cicatrisation complète.

La cicatrisation est obtenue chez la plupart des patients souffrant d'ulcère gastrique évolutif bénin dans les 6 semaines de traitement.

Cependant, chez un petit nombre de patients, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant 6 semaines supplémentaires pour une cicatrisation complète.

Oesophagite érosive ou ulcérate par reflux gastro-oesophagien : la dose quotidienne recommandée pour le traitement de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien est de 20 mg par jour, en une prise, le matin pendant 4 à 8 semaines.

Traitement d'entretien de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien : lors du traitement à long terme, la dose d'entretien est de 20 ou 10 mg par jour, en une prise, le matin, en fonction de la réponse du patient.

Traitement symptématique du reflux gastro-oesophagien modéré à très sévère : 10 mg par jour, en une prise, chez les patients sans oesophagite. Si les

symptômes persistent après 4 semaines, des examens complémentaires doivent être pratiqués.

Après résolution des symptômes, le contrôle des récurrences symptomatiques peut être obtenu par la prise de PARIET 10 mg une fois par jour en fonction des besoins.

Eradication de Helicobacter pylori : une association médicamenteuse est recommandée pendant 7 jours selon le schéma posologique suivant :

20 mg de PARIET 2 fois par jour associé à la clarithromycine 500 mg 2 fois par jour et à l'amoxicilline 1 g 2 fois par jour.

Traitement du syndrome de Zollinger Ellison : la posologie initiale recommandée est de 60 mg de rabéprazole une fois par jour. Celle-ci peut-être augmentée à 120 mg par jour en fonction des besoins du patient.

Des prises uniques quotidiennes de 100 mg de rabéprazole peuvent être administrées.

Des posologies quotidiennes de 120 mg peuvent être réparties en 2 prises de 60 mg.

Le traitement devra être poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement.

Dans les indications où PARIET est administré en une prise par jour, PARIET doit être absorbé le matin, avant le petit déjeuner. Bien que ni l'heure de la prise, ni l'alimentation n'aient une influence sur l'activité du rabéprazole, ce schéma thérapeutique facilite l'observance.

Les patients doivent être avertis que les comprimés de PARIET ne doivent pas être mâchés ou croqués mais doivent être avalés en entier.

Insuffisance rénale et hépatique : il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Voir la rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi » pour l'utilisation de PARIET, chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Enfant :

L'utilisation de PARIET n'est pas recommandée chez l'enfant, en raison de l'absence d'étude chez ces patients.

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

Avis de la Commission du 3 mars 1999

PARIET 10 mg

Compte tenu des indications actuelles et de la posologie recommandée, avis défavorable 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 toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

PARIET 20 mg

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 toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis de la Commission du 15 décembre 1999

Inscription sécurité sociale et collectivités de PARIET 10 mg

Extension d'indication au traitement d'entretien des oesophagites par reflux gastro-oesophagien

PARIET 10 mg et 20 mg ne présentent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lanzoprazole et pantoprazole).

PARIET 10 mg

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 toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

PARIET 20 mg

Avis favorable à l'inscription de l'extension d'indication 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.

Avis de la Commission du 7 février 2001

Extension d'indication thérapeutique à l'éradication de Helicobacter pylori

Les spécialités PARIET 10 mg et PARIET 20 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres inhibiteurs de la pompe à protons indiqués dans l'éradication de Helicobacter pylori.

Seul le dosage à 20 mg est adapté aux conditions de prescription dans cette nouvelle indication thérapeutique, compte tenu de la posologie journalière qui est de 20 mg en une prise 2 fois par jour.

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 l'extension d'indication.

Extension d'indication au traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien modéré à très sévère

PARIET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres inhibiteurs de la pompe à protons ayant l'indication dans le traitement du RGO.

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 la nouvelle indication.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2004)

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

04 : rabéprazole

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

lanzoprazole (LANZOR) 30 mg

lanzoprazole (OGAST) 30 mg

oméprazole (ZOLTUM) 20 mg

oméprazole (MOPRAL) 20 mg et ses génériques

pantoprazole (INIPOMP) 40 mg

pantoprazole (EUPANTOL) 40 mg

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

oméprazole (MOPRAL) 20 mg

Les plus économiques en coût de traitement

génériques de l'oméprazole

Le dernier inscrit

oméprazole BOUCHARA RECORDATI 20 mg (JO du 20/09/04)

oméprazole ZYDUS 20 mg (JO du 20/09/04)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des médicaments ayant les mêmes indications, notamment les anti-histaminiques H2.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

L'avis de la commission dans le syndrome de Zollinger Ellison fait l'objet d'un avis séparé en date du 10 novembre 2004.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon le panel IMS DOREMA (cumul printemps 2004), la répartition des prescriptions selon les indications est la suivante :

- reflux gastro-oesophagien : 30,1 %
- gastrite et duodénite : 7,5 %
- oesophagite : 3 %
- ulcère de l'estomac : 2 %

Les pourcentages de co-prescriptions sont notamment:

	PARIET 10 mg	PARIET 20 mg
- analgésiques non narcotiques	34,7 %	33,6 %
- anti-rhumatismaux non stéroï diens	25 %	16,6 %
- inhibiteurs HMG-COA réductase	14,6 %	10,9 %
- tranquillisants	13,3 %	12,6 %
- antidépresseurs exclusivement d'origine végétale	9,2 %	13,6 %
- gastroprokinétiques	8,3 %	15,2 %
- coxibs	3,6 %	4,1 %
- AINS	25 %	16,6 %

La durée moyenne de prescription est de 40,4 jours pour PARIET 10 mg et de 41,6 jours pour PARIET 20 mg.

La posologie quotidienne moyenne est de 1 comprimé par jour.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Ulcère gastro-duodéal, reflux gastro-oesophagien et oesophagite

Le reflux gastro-oesophagien peut entraîner des complications : pathologies pharyngées, oesophagite, sténose peptique, endobrachyoesophage, plus rarement hémorragie digestive et adénocarcinome.

Dans l'ulcère gastrique et dans l'ulcère duodéal, le rôle d'*Helicobacter pylori* est prépondérant.

Helicobacter pylori entraîne une infection chronique de l'antrum gastrique avec gastrite chronique qui tend à évoluer chez certains sujets, en l'absence d'éradication de l'infection, vers l'atrophie glandulaire associée à une métaplasie intestinale.

La métaplasie peut évoluer vers la dysplasie et l'adénocarcinome gastrique.

PARIET entre dans le cadre :

- d'un traitement curatif de l'oesophagite érosive par reflux gastro-oesophagien, de l'ulcère gastro-duodéal, en association à une antibiothérapie adaptée pour éradication de *Helicobacter pylori*,
- d'un traitement d'entretien des oesophagites par reflux gastro-oesophagien,
- d'un traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien modéré à très sévère.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

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

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Ulcère duodéal

La stratégie thérapeutique dépend de la présence ou non de *Helicobacter pylori*.

En cas d'infection par *Helicobacter pylori*

Le traitement comprend 2 phases :

1^{ère} phase d'éradication d'*Helicobacter pylori* par trithérapie :

- soit un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à double dose, associé à 2 antibiotiques pendant 7 jours, notamment PARIET 20 mg 2 fois par jour associé à de la clarithromycine 500 mg 2 fois par jour et à de l'amoxicilline 1 g 2 fois par jour.
- soit de la ranitidine à double dose, associée à 2 antibiotiques pendant 14 jours.

2^{ème} phase :

Elle consiste en une monothérapie par antisécrétoire à dose standard¹ durant les 3 semaines suivant la trithérapie.

Plusieurs études concordantes suggèrent que la 2^{ème} phase du traitement antisécrétoire ne serait pas nécessaire chez les malades ne souffrant pas à l'issue de la 1^{ère} phase et en l'absence d'ulcère compliqué ou de traitement associé par anticoagulant, AINS ou aspirine.

En l'absence d'infection par *Helicobacter pylori*

Les antisécrétoires sont tous efficaces dans l'ulcère duodéal.

La durée totale du traitement antisécrétoire est de 4 semaines avec les IPP et de 4 à 6 semaines avec les anti-H2.

Dans le traitement initial de l'ulcère duodéal, les IPP sont plus efficaces que les anti-H2 sur le taux de cicatrisation à 2 et à 4 semaines.

Aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence entre les IPP.

Ulcère gastrique

En cas d'infection par *Helicobacter pylori*

Son éradication repose, comme dans le cas de l'ulcère duodéal, sur une trithérapie d'éradication pendant 7 jours (IPP à double dose, associé 500 mg 2 fois/jour de clarithromycine et 1 g 2 fois/j d'amoxicilline), suivie d'un traitement antisécrétoire à simple dose pendant 3 à 5 semaines.

En l'absence d'infection par *Helicobacter pylori*

Les IPP ont une efficacité supérieure à celle des anti-H2 sur la cicatrisation des ulcères gastriques.

Le taux de cicatrisation des différents IPP est similaire.

La durée de traitement recommandée est de 4 à 6 semaines pour les IPP et de 6 à 8 semaines pour les anti-H2.

Dans tous les cas, après traitement de l'ulcère gastrique (présence ou non d'*Helicobacter pylori*), une endoscopie est indispensable pour s'assurer de la cicatrisation et de l'absence de cancer.

Reflux gastro-oesophagien et oesophagite

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont la classe thérapeutique la plus active sur la cicatrisation des oesophagites et le soulagement symptomatique des malades présentant un reflux gastro-oesophagien.

Si l'endoscopie objective une oesophagite sévère (lésions circonférentielles et/ou complications), les IPP sont indiqués d'emblée pendant 8 semaines.

Une endoscopie de contrôle peut-être utile à la fin du traitement de la poussée, dans le but de vérifier l'évolution des lésions anatomiques.

En cas de non cicatrisation, une augmentation de la posologie doit être proposée.

¹ La dose standard est la dose nécessaire à la cicatrisation des ulcères évolutifs : lansoprazole 30 mg/j, oméprazole 20 mg/j, pantoprazole 40 mg/j, ésoméprazole 20 mg/j ou ranitidine 300 mg/j.

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 les indications :

- ulcère duodénal évolutif,
- ulcère gastrique évolutif bénin,
- oesophagite érosive ou ulcérateuse symptomatique par reflux gastro-oesophagien,
- traitement d'entretien des oesophagites par reflux gastro-oesophagien,
- traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien modéré à très sévère,
- traitement de l'éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale, en association à une antibiothérapie adaptée.

6.3.1 Conditionnement

Le conditionnement à 10 mg n'est pas adapté aux posologies du syndrome de Zollinger Ellison.

Pour les autres indications les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

6.3.2 Taux de remboursement : 65 %