

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6 février 1991

OGAST 30 mg, gélules - B/15

Lab. TAKEDA

lansoprazole

Liste II

Classe : Antiulcéreux

Taux de remboursement : 70 %

Demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités

Avis de la Commission

Le lansoprazole est une molécule originale dans la série chimique des benzimidazolés déjà représentée par l'oméprazole.

Cet antiulcéreux, inhibiteur spécifique de la pompe à protons diminue de façon rapide et intense la sécrétion acide gastrique.

Ses caractéristiques cinétiques sont comparables à celles de l'oméprazole. Le profil pharmacocinétique n'est pas modifié chez le sujet âgé.

Les indications thérapeutiques sont limitées à :

- l'ulcère duodéal évolutif (1 gélule/jour pendant 4 semaines)
- l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien objectivée en endoscopie par l'existence d'érosions ou d'ulcérations (1 gélule/jour pendant 4 semaines avec éventuellement une seconde période de 4 semaines en fonction des résultats endoscopiques).

Pour la constitution du dossier clinique d'AMM, le lansoprazole 30 mg a fait l'objet de comparaisons avec les anti H2 et en particulier avec la Ranitidine 300 mg.

- Dans l'indication "ulcère duodéal évolutif", le taux de cicatrisation après 4 semaines de traitement par le lansoprazole est significativement supérieur à celui obtenu avec la ranitidine pour la même durée de traitement.

L'effet sur la cicatrisation des ulcères duodénaux obtenu avec un traitement de 4 semaines par le lansoprazole est équivalent à celui obtenu par un traitement utilisant les anti H2 pendant 6 semaines.

Le lansoprazole a donc un avantage en terme de plus grande rapidité d'action ; ce qui constitue un bénéfice modeste au cours du traitement de la maladie ulcéreuse.

.../...

- Dans l'indication oesophagite par RGO, l'efficacité du lansoprazole est nettement supérieure à celle de la Ranitidine au terme d'un traitement de 4 à 8 semaines.

La tolérance à court terme du lansoprazole semble comparable à celle des Anti H2.

Par rapport aux Anti H2, dans l'indication ulcère duodéal évolutif, l'apport thérapeutique du lansoprazole en terme de rapidité d'action est modeste. En revanche il constitue un réel avantage en terme d'efficacité dans l'indication oesophagite par RGO objectivée par endoscopie.

La Commission estime que pour apprécier l'amélioration du service médical rendu de ce produit, il serait nécessaire de disposer des conclusions de la Commission d'Autorisation de mise sur le marché sur les études comparatives avec l'oméprazole.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans le cadre d'une utilisation strictement limitée aux indications thérapeutiques de l'AMM.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

20 mars 1991

LANZOR 30 mg, gélules - B/15
Lab. HOUDE

OGAST 30 mg, gélules - B/15
Lab. TAKEDA

lansoprazole

Liste II

Classe : Antiulcéreux

Taux de remboursement : 70 %

Examen des études comparatives à l'oméprazole (MOPRAL) versées à l'AMM, en complément du dossier initial.

Avis de la Commission du 6 février 1991

Le lansoprazole est une molécule originale dans la série chimique des benzimidazolés déjà représentée par l'oméprazole.

Cet antiulcéreux, inhibiteur spécifique de la pompe à protons diminue de façon rapide et intense la sécrétion acide gastrique.

Ses caractéristiques cinétiques sont comparables à celles de l'oméprazole. Le profil pharmacocinétique n'est pas modifié chez le sujet âgé.

Les indications thérapeutiques sont limitées à :

- l'ulcère duodéal évolutif (1 gélule/jour pendant 4 semaines)
- l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien objectivée en endoscopie par l'existence d'érosions ou d'ulcérations (1 gélule/jour pendant 4 semaines avec éventuellement une seconde période de 4 semaines en fonction des résultats endoscopiques).

Pour la constitution du dossier clinique d'AMM, le lansoprazole 30 mg a fait l'objet de comparaisons avec les anti H2 et en particulier avec la Ranitidine 300 mg.

- Dans l'indication "ulcère duodéal évolutif", le taux de cicatrisation après 4 semaines de traitement par le lansoprazole est significativement supérieur à celui obtenu avec la ranitidine pour la même durée de traitement.

L'effet sur la cicatrisation des ulcères duodéaux obtenu avec un traitement de 4 semaines par le lansoprazole est équivalent à celui obtenu par un traitement utilisant les anti H2 pendant 6 semaines.

Le lansoprazole a donc un avantage en terme de plus grande rapidité d'action ; ce qui constitue un bénéfice modeste au cours du traitement de la maladie ulcéreuse.

.../...

- Dans l'indication oesophagite par RGO, l'efficacité du lansoprazole est nettement supérieure à celle de la Ranitidine au terme d'un traitement de 4 à 8 semaines.

La tolérance à court terme du lansoprazole semble comparable à celle des Anti H2.

Par rapport aux Anti H2, dans l'indication ulcère duodéal évolutif, l'apport thérapeutique du lansoprazole en terme de rapidité d'action est modeste. En revanche il constitue un réel avantage en terme d'efficacité dans l'indication oesophagite par RGO objectivée par endoscopie.

La Commission estime que pour apprécier l'amélioration du service médical rendu de ce produit, il serait nécessaire de disposer des conclusions de la Commission d'Autorisation de mise sur le marché sur les études comparatives avec l'oméprazole.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans le cadre d'une utilisation strictement limitée aux indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 20 mars 1991.

Le lansoprazole a fait l'objet de deux études comparatives à l'oméprazole dans l'indication de l'ulcère duodéal évolutif et notamment dans l'ulcère duodéal résistant aux Anti H2. Les résultats de ces études montrent globalement une efficacité et une tolérance identique des deux produits.

Le lansoprazole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'oméprazole

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
22 septembre 1993

OGAST 30 mg, gélules B/15

Lab. TAKEDA

lansoprazole

Liste II

Classe : Gastroentérologie - Antiulcéreux

Taux de remboursement de la classe : 65 %

Extension des indications thérapeutiques

Avis de la Commission

La spécialité OGAST 30 mg gélules a obtenu une extension de ses indications thérapeutiques au traitement de l'ulcère gastrique évolutif.

La posologie est de 1 gélule par jour pendant 4 semaines avec éventuellement une seconde période de 2 à 4 semaines.

La Commission constate que l'obtention de cette nouvelle indication confirme la pratique actuelle.

Cette spécialité présente une amélioration du service médical rendu du même ordre que celle de l'oméprazole dans le traitement de l'ulcère gastrique.

Proposition d'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 de l'AMM.

A cette occasion, la Commission souligne que les antiulcéreux sont largement utilisés dans des indications thérapeutiques qui débordent probablement le cadre strict de celui de l'AMM.

En conséquence, elle souhaite obtenir des informations sur les conditions réelles d'utilisation de ces produits. Elle demande que soient mis en place des systèmes de suivi de la prescription et souhaite avoir connaissance de toute enquête de prescription effectuée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie.

Dans le but de favoriser le bon usage de ce type de produits, la Commission précise qu'elle a déjà publié des recommandations d'utilisation dans les fiches de transparence correspondantes.

Elle rappelle que ces documents doivent être pris en compte en tant que références médicales pour informer les médecins sur les meilleures stratégies thérapeutiques à suivre.

La Commission attire l'attention de la Commission de Contrôle de la Publicité sur sa préoccupation concernant le risque de dérapage des prescriptions dans des indications limitrophes.

AVIS DE LA COMMISSION

Réunion n° 8 du 6 novembre 1996

**OGAST 30 mg, microgranulés gastro-résistants en gélule
B/15 et B/60**

Lab. TAKEDA

lansoprazole

Liste II

Date de l'AMM : 11 décembre 1990 - modifications : 17 avril et 9 février 1996

Caractéristiques de la demande : Sécurité Sociale et Collectivités

Rappel : B/15 : Sécurité Sociale et Collectivités
B/60 : Collectivités

**Nouvelle indication thérapeutique dans le cas de l'éradication de
Helicobacter Pylori en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.**

**Extension d'indication thérapeutique au traitement du syndrome de
Zollinger-Ellison.**

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

Principe actif :

Cette spécialité a pour principe actif le lansoprazole.

Indications thérapeutiques :

La modification du libellé des indications thérapeutiques concerne le traitement en cas de maladie ulcéreuse dans le cadre de l'éradication de l'*Helicobacter Pylori*.

L'extension des indications thérapeutiques concerne le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

Indications thérapeutiques globales :

- En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection)
- Ulcère duodéal évolutif
- Ulcère gastrique évolutif
- Oesophagite par reflux gastro-oesophagien (l'oesophagite devra être objectivée en endoscopie par l'existence d'érosions ou d'ulcérations)
- Syndrome de Zollinger-Ellison

Posologie :

En ce qui concerne l'éradication d'*Helicobacter pylori* et le syndrome de Zollinger-Ellison les posologies sont les suivantes :

Eradication de *Helicobacter Pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale :

Sont recommandés, les schémas posologiques suivants :

- soit, 1 gélule de lansoprazole 30 mg matin et soir associée à clarithromycine 500 mg matin et soir et à amoxicilline 1000 mg matin et soir, pendant 7 jours
- soit, 1 gélule de lansoprazole 30 mg matin et soir associée à clarithromycine 500 mg matin et soir et à métronidazole ou tinidazole 500 mg matin et soir, pendant 7 jours.

Cette trithérapie sera suivie par 30 mg de lansoprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodéal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif.

L'efficacité du traitement dépend du respect du schéma posologique, notamment de la prise de la trithérapie durant les 7 jours.

Syndrome de Zollinger-Ellison :

La dose initiale recommandée est de 90 mg de lansoprazole une fois par jour. La dose doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Pour des doses supérieures à 120 mg par jour, la posologie journalière devra être divisée et donnée en deux prises.

II - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

1. Classement dans la classification ATC

- 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
- 03 : lansoprazole

2. Classement dans la nomenclature ACP

- A : Appareil digestif et métabolisme
- G : Gastroentérologie
- C12 : Ulcères digestifs
- C3 : RGO et oesophagites par reflux (Rappel)
- P3 : Inhibiteurs de la pompe à protons
- P2 : Inhibiteurs de la pompe à protons

3. Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* : Antisécrétoires associés aux antibiotiques.

Dans le syndrome de Zollinger-Ellison : Anti H² et inhibiteurs de la pompe à protons.

4. Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

AZANTAC 300 mg comprimés et granulés - MOPRAL 20 mg gélules
et ZOLTUM 20 mg gélules

5. Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison dans la classe pharmaco-thérapeutique de référence et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
MOPRAL gélules B/15
- le produit le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
AZANTAC 300 mg B/15
- le dernier produit inscrit :
ZOLTUM gélules B/15

Source : LIBRA

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

1. Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Le dossier clinique comporte notamment :

- 6 études de trithérapie, dont 5 études réalisées en ouvert sur une période de 7 à 14 jours et 1 réalisée en double aveugle pendant 10 jours chez environ 850 patients au total.

Le lansoprazole et l'amoxicilline sont associés soit au tinidazole soit la clarithromycine soit au métronidazole.

Dans l'étude réalisée en double aveugle le taux de récurrences dans le groupe traité par la trithérapie est de l'ordre de 2,2 % à 3 mois et 0 % à 6 mois.

- Une étude comparative à l'oméprazole a été réalisée dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. L'efficacité du lansoprazole et de l'oméprazole sont superposables.

2. Service médical rendu

L'ulcère gastro-duodéal est une pathologie fréquente, grave et récidivante, dans laquelle le rôle d'*Helicobacter Pylori* a été reconnu.

Le traitement par trithérapie incluant le lansoprazole permet l'éradication d'*Helicobacter* qui est corrélée au taux de rémission de la maladie ulcéreuse. IL s'agit d'un traitement efficace avec un bon rapport bénéfice/risque. L'éradication d' *Helicobacter Pylori* est en effet associée à une rémission prolongée de la pathologie ulcéreuse chez les patients infectés.

L'alternative thérapeutique est représentée par la stratégie thérapeutique utilisant les antagonistes des récepteurs H₂ (AZANTAC) et l'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons).

La place de lansoprazole en association aux antibiotiques dans la stratégie thérapeutique de l'ulcère gastro-duodéal est notable.

3. Amélioration du service médical rendu

La stratégie thérapeutique recommandée intégrant la prescription de lansoprazole constitue un progrès thérapeutique majeur (niveau I) en terme d'efficacité sur la prévention des récurrences ulcéreuses.

4. Stratégie thérapeutique recommandée

Le traitement de l'ulcère gastro-duodéal fait actuellement appel à différentes classes d'antiulcéreux. La prévention des récurrences nécessitait un traitement au long cours par les anti H₂.

Lorsque *Helicobacter Pylori* est incriminé dans la genèse de la lésion ulcéreuse la trithérapie associant anti sécrétoires et antibiotiques pendant une période de 7 jours permet d'obtenir la cicatrisation dans 90 % des cas. Les récurrences sont rares, de l'ordre de 5 %.

L'utilisation de la trithérapie devrait se substituer à la stratégie thérapeutique actuelle.

Par ailleurs, des RMO relatives à la prescription des antiulcéreux font l'objet du thème XXIII (1993) fixé par la Convention Médicale d'octobre 1993 (arrêté du 3 mars 1995 - J.O. du 5 mars 1995).

5. 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 thérapeutiques de l'AMM sous réserve d'un conditionnement de 14 gélules au lieu de 15.

Conditionnement :

Compte tenu des conditions de prescription, un conditionnement de 14 gélules doit se substituer à la boîte de 15 gélules.

Taux de remboursement : 65 %

142

AVIS DE LA COMMISSIO N

30 août 2000

Nouvel examen de la spécialité

OGAST 30 mg. microgranules gastro-résistants en gélule
Boîte de 14 en flacon
Boîte de 14 sous plaquette thermoformée

Lab. TAKEDA

Suite aux observations du Laboratoire l'avis du 24 mai 2000 a été modifié (voir texte ci-après)

AVIS DE LA COMMISSION

24 mai 2000

30 août 2000

Examen de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans
par arrêté du 25 juillet 1997 (J.O. du 05 août 1997)

OGAST 30 mg. microgranules gastro-résistants en gélule

Boîte de 14 en flacon

Boîte de 14 sous plaquette thermoformée

Lab. TAKEDA

Lansoprazole

Liste II

Date de l'AMM : 11 décembre 1990

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

<p style="text-align: center;">I - CARACTERISTIQUES ACTUELLES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</p>
--

Principe actif

Lansoprazole

Originalité

Spécialité ayant le même principe actif, le même dosage et la même voie d'administration qu'une spécialité remboursable aux assurés sociaux.

Indications

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

Posologie

- Eradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale
Sont recommandés les schémas posologiques suivants :
 - soit 1 gélule de lansoprazole 30 mg matin et soir associée à clarithromycine 500 mg matin et soir et à amoxicilline 1000 mg matin et soir, pendant 7 jours,
 - soit 1 gélule de lansoprazole 30 mg matin et soir associée à clarithromycine 500 mg matin et soir et à métronidazole ou tinidazole 500 mg matin et soir, pendant 7 jours.Cette trithérapie sera suivie par 30 mg de lansoprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodéal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif.
L'efficacité du traitement dépend du respect du schéma posologique, notamment de la prise de la trithérapie durant les 7 jours.
- Ulcère duodéal évolutif : 1 gélule de lansoprazole 30 mg par jour pendant 4 semaines.
- Ulcère gastrique évolutif : 1 gélule de lansoprazole 30 mg par jour pendant 4 à 6 semaines.
- Oesophagite par reflux gastro-oesophagien
1 gélule de lansoprazole 30 mg par jour pendant 4 semaines avec une éventuelle seconde période de 4 semaines à la même posologie.
- Syndrome de Zollinger-Ellison
La posologie initiale recommandée est de 60 mg de lansoprazole une fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Pour des posologies supérieures à 120 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.

II – RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la commission du 20 mars 1991

Le lansoprazole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'oméprazole.

Avis de la commission du 22 septembre 1993, 23 mars 1994, 6 novembre 1996
et 23 avril 1997

La Commission souligne que les anti-ulcéreux sont largement utilisés dans des indications thérapeutiques qui débordent probablement le cadre strict de celui de l'AMM (22 septembre 1993).

La commission précise que pour l'ensemble de la classe des anti-ulcéreux, les données dont elle dispose ne sont pas assez précises et détaillées pour conclure en terme de respect des indications thérapeutiques (23 mars 1994).

Selon les panels de prescription dont dispose la Commission, elle constate que cette spécialité est prescrite dans un pourcentage de cas non négligeable en dehors des indications thérapeutiques de l'AMM.

Cependant, de même que pour l'ensemble de la classe des anti-ulcéreux, la Commission précise que les données dont elle dispose ne sont pas assez précises et détaillées (23 avril 1997).

III - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (1999)

A	:	Voies digestives et métabolisme
02	:	Anti-acides, médicaments de l'ulcère peptique et des flatulences
B	:	Médicaments pour le traitement de l'ulcère peptique
C	:	Inhibiteurs de la pompe à protons
03	:	Lansoprazole

Classement dans la nomenclature ACP

A : Appareil digestif et métabolisme
AG : Gastro-entérologie
C9 : Reflux gastro-oesophagien et oesophagite par reflux
P2 : Inhibiteurs de la pompe à protons

et

A : Appareil digestif et métabolisme
AG : Gastro-entérologie
C12 : Ulcères digestifs
P3 : Inhibiteurs de la pompe à protons

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence et, le cas échéant, produits à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus :

- Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique

Spécialité ayant le même principe actif, le même dosage et la même voie d'administration :
LANZOR 30 mg, microgranules gastrorésistants en gélule

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

MOPRAL 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule
ZOLTUM 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule
EUPANTOL 40 mg, comprimé gastrorésistant
INIPOMP 40 mg, comprimé gastrorésistant
PARIET 20 mg, comprimé gastrorésistant

- Médicaments à même visée thérapeutique

Tous les médicaments relevant des mêmes indications, notamment les anti-H2.

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article R163-18 du Code de la Sécurité Sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
MOPRAL 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
PARIET 20 mg, comprimé gastrorésistant (B/28)
- le dernier inscrit :
PARIET 20 mg, comprimé gastrorésistant

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

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

Panel IMS-DOREMA (hiver 98/99)

Profil de prescription d'après le Panel IMS-DOREMA :

- Oesophagite : 14,2 %
- Ulcère estomac : 9,9 %
- Ulcère duodénum : 6,9 %
- Ulcère digestif siège non précisé : 3,2 %

Il faut noter que 45,7 % des prescriptions sont effectuées dans des indications plus larges que celles du libellé de l'AMM :

- RGO : 18,8 % (le panel ne permet pas de préciser si le RGO est associé ou non à une œsophagite)
- Gastrite + duodénite : 7,1 %
- Troubles fonctionnels de l'estomac : 4,6 %
- Hernie abdominale : 8,5 %
- Atteinte région plan dorsal : 6,7 %

La posologie moyenne est d'une gélule par jour.

Panel Thalès 1999

Les données du panel Thalès sur les prescriptions de OGA 30 mg confirment ces tendances : les diagnostics ulcères et œsophagite représentent environ 25,5 % des prescriptions alors que 16,6 % des prescriptions sont associées à un diagnostic de RGO et 12,0 % à un diagnostic d'hernie hiatale.

De plus, l'analyse des prescriptions chez les nouveaux patients traités par OGA 30 mg au cours de la période étudiée montre que 11,2 % des nouveaux patients traités pour motif d'ulcère gastro-duodéal ont eu une prescription de 2 antibiotiques associés le même jour (éradication d'*Helicobacter pylori*).

Il convient de souligner que ces données :

- sont antérieures à la diffusion des Recommandations de Bonne Pratique de l'Afssaps sur les anti-ulcéreux (juillet 1999)
- ne tiennent pas compte des patients traités par un gastro-entérologue.

La Commission rappelle que les IPP à dose standard ne sont indiqués dans le traitement du RGO que dans des indications très délimitées (cf. Recommandations de Bonne Pratique de l'Afssaps sur les anti-ulcéreux (juillet 1999)).

Réévaluation du service médical rendu

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale et le syndrome de Zollinger-Ellison peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.
Les oesophagites érosives ou ulcératives symptomatiques par RGO peuvent se caractériser par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

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

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité est élevé.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau du service médical rendu par OGAST 30 mg est important.

Stratégie thérapeutique recommandée

- ◆ Références Médicales Opposables (14 novembre 1998) :
Thème n° 21 : Prescription des anti-ulcéreux

- ◆ Recommandations de Bonne Pratique de l'Afssaps sur les anti-ulcéreux (juillet 1999) :

En cas d'infection par *Helicobacter pylori*, un traitement d'éradication est recommandé (grade A). Le traitement comporte deux phases :

- La première phase d'éradication consiste en une trithérapie par voie orale :
 - . soit un IPP à double dose associé à 2 antibiotiques pendant 7 jours,
 - . soit la ranitidine à double dose, associée à 2 antibiotiques pendant 14 jours.
- La deuxième phase consiste en une monothérapie par l'antisécrétoire à dose standard par voie orale.

La durée totale du traitement (trithérapie puis monothérapie) est de 4 semaines.

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

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)

Si l'endoscopie objective d'une oesophagite sévère (lésions circonférencielles et/ou complications), les IPP à dose standard, pendant 8 semaines, sont d'emblée indiqués. 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. (accord professionnel)

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

Le conditionnement en boîte de 14 est adapté aux conditions de prescription.

Compte tenu du schéma posologique dans le cadre de l'éradication d'*Helicobacter pylori*, la Commission estime qu'il est nécessaire qu'un conditionnement complémentaire en boîte de 28 soit mis à disposition.

Taux de remboursement : 65 %

AVIS DE LA COMMISSION

10 janvier 2001

OGAST 30 mg, microgranules gastro-résistants en gélule
B/7 – B/14 – B/60

Laboratoire TAKEDA

Lansoprazole

Liste II

Date de l'AMM : 17 juillet 2000

Caractéristiques de la demande : Extension d'indication thérapeutique

B/7 et B/14 : spécialités inscrites sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités
B/60 : spécialité inscrite sur la liste Collectivités

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

Principe actif :

Lansoprazole

Originalité :

Il s'agit d'une extension d'indication au traitement des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens lorsque la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable.

Propriétés pharmacodynamiques :

Le lansoprazole est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons $H^+ K^+$ ATPase de la cellule pariétale gastrique : il diminue la sécrétion acide quelle que soit la nature de la stimulation.

Pharmacocinétique :

L'absorption concomitante de nourriture diminue la biodisponibilité du lansoprazole, mais celle-ci n'entraîne pas de modification de son activité sur l'inhibition de la sécrétion acide.

Le lansoprazole est éliminé en totalité après biotransformation principalement hépatique. L'élimination est principalement biliaire. Le profil pharmacocinétique n'est pas modifié chez le sujet âgé mais l'est chez l'insuffisant hépatique.

Indication :

Rappel

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

Extension d'indication

- Traitement des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens lorsque la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable.

Posologie : (dans l'extension d'indication)

Traitement des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens :
1 gélule de lansoprazole 30 mg par jour pendant 4 à 8 semaines.

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
03 : Lansoprazole

Classement dans la nomenclature ACP

A : Appareil digestif et métabolisme
G : Gastro-entérologie
C12 : Ulcères digestifs
P3 : Inhibiteurs de la pompe à protons

C9 : RGO et oesophagites par reflux
P2 : Inhibiteurs de la pompe à protons

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique (dans le traitement des lésions gastro-duodénales)

Médicaments de comparaison :

MOPRAL 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélules (B-7, B-14, B-28)

ZOLTUM 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélules (B-7, B-14, B-28)

CYTOTEC 200 µg, comprimés sécables

(ces spécialités ont une indication élargie au traitement préventif des lésions gastro-duodénales)

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 gélules
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
CYTOTEC 200 µg, comprimés sécables
- les derniers inscrits :
MOPRAL 20 mg et ZOLTUM 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélules

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

3 études comparatives ont été réalisées.

I - Etude lansoprazole 15 mg/j et lansoprazole 30 mg/j versus ranitidine 150 mg x 2/j sur les ulcères gastriques induits par les AINS chez des patients sous AINS pendant une durée de 4 à 8 semaines en fonction des résultats endoscopiques à 4 semaines chez 353 patients:

Inclusion : - ulcère endoscopiquement prouvé secondaire à la prise d'AINS et dont le diamètre est ≥ 5 mm.
- prise d'AINS, sauf aspirine, avant l'inclusion et poursuite de la même dose pendant toute la durée de l'essai.

Pourcentage de patients cicatrisés à 4 et 8 semaines (critère principal)

	ranitidine 150 mg x 2	<u>lansoprazole 15 mg</u>	<u>lansoprazole 30 mg</u>
à 4 semaines (ITT)	30 %	47 %	57 %
à 8 semaines (ITT)	53 %	69 %	73 %

Le lansoprazole a une efficacité statistiquement supérieure à celle de la ranitidine (la ranitidine n'a pas cette indication thérapeutique)

II – Etude lansoprazole 30 mg/j versus misoprostol 800 µg/j et oméprazole 20 mg/j pendant 4 ou 8 semaines dans le traitement des lésions gastro-duodénales induites par les AINS chez 75 patients :

Inclusion : - patient sous AINS et nécessitant un traitement au long cours par AINS
- 1 ou 2 ulcères gastriques ou duodénaux dont la + grande dimension est ≥ 3 mm, ou + de 10 érosions gastriques ou duodénales.

Pourcentage de patients cicatrisés à 4 et 8 semaines (critère principal)

	misoprostol 800	oméprazole	lansoprazole
A 4 semaines (ITT)	79 %	79 %	79 %

A 8 semaines (ITT)	84 %	89 %	86 %
--------------------	------	------	------

Le nombre trop limité de patients ne permet pas de conclure en termes statistiques.

III – Etude lansoprazole 15 mg/j et lansoprazole 30 mg/j versus ranitidine 150 mg x 2/j chez 358 patients pendant 4 ou 8 semaines ayant un ulcère gastrique de diamètre supérieur à 5 mm développé sous AINS :

Pourcentage de patients cicatrisés à 4 et 8 semaines : (critère principal)

	ranitidine 300 mg	lansoprazole 15 mg	lansoprazole 30 mg
à 4 semaines (ITT)	34 %	44 %	51 %
à 8 semaines (ITT)	47 %	64 %	76 %

Le lansoprazole a une efficacité statistiquement supérieure à celle de la ranitidine (la ranitidine n'a pas cette indication thérapeutique)

Conclusion

L'efficacité du lansoprazole à la dose de 30 mg semble du même ordre que celle de MOPRAL 20 mg.

Service médical rendu

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.

En l'état des données déposées, le rapport efficacité/effets indésirables dans cette nouvelle indication est considéré comme moyen.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention.

Il s'agit d'un traitement curatif.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

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

Amélioration du service médical rendu

Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à MOPRAL 20 mg et ZOLTUM 20 mg .

Stratégie thérapeutique recommandée

Population cible

La population cible correspondant à l'extension d'indication thérapeutique de OGA3T 30 mg est délicate à quantifier de façon précise. Cependant une estimation raisonnable peut être faite à partir des hypothèses suivantes :

les patients ayant une pathologie ostéo-articulaire et traités par AINS pendant 30 jours ou plus correspondent globalement aux patients pour lesquels la poursuite des anti-inflammatoires est considérée comme indispensable

le nombre de patients ayant une pathologie ostéo-articulaire et traités par AINS pendant 30 jours ou plus est estimé à 3,362 millions (IMS-DOREMA août 2000)

2% à 4% des patients traités par AINS ont des lésions gastro-duodénales induites par ce type de traitement.

Sur ces bases, la population cible correspondant à l'extension d'indication thérapeutique de OGA3T 30 mg serait de l'ordre de 67 200 à 134 500 patients.

Références médicales opposables (5 décembre 1998)

Thème n°1 : prescription des anti-inflammatoires non stéroï diens

Thème n°21 : Prescription des anti-ulcéreux.

Recommandations de la Commission de la Transparence

B/7 et B/14 :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 et la posologie de l'AMM.

B/60 : Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication et la posologie de l'AMM.

Conditionnement : les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 décembre 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 30 avril 2002 (JO du 5 mai 2002)

OGAST 15mg, gélules, microgranules gastro-résistants

B/15 : code CIP 358 423.7

OGAST 15mg, microgranules gastro-résistants en gélules sous plaquettes thermoformées

B/30 : code CIP 345 484.2

OGAST 30mg, microgranules gastro-résistants en gélules

B/7 : code CIP 344 552.4

OGAST 30mg, microgranules gastro-résistants en gélules sous plaquettes thermoformées

B/14 : code CIP 343 041.6

OGAST 30mg, microgranules gastro-résistants en gélules

B/28 : code CIP 344 551.8

Renouvellement conjoint

OGASTORO 15mg, comprimés orodispersibles

B/14 : code CIP 368 716.7

OGASTORO 15mg, comprimés orodispersibles

B/28 : code CIP 368 717.3

OGASTORO 30mg, comprimés orodispersibles

B/14 : code CIP 368 713.8

OGASTORO 30mg, comprimés orodispersibles

B/28 : code CIP 368 714.4

Laboratoires TAKEDA

Lansoprazole

A02BC03 (Inhibiteurs de la pompe à protons)

Liste II

Date de l'AMM. :	OGAST 15mg :	22 avril 1996
	OGAST 30mg :	11 décembre 1990
	OGASTORO 15mg :	25 juillet 2005
	OGASTORO 30mg :	25 juillet 2005
	Dernier rectificatif du RCP OGAST :	09 octobre 2007
	Dernier rectificatif du RCP OGASTORO :	22 mai 2007

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques¹ :

- Traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique
- Traitement de l'oesophagite par reflux
- Prévention de l'oesophagite par reflux
- Eradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à *H. pylori*
- Traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS
- Prévention de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque (âgés de plus de 65 ans ou avec un antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal) nécessitant un traitement prolongé par AINS
- Reflux gastro-oesophagien symptomatique
- Syndrome de Zollinger-Ellison

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2007), il a été observé 1 536 000 prescriptions de OGAST (64.7 % pour le dosage à 15mg et 35.3 % pour le dosage à 30 mg). OGAST a été prescrit dans 32 % des cas pour un reflux gastro-oesophagien à la posologie moyenne de 1 comprimé par jour.

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2007), il a été observé 597 000 prescriptions de OGASTORO (65.8 % pour le dosage à 15mg et 34.2 % pour le dosage à 30 mg). OGASTORO a été prescrit dans 24 % des cas pour un reflux gastro-oesophagien à la posologie moyenne de 1 comprimé par jour.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni de nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec l'indication, et référencées ci dessous (réf^{2 3 4}). Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte (réf⁵). Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

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

¹ RCP Harmonisé – Rectificatifs du 22/05/07 et du 18/06/07

² Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(4):455-63.

³ Adachi K, Hashimoto T, Hamamoto N et al Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *Gastroenterol Hepatol* 2003;18(12):1392-8.

⁴ Richter JE, Kahrilas PJ, Sontag SJ, et al Comparing lansoprazole and omeprazole in onset of heartburn relief: results of a randomized, controlled trial in erosive esophagitis patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96(11):3089-98.

⁵ AFSSAPS Recommandations de Bonne Pratique : « Les antiscrétroires gastriques chez l'adulte » novembre 2007

Conditionnements :

Boîtes de 7, 14, 15 et de 30 : adaptées aux conditions de prescription

Boîte de 28 : la Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

Taux de remboursement : 65 %

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 janvier 2009

OGAST 15mg, gélule gastro-résistante

B/15 : code CIP 358-423.7

B/30 : code CIP 345-484.2

OGAST 30mg, gélule gastro-résistante

B/7 : code CIP : 344-552.4

B/14 : code CIP 343-041.6

B/28 : code CIP 344-551.8

B/60 : code CIP : 558-546.5

OGASTORO 15mg, comprimé orodispersible

B/14 : code CIP 368 716.7

B/28 : code CIP 368 717.3

OGASTORO 30mg, comprimé orodispersible

B/14 : code CIP 368 713.8

B/28 : code CIP 368 714.4

Laboratoire TAKEDA

Lansoprazole

Code ATC : A02BC03

Liste II

Dates d'AMM. :	OGAST 15mg :	22 avril 1996
	OGAST 30mg :	11 décembre 1990
	OGASTORO 15mg :	25 juillet 2005
	OGASTORO 30mg :	25 juillet 2005

Motif de la demande : réévaluation de l'amélioration du service médical rendu des inhibiteurs de la pompe à protons, dans leurs indications chez l'adulte.

Indications Thérapeutiques :

- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique.
- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Prévention de l'œsophagite par reflux.
- Éradication de *Helicobacter pylori* par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à *Helicobacter pylori*.
- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS.
- Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque nécessitant un traitement continu par AINS.
- Reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

Posologie : cf. R.C.P.

Réactualisation des données disponibles depuis le précédent avis

Les nouvelles études fournies par le laboratoire et répondant à des critères de sélection qui figurent dans l'annexe¹ ont été prises en compte. Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Données d'utilisation :

Une synthèse des données disponibles sur la prescription et l'utilisation des médicaments indiqués dans les pathologies liées à la sécrétion acide gastrique est présentée en annexe.

Service Médical Rendu

Les données de la littérature et déposées par les firmes ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions des avis précédents de la Commission de la transparence, chez l'adulte.

Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu (cf. annexe)

OGAST et OGASTORO n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres IPP dans les indications de l'AMM, chez l'adulte.

Population cible chez l'adulte

Selon les indications, la population cible d'OGAST et OGASTORO est :

- Dans le RGO : 3 800 000 patients,
- Dans l'œsophagite par RGO : 950 000 à 2 400 000 patients,
- Dans l'ulcère gastro-duodénal : 70 000 à 100 000 patients,
- Dans la cicatrisation des ulcères induits par les AINS : 17 500 à 25 000 patients,
- Dans la prévention des ulcères induits par les AINS : 2 200 000 patients
- Dans le syndrome de Zollinger-Ellison : 2 000 à 3000 patients.

Compte-tenu du chevauchement de certaines des sous-populations cibles, celles-ci ne peuvent être ajoutées les unes aux autres.

Recommandations de la Commission de transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M, chez l'adulte.

¹ Annexe : réévaluation des médicaments inhibiteurs de la pompe à proton chez l'adulte

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique