

AVIS DE LA COMMISSION

10 novembre 2004

PARIET 10 mg, comprimés gastrorésistants
(Boîtes de 14, 28 et 50)

PARIET 20 mg, comprimés gastrorésistants
(Boîtes de 14, 28 et 50)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

rabéprazole

Liste II

Date de l'AMM : 25 novembre 2000

Date de l'extension d'indication : 26 juillet 2004

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans le traitement du syndrome de Zollinger Ellison

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Rabéprazole

1.2. Originalité

Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de la pompe à protons, diminuant la sécrétion acide, notamment dans le syndrome de Zollinger Ellison.

1.3. 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 ulcéralive symptomatique par reflux gastro-oesophagien,
- d'entretien des oesophagites par reflux gastro-oesophagien,
- symptomatique 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.**

1.4. Posologie

Adulte-Personne âgée :

Ulceré duodéal évolutif, ulcère 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 ulcéralive 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 au long cours, 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 symptomatique 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 sodique, 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.

En l'absence d'étude spécifique l'utilisation de PARIET n'est pas recommandée chez l'enfant.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. 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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 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

2.2.2 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 20 mg

Le dernier inscrit

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

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments antihistaminiques H2 ayant la même indication.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une seule étude, non comparative, d'une durée de 24 mois, réalisée chez 20 patients atteints d'un syndrome de Zollinger Ellison (ZES) ou d'une hypersécrétion acide gastrique d'origine idiopathique, a été fournie.

3.1. Efficacité

Objectifs

- Déterminer la dose de rabéprazole permettant le contrôle initial de la sécrétion acide basale chez des patients atteints d'une hypersécrétion gastrique idiopathique ou d'un syndrome de Zollinger Ellison.
- Déterminer la dose d'entretien de rabéprazole permettant le contrôle de la sécrétion acide basale chez des patients atteints d'une hypersécrétion gastrique idiopathique ou d'un syndrome de Zollinger Ellison.

Critères d'inclusion

Syndrome de Zollinger Ellison

- patients âgés de plus de 18 ans, atteints d'un syndrome de Zollinger Ellison depuis au moins 5 ans,
- sécrétion acide basale >15 mmol/h (ou 5 mmol/h si le patient a eu une résection gastrique préalable)
- hypergastrinémie postprandiale (> 100 pg/ml)
- test positif à la sécrétine (augmentation de la gastrinémie après injection intraveineuse de sécrétine)

Hypersécrétion gastrique idiopathique

- patients âgés de plus de 18 ans, avec une hypersécrétion acide gastrique basale depuis au moins 5 ans,
- sécrétion acide basale >15 mmol/h,
- sécrétion acide postprandiale normale,
- test à la sécrétine négatif.

Méthodologie

Etude, d'une durée de 24 mois, non comparative, monocentrique.

Les patients ont reçu comme dose d'attaque :

- soit 60 mg/j de rabéprazole en une prise, en l'absence de complication,
- soit 40 mg 2 fois par jour de rabéprazole en cas d'antécédent de résection gastrique ou de reflux gastro-oesophagien,
- soit 80 mg/j de rabéprazole en une prise pour les patients traités préalablement à l'inclusion dans l'étude avec 100 mg/j au moins d'oméprazole.

Un ajustement de dose était prévu à la 2^{ème} et à la 3^{ème} visites si le contrôle de la sécrétion acide gastrique basale n'était pas atteint.

Des biopsies gastriques ont été effectuées au cours de la visite initiale, au 6^{ème}, au 12^{ème} et au 24^{ème} mois.

Critères principaux de jugement

- détermination de la dose de rabéprazole permettant le contrôle initial de la sécrétion gastrique acide basale chez des patients atteints d'une hypersécrétion gastrique idiopathique ou d'un syndrome de Zollinger Ellison.

- détermination de la dose d'entretien de rabéprazole permettant le maintien du contrôle de la sécrétion gastrique acide basale chez des patients atteints d'une hypersécrétion gastrique idiopathique ou d'un syndrome de Zollinger Ellison.

Critères secondaires

- évaluation de la durée de l'activité antisécrétoire du rabéprazole,
- contrôle par endoscopie de la guérison des lésions du tractus digestif haut,
- amélioration des symptômes intestinaux et de l'état physique.

Symptômes digestifs évalués : douleurs abdominales, pyrosis, nausées, vomissements, diarrhée, appétit, évolution de l'état général par rapport à l'état initial.

Résultats

20 patients ont été inclus :

- 16 patients étaient atteints d'une forme non compliquée de syndrome de Zollinger Ellison (pas d'antécédent de chirurgie gastrique), parmi lesquels 15 patients ont reçu une dose d'attaque de rabéprazole de 60 mg en une prise et 1 patient une dose d'attaque de rabéprazole de 80 mg en une prise.
- 4 patients étaient atteints d'une forme compliquée de syndrome de Zollinger Ellison avec antécédent de chirurgie gastrique et ont reçu une dose d'attaque de rabéprazole de 40 mg 2 fois par jour.

19 patients ont complété l'étude. 1 patient a arrêté prématurément l'étude suite à une élévation du taux de créatinine phospho kinase (CPK).

Proportion de patients ayant atteint le contrôle initial de leur sécrétion acide gastrique basale en fonction de la dose de rabéprazole

Dose de rabéprazole permettant le contrôle initial de la sécrétion acide gastrique basale	hypersécrétion acide gastrique non compliquée (sans chirurgie gastrique préalable)	hypersécrétion acide gastrique compliquée (avec chirurgie gastrique préalable)	Total
N	16 patients	4 patients	20 patients
60 mg/j en 1 prise	15 (93,8%)		15 (75%)
80 mg/j en 1 prise	1 (6,3%)		1 (5%)
40 mg 2 fois/j		3 (75%)	3 (15 %)
60 mg 2 fois/j		1 (25%)	1 (5%)

Dose d'entretien

Par ailleurs, chez 18 patients (90%), la dose d'entretien de rabéprazole ayant permis le maintien du contrôle de la sécrétion acide gastrique basale a été la dose de rabéprazole ayant permis le contrôle initial de la sécrétion acide gastrique basale.

Parmi ces 18 patients, 14 patients étaient atteints d'une forme non compliquée de syndrome de Zollinger Ellison et 4 patients d'une forme compliquée.

Deux patients, atteints d'une forme non compliquée de syndrome de Zollinger Ellison, ont nécessité une dose d'entretien de rabéprazole supérieure à la dose initiale.

3.2. Tolérance

Sept événements indésirables graves ont été enregistrés chez 6 patients, dont un seul a été considéré lié au traitement : élévation de la CPK ayant conduit à un arrêt prématuré du traitement.

3.3. Conclusion

Un contrôle initial de la sécrétion acide gastrique basale a été obtenu chez 93,8 % des patients atteints d'une forme non compliquée de syndrome de Zollinger Ellison ou d'une hypersécrétion acide gastrique idiopathique, et ayant reçu une dose d'attaque de 60 mg/j de rabéprazole en une prise.

Par ailleurs, le contrôle initial de la sécrétion acide gastrique basale a été obtenu chez 75 % des patients ayant une forme compliquée de la maladie et traités par 40 mg 2 fois/j de rabéprazole.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu des limites méthodologiques de l'étude (étude ouverte, petit nombre de patients).

La tolérance observée correspond à celle mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit pour les autres indications.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie de Zollinger-Ellison se caractérise par la survenue d'ulcères gastro-duodénaux et/ou d'oesophagites récidivants et expose au risque de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des symptômes du syndrome de Zollinger Ellison.

L'exérèse chirurgicale de la tumeur est le seul traitement curatif mais n'est possible que lorsque la tumeur est solitaire, c'est-à-dire dans la moitié des cas environ.

Le rapport bénéfice/risque de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention dans cette indication.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

En termes santé publique :

- bien que le syndrome de Zollinger Ellison soit une maladie grave, son fardeau en termes de santé publique est faible en raison de sa rareté (faible fréquence).
- Il existe d'autres médicaments inhibiteurs de la pompe à protons auxquels PARIET n'a pas été comparé directement.

- PARIET n'a pas démontré d'effet sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie.
- L'effet de PARIET est uniquement symptomatique et semble non différent de celui des autres IPP. La transposabilité des données expérimentales à la vie réelle est acceptable.
- Il n'y a pas lieu de penser que PARIET pourrait couvrir davantage le besoin thérapeutique constitué par les syndromes de Zollinger Ellison que les médicaments actuellement disponibles et apporter un bénéfice en termes de morbi-mortalité.

Il n'existe pas de besoin de santé publique identifié dans l'indication visée.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

PARIET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres IPP dans cette indication.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le syndrome de Zollinger-Elison se caractérise par la survenue d'ulcères gastro-duodénaux et/ou d'oesophagites récidivants et expose au risque de complications.

Le traitement antisécrétoire à base d'inhibiteur de la pompe à protons permet un contrôle satisfaisant de l'hypersécrétion acide, moyennant l'utilisation de doses supérieures à celles utilisées dans le traitement de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale.

L'exérèse chirurgicale de la tumeur est le seul traitement curatif du syndrome de Zollinger Ellison mais n'est possible que lorsque la tumeur est solitaire, dans la moitié des cas environ.

4.4. Population cible

En France, le nombre de patients atteints d'un syndrome de Zollinger Ellison serait de l'ordre de 500.

70% à 90% seraient traités par un traitement médical c'est-à-dire 350 à 450 patients, sans qu'il soit possible de différencier l'utilisation des IPP de celle des anti-H2.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement

Le dosage à 10 mg n'est pas adapté aux posologies de cette indication.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %