

## Étude pharmaco-économique sur la prise en charge du reflux gastro-œsophagien en France en 2005 en médecine générale

Stéphane Mouly<sup>1</sup>, Agnès Charlemagne<sup>2</sup>, Philippe Le jeune<sup>3</sup>, Francis Fagnani<sup>2</sup>

1. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Unité de recherches thérapeutiques, Service de médecine interne A, Hôpital Lariboisière, F-75010 Paris, France
2. Cemka-Eval, F-92340 Bourg-la-Reine, France
3. Thalès, F- 92100 Boulogne-Billancourt, France

Reçu le 18 mai 2007  
Accepté le 30 novembre 2007

Disponible sur internet le :  
27 mai 2008

### Correspondance :

Stéphane Mouly, Hôpital Lariboisière, Unité de recherches thérapeutiques – Service de médecine interne A, 2, rue Ambroise Paré, F-75010 Paris, France.  
stephane.mouly@lrh.ap-hop-paris.fr

### ■ Summary

#### General practitioners' management of gastroesophageal reflux in France in 2005: a pharmaco-economic study

*Aims* > Proton pump inhibitors (PPIs) rank third among drug classes in the amount they cost the French health care system annually (more than a billion euros, i.e., 5.7% of community pharmaceutical expenditures, 50% prescribed for gastroesophageal reflux disease (GERD)).

*Methods* > Data for a representative sample of patients aged 20 years and older, who visited their GP at least once in 2005 for uncomplicated symptomatic GERD came from the Thalès database (1200 representative general practitioners (GP) connected to a computerized network) a.

*Results* > In 2005, 122 571 patients (mean age, 56 years, 45% male, 2.6 consultations for GERD) met the inclusion criteria. Extrapolated to the French population, this sample corresponds to 5.7 million people, i.e., 13% of the adult population who visited a GP during the year. PPIs were prescribed as first-line treatment for GERD in 84% of the consultations. Omeprazole, as a proprietary or generic drug, was prescribed most often (79%) and at a full dose (20 mg), while other compounds (lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole and esomeprazole) were prescribed at half dose in 64% of cases. The extrapolated annual cost of PPIs reimbursed for

### ■ Résumé

**Objectifs** > Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont la 3<sup>e</sup> classe de médicaments la plus coûteuse pour l'assurance-maladie (plus d'un milliard d'euros soit 5,7 % des dépenses pharmaceutiques de ville, dont 50 % dans le reflux gastro-œsophagien [RGO]).

**Méthodes** > L'observatoire Thalès (1 200 médecins généralistes [MG] informatisés en réseau, représentatifs pour l'âge, le sexe, la distribution géographique) a recueilli les données de consultation des patients de 20 ans et plus, ayant consulté au moins une fois en 2005 pour RGO symptomatique sans signe de gravité.

**Résultats** > En 2005, 122 571 patients (âge moyen : 56 ans, 45 % d'hommes [sexe ratio 0,8], 2,6 consultations annuelles en moyenne pour le RGO) satisfaisaient les critères de sélection (effectif extrapolé à la France entière de 5,7 millions de personnes soit 13 % de la population adulte ayant consulté un MG dans l'année). Les IPP étaient prescrits en première ligne de traitement du RGO dans 84 % des consultations. L'oméprazole, princeps ou générique, était majoritairement prescrit (79 %) à dose pleine (20 mg), alors que les autres molécules (lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole et ésomeprazole) l'étaient à demi-dose (64 %). Les coûts extrapolés annuels des IPP remboursés dans cette indication étaient de 465 millions d'euros (M€) avec un taux de remboursement de 73 %. L'oméprazole princeps représentait 11 % du coût total remboursé. Un remplacement complet de l'oméprazole princeps par son générique permettrait une économie de 18,35 M€

*this indication was 465 million euros (M€) at a mean reimbursement level of 73%. Brand-name omeprazole still accounts for 11% of the total cost reimbursed. Complete replacement of brand-name omeprazole by its generic counterpart would reduce costs by 18.35M€ (-4.3% reimbursed expenditure). The switch from generic full-dose omeprazole to a half dose of other PPIs would allow a further saving of 2.6 (with lansoprazole) to 13.2 M€ (with pantoprazole).*

*Conclusion > A substantial saving in reimbursed pharmaceutical spending in uncomplicated GERD and full compliance with clinical practice recommendations could be achieved by the substitution of less expensive PPIs.*

**L**e reflux gastro-œsophagien (RGO) est une des affections les plus fréquentes en médecine générale et gastroentérologie [1]. Il peut se traduire par la présence d'une œsophagite peptique et entraîner des complications telles que l'ulcère œsophagien, la sténose œsophagienne, des hémorragies digestives ou une métaplasie du bas-œsophage. Les signes d'alarme sont l'amaigrissement, la dysphagie, les hémorragies digestives et l'anémie. La prévalence du RGO, de 10 à 30 % dans la population adulte d'Europe de l'Ouest, serait en augmentation, comme l'ont suggéré 2 enquêtes françaises auprès de patients et de médecins généralistes [1,2]. Le principal symptôme, le pyrosis, a une prévalence dans la population occidentale de 5 à 45 %, soit 5 à 10 % pour un épisode journalier et 30 à 45 % pour un épisode au moins mensuel.

### Ce qui était connu

- Les IPP sont la troisième source de dépense pharmaceutique pour l'assurance-maladie avec plus d'un milliard d'euros déboursés dont 50 % dans le reflux gastro-œsophagien.

### Ce qu'apporte l'article

- En 2005, 13,5 % de la population adulte ayant consulté un médecin généraliste avait un RGO symptomatique.
- Un traitement par IPP a été prescrit dans 84 % des cas, majoritairement de l'oméprazole 20 mg (79 %) alors que les autres IPP étaient prescrits à demi-dose dans plus de la moitié des cas, soit un coût extrapolé de 465 millions d'euros.
- Un remplacement complet de l'oméprazole par son générique aurait permis une économie de plus de 18 millions d'euros à l'assurance-maladie.
- Un changement pour d'autres IPP à demi-dose aurait permis une économie supplémentaire de 2,6 (lansoprazole) à 13,2 millions d'euros (pantoprazole).

(-4,3 % des dépenses remboursées). Le changement pour d'autres IPP à demi-dose aurait permis une économie supplémentaire de 2,6 (avec le lansoprazole) à 13,2 M€ (avec le pantoprazole).

**Conclusion >** Une économie substantielle sur les dépenses pharmaceutiques remboursées dans le RGO non compliqué pourrait être réalisée par des changements respectant les recommandations de pratique clinique.

Le RGO est souvent une affection chronique : 2/3 des patients se plaignent encore après 5 à 10 ans. Dans la population générale, des symptômes légers survenant au moins 2 jours par semaine, ou modérés à sévères survenant au moins un jour par semaine, sont souvent considérés comme gênants par les patients. Un quart des adultes signale des pyrosis nocturnes et, selon les enquêtes, 23 à 81 % des patients sujets au RGO signalent que leur sommeil est perturbé par leur RGO avec altération de la qualité de vie, évaluée par des échelles générales type S.F.12 ou spécifique (Reflux Qual) [2-4].

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'œsophagite à pleine dose, et dans le RGO à demi-dose. Les 2 premiers ayant eu l'indication dans le RGO étaient l'oméprazole 10 mg et le lansoprazole 15 mg en 1996, suivi par le pantoprazole 20 mg en 1999 et l'ésoméprazole 20 mg en 2000. L'oméprazole 20 mg et le rabéprazole 10 mg ont eu une extension d'AMM respectivement en 2001 et 2002. Des génériques de l'oméprazole sont disponibles sur le marché depuis 2004, ce dernier ayant aussi une AMM dans le RGO à pleine dose « en cas de réponse insuffisante à 10 mg/jour (qui est sa demi-dose) » [5]. Les symptômes du RGO étant souvent moins bien contrôlés par les antiacides que ceux liés à l'œsophagite érosive, les patients nécessitent donc régulièrement une majoration des doses d'IPP [6-9]. Un nombre important de prescriptions dans le RGO « simple » est fait à pleine dose [7] avec une durée de traitement allant de 2 semaines pour le pantoprazole à 4 ou 6 semaines pour l'oméprazole ou le lansoprazole [5,10,11]. Selon la conférence de consensus de janvier 1999 [12], tout RGO symptomatique hebdomadaire ou pluri-hebdomadaire nécessite un traitement continu par IPP à demi-dose pendant 4 semaines [12,13].

Depuis leur mise sur le marché en 1989, les IPP constituent une forte dépense pour l'assurance-maladie et représentaient la troisième classe de médicaments la plus coûteuse en 2005, derrière les hypocholestérolémiants et les médicaments de

l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. Les IPP représentaient en 2005 plus d'un milliard d'euros soit 5,7 % des dépenses totales des médicaments en ville [13]. Dans une étude hollandaise, les dépenses entre 1993 et 2000 pour l'oméprazole (représentant 90 % du marché des IPP dans ce pays) ont augmenté de 68 à 230 millions d'euros, toutes indications confondues [14]. La croissance des dépenses pour les IPP est en partie liée à l'extension progressive de leurs indications remboursables et, en particulier, l'élargissement au RGO, qui représente maintenant environ la moitié des motifs de prescription d'IPP en France (source Thalès 2006). Entre 2002 et 2005, le nombre de boîtes vendues a augmenté en moyenne de 10 % par an, passant de 36 millions de boîtes en 2002 à 48 millions en 2005. Par ailleurs, les Français sont avec les Espagnols parmi les plus grands consommateurs d'IPP en Europe. Dans le contexte d'incitation au respect des recommandations de bonnes pratiques cliniques et des règles du bon usage des médicaments, notre étude avait pour objectif de détailler les conditions réelles d'utilisation des IPP dans le RGO symptomatique en pratique courante et d'estimer le coût annuel total et pour l'assurance-maladie de la prise en charge du RGO symptomatique en fonction des différentes molécules d'IPP commercialisées en France. Nous avons estimé le bilan économique de diverses formes possibles de substitution entre les IPP disponibles dans cette indication, à partir de l'oméprazole princeps.

## Méthodes

### Source de données

Les données de l'observatoire Thalès ont été utilisées. Cet observatoire est composé de 1200 médecins généralistes libéraux informatisés, représentatifs pour l'âge, le sexe et la distribution géographique, de l'ensemble des médecins généralistes de France métropolitaine. Ils disposent d'un logiciel commun de gestion de leurs dossiers médicaux qui comporte notamment la saisie obligatoire d'un diagnostic associé à toutes les prescriptions pharmaceutiques effectuées. En cas d'absence de prescription, un motif de consultation est également saisi. Ces données recueillies en continu *via* un réseau informatique peuvent être extrapolées aux 56 000 médecins généralistes français. Le système d'identification des médecins et des consultations permet un chaînage des consultations individuelles successives d'un patient chez un même médecin généraliste du réseau. Ce panel permet de recueillir et d'analyser de manière longitudinale l'histoire médicale d'une cohorte de plus de 1,2 million de patients, toutes maladies confondues, et de préciser le contexte de la prescription en pratique courante.

### Sélection des patients

Dans la base Thalès, ont été sélectionnés les patients de 20 ans et plus, ayant consulté le médecin généraliste au moins une fois

en 2005 avec un diagnostic de RGO symptomatique (RGO simple ou RGO sans précision) ou les symptômes correspondants (reflux œsogastrique, brûlure œsophagienne, douleur œsophagienne, pyrosis, pyrosis postural, régurgitation), sans signe de gravité tel qu'un amaigrissement, une dysphagie, une hémorragie digestive ou une anémie, conformément aux descriptions consensuelles de cette maladie [1-3,6]. Pour l'ensemble des patients répondant à ces critères d'inclusion, ont été recueillies les données suivantes : sexe, âge, nombre de consultations avec diagnostic (ou symptômes) de RGO symptomatique (RGO simple ou sans précision), prescription ou non d'un IPP lors de ces consultations, comorbidités. Dans le sous-groupe des patients suivis par les médecins depuis au moins 1 an, ont été recueillies, outre les données précédentes, le nombre de prescriptions d'IPP au cours de l'année antérieure dans l'indication RGO. Nous n'avons pas détaillé les caractéristiques des patients ayant consulté tous motifs confondus car elles n'étaient pas significativement différentes de celles des patients inclus. Nous n'avons pas analysé la prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'aspirine à faible dose chez les patients inclus dans l'analyse.

### Analyses de coût

Les analyses de coût ont été limitées aux dépenses pharmaceutiques liées à la prescription des IPP pour RGO non compliqué en médecine générale. Deux types de coûts ont été considérés : les coûts des ordonnances présentées au remboursement d'une part, les coûts remboursés par l'assurance-maladie d'autre part. Nos estimations étaient initialement fondées sur des prescriptions et non sur des feuilles de soins. Or, une partie de ces prescriptions fait généralement l'objet d'une substitution de la part des pharmaciens mais cette information ne nous était pas directement accessible. Sur la base des diverses données existantes des panels pharmaceutiques (<http://www.imshealth.com> et site du Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques <http://www.gie-gers.fr>) confrontant les prescriptions et les ventes effectives en pharmacie, il a été estimé qu'une proportion de l'ordre de 50 % des prescriptions d'oméprazole princeps était substituée par les pharmaciens pour la forme DCI (dénomination commune internationale). Nous avons intégré cette substitution dans nos calculs de coût. Nous avons fait l'hypothèse que lors de cette substitution par les pharmaciens, les durées de traitement étaient maintenues. Par ailleurs, il est possible qu'une fraction limitée de ces prescriptions n'ait pas donné lieu à un achat effectif de médicaments en pharmacie. Les prix unitaires des médicaments utilisés étaient ceux en vigueur au 31 décembre 2005 dans notre estimation du coût pharmaceutique du RGO pour l'année 2005. Dans notre étude du bilan des changements possibles entre produits, nous avons utilisé les prix en vigueur au 31 décembre 2006 (tableau 1). Nous avons intégré la baisse de prix d'ésoméprazole applicable au

TABLEAU I

Inhibiteurs de la pompe à protons en France : DCI, noms commerciaux, présentations et prix

Molécule (DCI)	Dosages (mg)	Qualification (demi-dose/pleine dose)	Nom commercial du produit	Prix (euros) au 31 décembre 2006 par boîte de 28 gélules <sup>a</sup>
Oméprazole	10	Demi-dose	Mopral <sup>®</sup>	22,60
			Zoltum <sup>®</sup>	22,60
			Oméprazole DCI	15,46
	20	Pleine dose	Mopral <sup>®</sup>	41,85
			Zoltum <sup>®</sup>	41,85
			Oméprazole DCI	24,47
Lansoprazole	15	Demi-dose	Lanzor <sup>®</sup>	22,82
			Ogast <sup>®</sup>	22,82
	30	Pleine dose	Lanzor <sup>®</sup>	39,36
			Ogast <sup>®</sup>	39,36
Pantoprazole	20	Demi-dose	Eupantol <sup>®</sup>	21,56
			Inipomp <sup>®</sup>	21,56
	40	Pleine dose	Eupantol <sup>®</sup>	40,28
			Inipomp <sup>®</sup>	40,28
Ésoméprazole	20	Demi-dose	Inexium <sup>®</sup>	28,71
	40	Pleine dose		33,76
Rabéprazole	10	Demi-dose	Pariet <sup>®</sup>	20,50
	20 MG	Pleine dose		37,76

# Source : Banque Claude Bernard. www.resip.fr/bcbh. Consultation du 18 octobre 2006. Prix modifiés pour l'ésoméprazole fin décembre 2006.

<sup>a</sup> Boîtes de 30 gélules.

20 décembre 2006. Nous avons procédé à une analyse des conséquences économiques d'un remplacement d'oméprazole DCI pleine dose (après substitution faite par les pharmaciens d'officine telle qu'elle a été estimée plus haut) par les autres molécules à demi-dose. Ce bilan a été réalisé directement sur la base du nombre d'ordonnances observées en 2005 dans le panel Thalès extrapolé à l'ensemble des médecins généralistes français. Cette extrapolation est effectuée en multipliant les résultats bruts obtenus sur les médecins de l'observatoire par l'inverse du taux de sondage (soit par  $56\ 000/1\ 200 = 46,7$ ). Le principe de ce calcul a consisté à remplacer successivement le coût extrapolé total des prescriptions d'oméprazole DCI pleine dose pour RGO en 2005 par le coût moyen correspondant de prescription des autres molécules à demi-dose. Dans un second temps, nous avons ajusté ces résultats sur les durées moyennes des ordonnances et les proportions de patients remboursés à 100 %.

## Résultats

### Données démographiques

L'étude a porté sur la population des 122 571 patients présents dans la base Thalès répondant aux critères d'inclusion. Cette

population représentait 13 % de la population totale de 20 ans et plus ayant consulté au moins une fois un des médecins du panel en 2005. Cet effectif correspondait à environ 5,7 millions de patients si l'on extrapole ces données à la population française. Le sexe ratio homme/femme était de 0,8 (45,5 % d'hommes et 54,5 % de femmes) et l'âge moyen des patients de 55,7 ans. La classe d'âge la plus représentée parmi les patients consultant pour RGO symptomatique était la classe 50-59 ans avec 24 % des patients. Les patients de plus de 60 ans représentaient 40,9 % des consultants et 35,1 % avaient moins de 50 ans. L'assurance-maladie prenait 11,8 % de ces patients en charge à 100 % au titre d'une affection longue durée (ALD) tous motifs confondus.

### Consultations et traitements prescrits

En 2005, les 122 571 patients identifiés ont consulté en moyenne 7,5 fois leur médecin généraliste (tous motifs confondus). Le nombre annuel de consultations pour RGO par patient variait de 1 à plus de 10 (tableau II). Sur les 322 633 consultations pour RGO observées en 2005, 84,1 % ont donné lieu à une prescription d'IPP dont 69,8 % à un IPP seul et 14,3 % à un IPP en association avec d'autres antiulcéreux

TABLEAU II

Répartition des patients selon le nombre de consultations pour RGO auprès du médecin généraliste au cours de l'année 2005 (patients ayant consulté au moins 1 fois pour ce motif au cours de l'année)

Nombre de consultations pour RGO/patient	Nombre de patients (%)
1	55468 (45,3)
2	24231 (19,8)
3-4	23680 (19,3)
5-6	10481 (8,6)
7-8	4016 (3,3)
9-10	2119 (1,7)
>10	2576 (2,1)

(tableau III). Sur ces 322 633 consultations pour RGO, seulement 3,5 % ont donné lieu à des prescriptions de médicaments antiulcéreux autres qu'un IPP et 12,4 % n'ont pas donné lieu à une prescription de médicament à visée antiulcéreuse. L'oméprazole princeps ou DCI était le traitement le plus prescrit avec 34,7 % des patients ayant eu au moins une fois l'un des 2 produits prescrits, le plus souvent à dose pleine (27,1 % des patients), tandis que les autres molécules étaient plus souvent prescrites à demi-dose (figure 1). Les patients prenaient en moyenne 1 comprimé par jour quel que soit le dosage (demi-dose ou pleine dose). La durée moyenne de traitement prescrit par patient était supérieure avec l'oméprazole princeps et plus faible avec l'oméprazole DCI ou le pantoprazole qu'avec les 3 autres IPP (lansoprazole, rabéprazole et ésoméprazole) (tableau IV). Parmi les 93 131 patients déjà suivis par leur médecin généraliste pour RGO au cours de l'année précédente, 43,8 % avaient déjà eu au moins une prescription d'IPP au cours de l'année précédente (moyenne 1,4). Les IPP ont été renouvelés dans la même molécule et le même dosage dans 75 à 85 % des cas suivant les molécules. Lorsqu'il y a eu changement de prescription, celui-ci était fait d'un dosage à l'autre au sein d'une même molécule, majoritairement de la demi-dose vers la pleine dose pour l'oméprazole princeps ou DCI traduisant une intensification probable de traitement et plus rarement de la pleine dose vers la demi-dose pour les autres molécules, traduisant des passages à des traitements d'entretien.

TABLEAU III

Nombre de consultations pour RGO auprès du médecin généraliste au cours de l'année 2005 et part des prescriptions d'IPP

	Nombre (%)
Consultations avec diagnostic RGO	322 633 (100)
Consultations avec prescription d'IPP seul	225 120 (69,8)
Consultations avec prescription d'IPP en association avec d'autres antiulcéreux	46 094 (14,3)
IPP+antiacides	15 867 (4,9)
IPP+ médicaments de la motricité digestive	15 354 (4,8)
IPP + antitilatents	7 877 (2,4)
Consultations avec prescription d'autres antiulcéreux non associés à des IPP	11 312 (3,5)
Antiacides	4 974 (1,5)
Antihistaminiques H2	1 861 (0,6)
Médicaments de la motricité digestive	1 588 (0,5)
Antiacides + médicaments de la motricité digestive	911 (0,3)
Antitilatents	693 (0,2)

Analyse médico-économique

En extrapolant les résultats des analyses précédentes portant sur les prescriptions d'IPP pour RGO non compliqué en 2005, et en intégrant la substitution opérée par les pharmaciens, nous avons pu estimer les coûts totaux de prescription d'IPP dans le RGO à 639,84 millions d'euros présentés au remboursement, dont 465,02 millions d'euros effectivement remboursés par l'assurance-maladie, soit un taux moyen de remboursement pour cette classe de médicaments dans cette indication de

TABLEAU IV

IPP prescrits par les médecins généralistes (posologie, taux de renouvellement, durée moyenne des ordonnances et % de remboursement à 100 % selon les molécules prescrites) chez les patients souffrant de RGO en 2005

Molécules	IPP demi-dose			IPP pleine dose		
	Renouvellement (%)	Durée d'ordonnance (jours)	Remboursement à 100 % (%)	Renouvellement (%)	Durée d'ordonnance (jours)	Remboursement à 100 % (%)
Oméprazole princeps	81,5	50,7	21,9	78,6	55,9	31,3
Oméprazole DCI	29,2	41,8*	15,5	57,2	44,1*	20,0
Lansoprazole	65,3	44,3	8,1	65,5	47,2	12,2
Pantoprazole	58,6	41	7,8	59,7	39,5	11,2
Rabéprazole	62,8	45,9	7,8	65,6	45,3	12,3
Ésoméprazole	59,7	44,9	11	63,3	45,4	17,6

\* Pour l'oméprazole DCI, il s'agit de la délivrance après substitution par les pharmaciens.

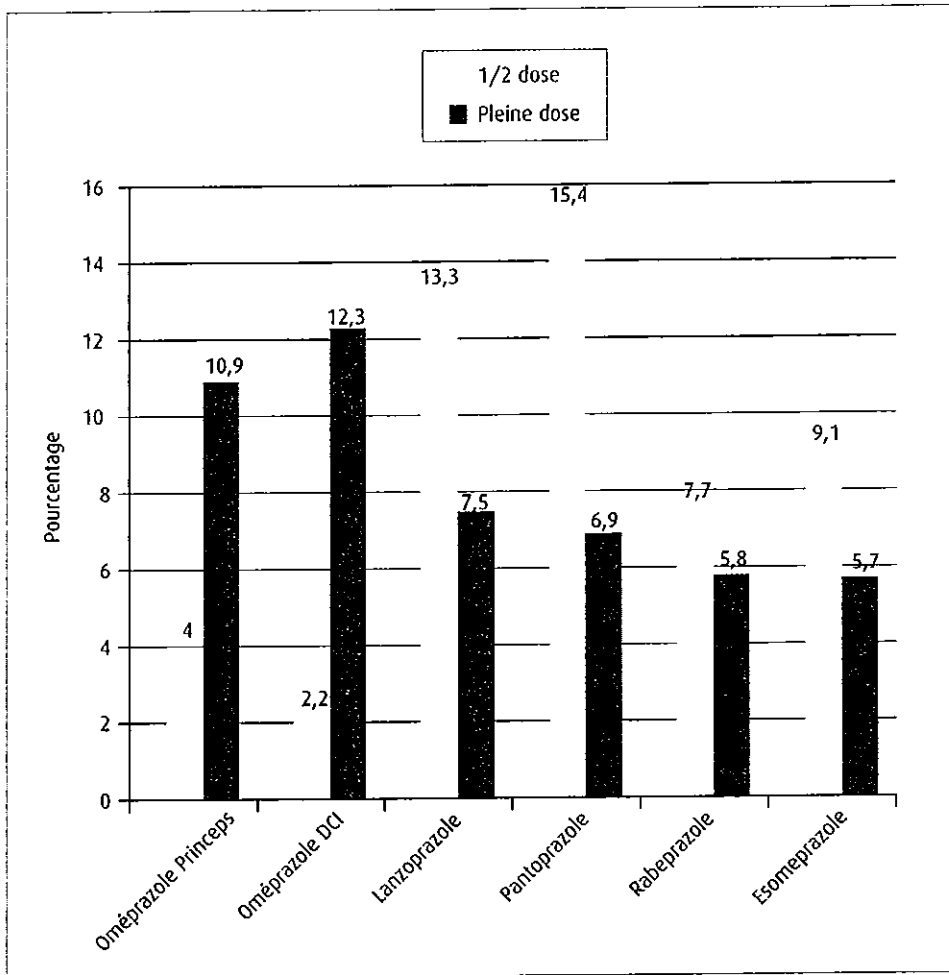


FIGURE 1 Répartition des IPP prescrits en 2005 par molécule et dosage pour RGO non compliqué traité en médecine générale

73 %. Nous avons observé que l'oméprazole (princeps et DCI) représentait en 2005 un peu moins d'un tiers (31,7 %) des coûts présentés au remboursement (soit 33,3 % du coût total remboursé). La répartition de ces coûts selon les molécules était assez homogène, allant de 13 à 19 % du coût total pour chacune d'entre elles. La répartition des prescriptions selon la dose (demi-dose/pleine dose) était également relativement similaire à l'exception de l'oméprazole (princeps ou DCI) pour lequel les coûts de prescription à pleine dose étaient 4 à près de 10 fois plus élevés notamment dans le cas du générique. Les prescriptions à pleine dose étaient systématiquement plus fréquemment remboursées à 100 % que celles à demi-doses. Les prescriptions d'oméprazole princeps étaient significativement plus fréquemment remboursées à 100 % que les autres molécules. Les patients correspondants étaient plus âgés (66,4 et 63,8 ans en moyenne selon les dosages *versus* 55 ans en moyenne pour les autres molécules) et plus fréquemment de sexe masculin. Les coûts moyens par ordonnance présentée au

remboursement et remboursée selon les spécialités et les doses sont dans la *figure 2*. Les différences observées s'expliquent par la conjonction de différents facteurs : prix unitaires des produits (*tableau I*), posologie journalière, durée moyenne des ordonnances et taux moyens de remboursement. Pour tenir compte de la substitution des pharmaciens, les durées moyennes de prescriptions ont été ajustées pour l'oméprazole DCI. Celles-ci s'échelonnaient entre 41,8 jours pour l'oméprazole DCI et 55,9 jours pour l'oméprazole princeps à pleine dose (*tableau IV*).

#### Bilan économique des substitutions entre molécules

En 2005 et sur la base des données analysées dans cette étude, il restait un potentiel de substitution entre l'oméprazole princeps et son générique ou les autres molécules commercialisées. Il représentait 11 % environ du coût total des IPP présentées au remboursement dans l'indication RGO calculé après substitution opérée par les pharmaciens de l'oméprazole princeps vers son générique. Le bilan économique pour l'assurance-maladie pour

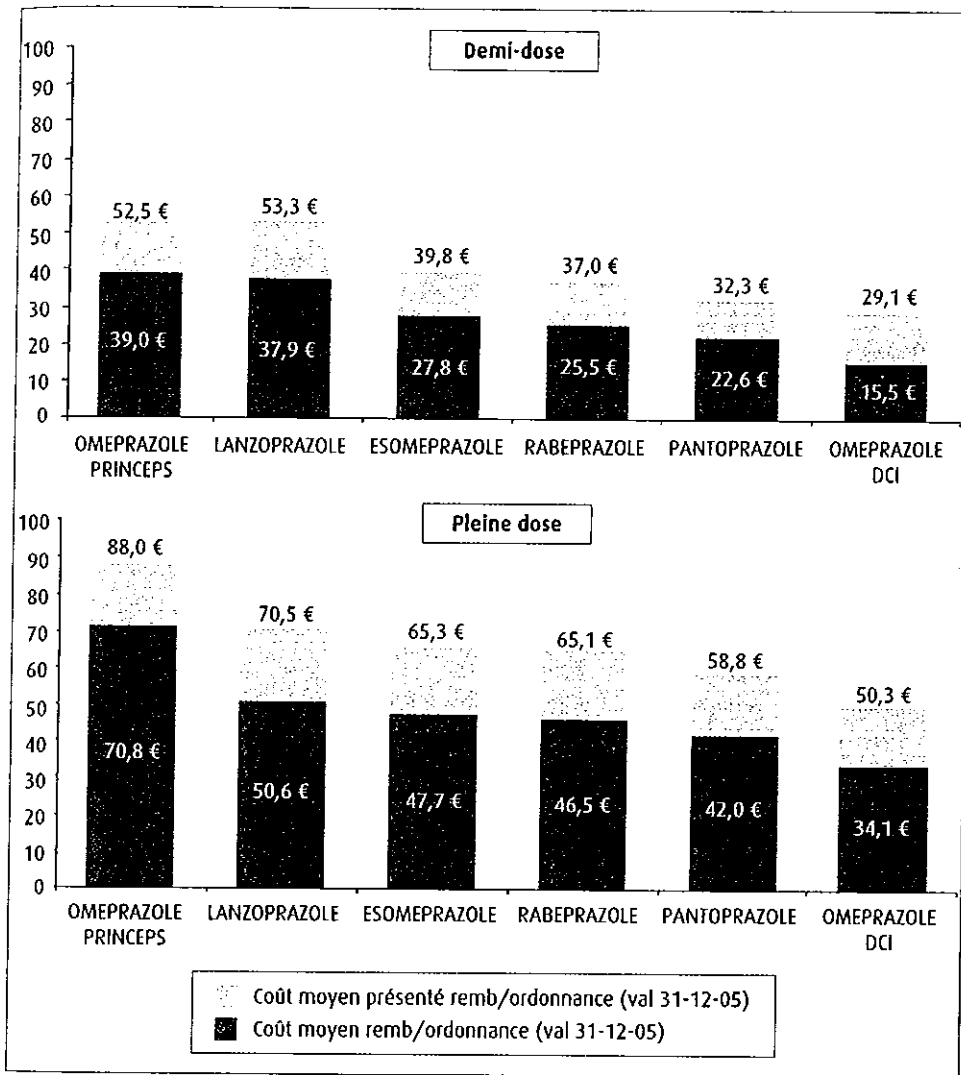


FIGURE 2  
Coût moyen remboursé et présenté au remboursement des ordonnances d'IPP prescrits pour RGO en médecine générale après substitution des pharmaciens en euros (prix publics au 31 décembre 2005)

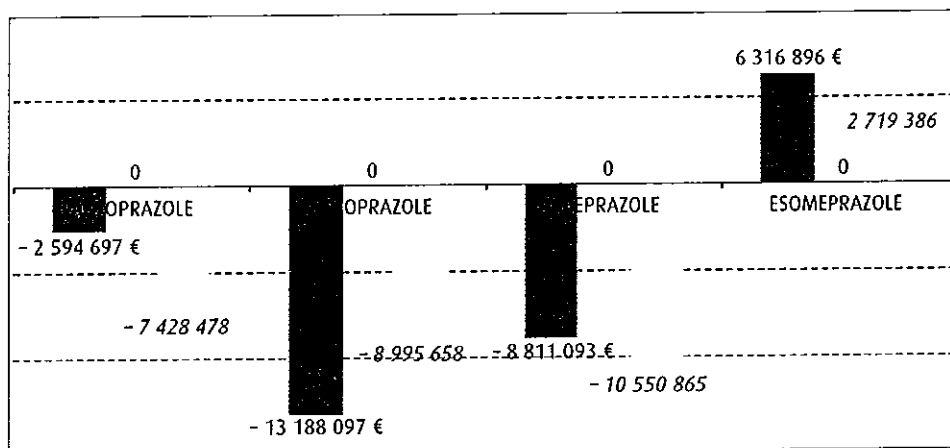
la consommation observée en 2005 en France métropolitaine d'un remplacement complet de l'oméprazole princeps par son générique aux mêmes doses et aux mêmes durées sur la base des prix en vigueur au 31 décembre 2006 aboutirait à une économie de 18,35 millions d'euros (21,2 millions d'euros sur le coût total présenté au remboursement), ce qui représente donc une baisse de 4,3 % du montant total des dépenses remboursées.

Un surcoût pour l'assurance-maladie (figure 3) était associé au remplacement de l'oméprazole DCI pleine dose par l'ésoméprazole demi-dose (+6,32 millions d'euros), tandis qu'une économie était réalisée avec le pantoprazole demi-dose (-13,18 millions d'euros), le rabéprazole demi-dose (-8,8 millions d'euros) et le lansoprazole (-2,6 millions

d'euros). Ce résultat s'expliquait directement par les différentiels des coûts unitaires par ordonnance (figure 2). Ces calculs pouvaient être affinés en tenant compte des différences dans les durées de traitement (tableau IV) et de la proportion de patients pris en charge à 100 %. Ainsi, après la prise en compte de ces facteurs, les économies réalisées auraient été de 7,43, 8,99 et 10,55 millions d'euros avec le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole, respectivement, tandis que le surcoût potentiellement engendré par une substitution avec l'ésoméprazole était encore de 2,72 millions d'euros (figure 3).

### Discussion

La population de patients atteints de RGO symptomatique non compliqué tel qu'il est défini dans des publications françaises et



**FIGURE 3**  
Évaluation économique du remplacement de l'oméprazole DCI pleine dose par les autres IPP en 1/2 dose avec (barres claires) et sans (barres foncées) ajustement sur la durée de prescription et le taux de patients en ALD (prescriptions des médecins généralistes sur l'année 2005 - prix publics au 31 décembre 2006 en euros)

internationales était cohérente avec les données épidémiologiques disponibles sur la prévalence du RGO [1-3,6]. Les IPP sont le traitement de première ligne du RGO symptomatique sans signe d'alarme chez l'adulte (84 % des patients à un moment donné sur l'année). L'oméprazole dans sa forme princeps ou générique était majoritairement prescrit à pleine dose (20 mg), alors que les autres molécules (lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole et ésomeprazole) étaient majoritairement prescrites à demi-dose. Les recommandations concernent l'ensemble des IPP sans distinguer les dosages selon les molécules et notamment les équivalences pharmacologiques entre l'oméprazole à pleine dose et les autres IPP en demi-dose [12]. Ceci expliquerait peut-être la part importante de prescriptions des autres molécules à pleine dose. En première intention, la demi-dose est recommandée pour tous les produits mais la pratique montre que la pleine dose est plus souvent utilisée avec l'oméprazole, en conformité avec les résultats obtenus dans les études cliniques.

La substitution complète entre l'oméprazole princeps et son générique dose pour dose (et donc le plus souvent à dose pleine) aboutirait à une économie pour l'assurance-maladie estimée en 2006 à 18,35 millions d'euros. Mais, il apparaît que le changement vers des IPP dont l'efficacité à demi-dose dans le RGO est reconnue serait une source d'économie potentielle supplémentaire d'un ordre de grandeur similaire notamment dans le cas du changement vers le pantoprazole (économie supplémentaire entre 9 et 13,2 millions d'euros) ou le rabéprazole (économie supplémentaire entre 8,8 et 10,5 millions d'euros). Les calculs précédents ont été affinés en tenant compte des différences dans les durées de prescription d'une part et dans les proportions de patients pris en charge à 100 %, d'autre part. Ces ajustements ont permis de simuler les conditions précises de cette substitution si elle était opérée par les pharmaciens d'officine. La prise en compte de ces 2 ajustements modifie sensiblement les résultats obtenus. Ces

modifications sont liées au fait que le taux de patients pris en charge à 100 % sous oméprazole princeps est supérieur de façon notable à celui de patients pris en charge à 100 % pour les autres produits. En ce qui concerne les durées moyennes de prescription de l'oméprazole DCI pleine dose, elles sont par contre inférieures aux valeurs correspondantes des autres molécules à demi-dose à l'exception du pantoprazole.

La justification de ce changement repose sur des arguments en faveur de l'équivalence entre demi-doses de lansoprazole, pantoprazole, ésomeprazole ou rabéprazole et des pleines doses d'oméprazole. Dans le RGO, l'efficacité optimale de l'oméprazole n'apparaît pas atteinte à demi-dose puisque la forme à 20 mg est indiquée en cas de réponse insuffisante à la forme à 10 mg [5]. Ceci est confirmé par les 4 études cliniques comparant les deux formulations citées dans l'avis de la Commission de transparence, mentionnant que l'oméprazole à dose pleine semble plus efficace qu'à demi-dose (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Commission de la transparence. Mopral® 10 et 20 mg - Avis de la Commission du 21 février 2001). Si pour tous les autres IPP, seule la demi-dose est indiquée dans le RGO non compliqué d'œsophagite, les indications d'oméprazole à pleine dose ont été étendues au RGO non compliqué [12], bien que la Commission de transparence ne considère pas qu'il y a une amélioration du service médical rendu entre l'oméprazole à demi-dose et à pleine dose d'une part, et l'oméprazole et les autres IPP à demi-dose, d'autre part. Il semble que l'oméprazole 10 mg puisse être sous-dosé dans le RGO. On peut d'ailleurs noter qu'aux États-Unis, l'oméprazole à la dose de 10 mg est réservé à l'enfant de moins de 20 kg, que la posologie recommandée dans le RGO est de 20 mg chez l'adulte [15] et qu'il existe un dosage à 40 mg. À principe actif identique (l'oméprazole et l'ésomeprazole étant des prodrogues), le sous-dosage aurait été corrigé dans un premier temps par l'apparition de l'ésomeprazole à 20 mg, puis par l'extension de l'AMM de l'oméprazole



20 mg au RGO. Mis à part le doublement de la dose, un autre intérêt de l'ésoméprazole par rapport à l'oméprazole pourrait être une moindre variation pharmacocinétique interindividuelle et une influence moins prononcée du polymorphisme génétique du cytochrome P450 2C19 avec l'ésoméprazole qu'avec l'oméprazole [16,17] bien que sans conséquence clinique démontrée.

Le pantoprazole et l'ésoméprazole ont montré une efficacité comparable à demi-dose dans le RGO [18,19]. Les IPP indiqués à demi-dose dans le RGO ont été jugés suffisamment équivalents pour que les Commissions de transparence ne leur accordent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres IPP. Seules des études incluant plus de 2000 patients permettraient de mettre en évidence des différences. Il n'y a aucune chance que celles-ci soient perceptibles à l'échelle de la consultation d'un médecin généraliste. Par ailleurs, dans d'autres indications comme le traitement préventif des lésions gastroduodénales liées aux AINS chez le patient à risque, l'oméprazole 20 mg (pleine dose) et le pantoprazole 20 mg (demi-dose) ont montré une efficacité équivalente [20].

La durée de traitement du RGO selon l'AMM des IPP varie de 2 à 6 semaines. Elle est la plus courte pour le pantoprazole. Trois études soutiennent l'efficacité de pantoprazole 20 mg dès la 2<sup>e</sup> semaine dans le RGO, [21–23]. Dans la première étude [21], 69 % des patients ont été soulagés de leur pyrosis après une semaine (vs 34 % sous placebo,  $p < 0,001$ ), et 80 % l'ont été après 2 semaines (vs 46 % sous placebo,  $p < 0,001$ ). Dans l'étude de Dettmer [22], la proportion de patients rapportant un soulagement complet de leurs symptômes après 2 semaines de traitement a été significativement plus importante sous pantoprazole (69 % vs 48 % sous ranitidine,  $p < 0,01$ ) ; le taux de soulagement s'accroissant encore après 4 semaines (80 % vs 65 %,  $p < 0,05$ ). Dans l'étude de van Zyl [23], après 2 semaines, 80 % des patients traités par pantoprazole étaient complètement soulagés de leurs symptômes (vs 51 % sous

ranitidine,  $p < 0,001$ ) ; 88 % après 4 semaines (vs 58 %,  $p < 0,001$ ). Une méta-analyse hollandaise comparant le pantoprazole 20 et 40 mg et l'oméprazole 20 mg dans le traitement du RGO symptomatique et de l'ulcère peptique a montré qu'il était possible de réaliser une économie annuelle potentielle de 40,8 millions d'euros en cas de substitution d'au moins 90 % des prescriptions d'oméprazole par le pantoprazole, en l'absence de récurrence des symptômes sous ce dernier traitement à la dose recommandée de 20 mg/jour [14].

Cette approche pharmaco-économique a dressé un état des lieux sur les pratiques et les coûts des prescriptions pharmaceutiques d'IPP au cours d'une des situations les plus fréquentes de la pratique médicale quotidienne responsable d'un surcoût pharmaceutique et médico-économique pour la collectivité [24,25]. Nous avons estimé l'économie potentielle d'un remplacement de l'oméprazole pleine dose par les nouveaux IPP à demi-dose dans le strict respect des recommandations récentes et consensuelles [12]. Les données de cette étude datant de 2005, elles mériteraient d'être confirmées compte tenu de l'évolution constante des pratiques de prescription des médecins en matière d'IPP, en précisant notamment la place actuelle de l'ésoméprazole et du pantoprazole au cours du traitement du RGO symptomatique non compliqué chez l'adulte. Notre étude n'a pas analysé l'économie potentielle supplémentaire d'une stratégie de traitement « à la demande » du RGO symptomatique non compliqué [26], de plus en plus utilisée en pratique courante dans les traitements au long cours malgré la quasi-absence de données objectives d'efficacité clinique [27] mais a permis de suggérer une nouvelle approche rationnelle de la prescription médicale conforme aux objectifs de qualité de soins et de la bonne allocation des ressources en santé.

Conflits d'intérêts : Cette étude a été menée avec le soutien de sanofi-aventis France.

Remarque : Cette étude a été présentée en session de poster au colloque annuel de l'Association d'épidémiologie de langue française (ADELF), Paris, France – 24-25 mai 2007.

## Références

- [1] Bretagne JF, Richard-Molard B, Honnorat C, Caekaert A, Barthélemy P. Le reflux gastro-œsophagien dans la population générale française. Résultats d'une enquête sur 8000 sujets adultes. *Presse Med* 2006;35(1): 23-31.
- [2] Bruley de Varannes S, Marek L, Humeau B, Lecaesle, Colin R. Gastro-œsophageal reflux disease in primary care. Prevalence, epidemiology and quality of life of patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:364-70.
- [3] Vakil N. The Montreal definition and classification of gastro-oesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
- [4] Irvine EJ. Quality of life assessment in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2004;53(Suppl 4):iv35-9.
- [5] Mopral<sup>®</sup> 20 mg. Dose Package Insert. 1996.
- [6] Moayyedi P. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086-100.
- [7] Dean BB. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastro-enterol Hepatol* 2004;2: 656-64.
- [8] Galmiche JP. Non erosive reflux disease and atypical gastro-oesophageal reflux disease manifestations: treatment results. *Drugs* 2006;66:57-13.
- [9] Galmiche JP. Le reflux gastro-œsophagien de l'adulte. In *Gastro-entérologie*. Paris: Ellipses; 2005. p. 170-84.

- [10] Inipomp<sup>®</sup> 20 mg. Dose Package Insert. 1999.
- [11] Lanzol<sup>®</sup> 30 mg. Dose Package Insert. 1990.
- [12] Société nationale française de gastro-entérologie et Société royale belge de gastro-entérologie. Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : diagnostic et traitement. Conférence de consensus (texte court). 21 et 22 janvier 1999, Paris. Les conférences de consensus. SNFGE 2001.
- [13] CNAMTS. Point d'information mensuel du 18 janvier 2006. Maîtrise des dépenses de santé : L'assurance-maladie souhaite agir sur la consommation de médicaments antiulcéreux. [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/cp18012006-medicaments\\_antiulcer-eux.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cp18012006-medicaments_antiulcer-eux.pdf). pp. 1-7.
- [14] Van Hout BA, Klok RM, Brouwers JR, Postma WJ. A pharmaco-economic comparison of the efficacy and costs of pantoprazole and omeprazole for the treatment of peptic ulcer or gastro-oesophageal reflux disease in the Netherlands. *Clin Ther* 2003;25:635-46.
- [15] Prilosec<sup>®</sup>. In PDR gastroenterology - Concise prescribing guide 2006. p. 129.
- [16] Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao P, Hanai H, Sugimura H *et al.* Effect of genotypic differences in *CYP2C19* on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:158-68.
- [17] Sakai T, Aoyama N, Kita T, Sakaeda T, Nishigushi K, Nishitara Y *et al.* *CYP2C19* genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res* 2001;18:721-7.
- [18] Mönnikes H. Pantoprazole 20 mg is at least as effective as esomeprazole 20 mg for first and sustained symptom relief in patients with negative gastro-oesophageal reflux disease (ENGERG). *Gut*. 2003; 52 (Suppl VI): A127.
- [19] Dupas JL. Différences d'activité entre les inhibiteurs de la pompe à proton : quelle réalité? *Hépatogastro* 2006;13(5):363-8.
- [20] Regula J. Prevention of NSAID-associated gastro-intestinal lesions: a comparison study of pantoprazole versus omeprazole. *Am J Gastro-enterol* 2006;101:1-9.
- [21] Moola SAH. Efficacy of pantoprazole 20 mg vs placebo once daily in the treatment of patients with symptomatic reflux disease and endoscopically normal oesophagus. *Gut* 1999;45(Suppl V):A268.
- [22] Dettmer A. Pantoprazole 20 mg is effective for relief of symptoms and healing of lesions in mild reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:865-72.
- [23] van Zyl JH. Efficacy and tolerability of 20 mg pantoprazole versus 300 mg ranitidine in patients with mild reflux oesophagitis: a randomized, double blind, parallel, and multicentre study. *Eur J Gastro-enterol Hepatol* 2000;12:197-202.
- [24] Fox M. Clinical review: Gastro-oesophageal reflux disease. *Br Med J* 2006;332:88-93.
- [25] Oñman JJ. The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Am J Gastro-enterol* 2003;98(Suppl 3):S8-14.
- [26] Tack J. Review article: Approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:S28-34.
- [27] Bytzer P. On-demand therapy for gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastro-enterol Hepatol* 2001;13(Suppl 1):S19-22.