



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 mai 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31/08/2007 (JO du 29/04/2009)

EUPANTOL 20 mg, comprimé gastrorésistant

B/14 (CIP : 359 734-6)

B/28 (CIP : 355 853-0)

EUPANTOL 40 mg, comprimé gastrorésistant

B/7 (CIP : 379 747-6)

B/7 (CIP : 344 558-2)

B/14 (CIP : 379 748-2)

B/14 comprimés en plaquette suremballée surpochée (CIP : 355 839-8)

B/28 (379 749-9)

B/28 comprimé en plaquette suremballée surpochée (CIP : 355 840-6)

EUPANTOL 40 mg, poudre pour solution injectable IV

B/1 flacon (CIP : 346 065-3)

INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant

B/14 (CIP : 359 744-1)

B/28 (CIP : 355 844-1)

INIPOMP 40 mg, comprimé gastro-résistant

B/7 (CIP : 344 758-1)

B/14 (CIP : 355 847-0)

B/28 (CIP : 355 848-7)

INIPOMP 40 mg, poudre pour solution injectable IV

B/1 flacon (CIP : 346 061-8)

Laboratoire NYCOMED

pantoprazole

Code ATC : A02BC02 (inhibiteurs de la pompe à protons)

Liste II

Dates des AMM (procédure nationale) :

EUPANTOL et INIPOMP 20 mg, comprimé enrobé gastro-résistant : 25/01/1999

EUPANTOL 40 mg, comprimé enrobé gastro-résistant : 09/03/1995

INIPOMP 40 mg, comprimé enrobé gastro-résistant : 08/02/1995

EUPANTOL et INIPOMP 40 mg, poudre pour solution injectable (IV) : 24/02/1998

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

Indications thérapeutiques :

EUPANTOL et INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant

- « Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien et des symptômes associés (pyrosis, régurgitations acides, douleurs à la déglutition), cicatrisation des œsophagites légères.
- Traitement d'entretien et prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-œsophagien.
- Traitement préventif des ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens non sélectifs (AINS) chez les patients à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire doit être poursuivi ».

EUPANTOL et INIPOMP 40 mg, comprimé gastro-résistant

- « En association à une bithérapie antibiotique, éradication de Helicobacter pylori en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale.
- Ulcère duodéal évolutif.
- Ulcère gastrique évolutif.
- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien.
- Traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison ».

EUPANTOL et INIPOMP 40 mg, poudre pour solution injectable IV

« Traitement anti sécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible ».

Posologie :

EUPANTOL

➤ Comprimé et poudre pour solution injectable :

- Traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison :
Comprimé : la posologie initiale est de 2 comprimés par jour (soit 80 mg).
Poudre pour solution injectable : la posologie initiale est de 2 injections par jour (soit 80 mg).
Celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins, selon les résultats des mesures du débit acide. Dans le cas d'une posologie supérieure à 80 mg/jour, la dose sera fractionnée en deux administrations. Une augmentation temporaire de la posologie au-dessus de 160 mg par jour est possible, mais ne devrait pas excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide.

➤ Comprimé :

Adulte :

- Éradication de Helicobacter pylori en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale :
Sont recommandés les schémas posologiques suivants :
 - soit 1 comprimé de pantoprazole 40 mg matin et soir associé à clarithromycine 500 mg matin et soir et à amoxicilline 1000 mg matin et soir, pendant 7 jours ;
 - soit 1 comprimé de pantoprazole 40 mg matin et soir associé à clarithromycine 500 mg matin et soir et à métronidazole ou tinidazole 500 mg matin et soir, pendant 7 jours ;
 - soit, en alternative aux schémas précédents, 1 comprimé de pantoprazole 40 mg matin et soir associé à amoxicilline 1000 mg matin et soir et à métronidazole ou tinidazole 500 mg matin et soir, pendant 7 jours.L'efficacité du traitement dépend du respect du schéma posologique, notamment de la prise de la thérapie durant les 7 jours.

- Ulcère duodéal évolutif :
 - 1 comprimé par jour pendant 4 semaines.
- Ulcère gastrique évolutif :
 - 1 comprimé par jour pendant 4 à 8 semaines.
- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien :
 - 1 comprimé par jour pendant 4 semaines avec une éventuelle seconde période de 4 semaines à la même posologie [...].
- Poudre pour solution injectable :
 - Cas général :
 - 40 mg par jour, par voie intraveineuse.

INIPOMP

- Comprimé gastrorésistant :
 - Éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale :
Sont recommandés les schémas posologiques suivants :
 - soit 1 comprimé de pantoprazole 40 mg matin et soir associé à clarithromycine 500 mg matin et soir et à amoxicilline 1000 mg matin et soir, pendant 7 jours ;
 - soit 1 comprimé de pantoprazole 40 mg matin et soir associé à clarithromycine 500 mg matin et soir et à métronidazole ou tinidazole 500 mg matin et soir, pendant 7 jours ;
 - soit, en alternative aux schémas précédents, 1 comprimé de pantoprazole 40 mg matin et soir associé à amoxicilline 1000 mg matin et soir et à métronidazole ou tinidazole 500 mg matin et soir, pendant 7 jours.
 L'efficacité du traitement dépend du respect du schéma posologique, notamment de la prise de la thérapie durant les 7 jours.
 - Ulcère duodéal évolutif :
 - 1 comprimé par jour pendant 4 semaines.
 - Ulcère gastrique évolutif :
 - 1 comprimé par jour pendant 4 à 8 semaines.
 - Œsophagite par reflux gastro-œsophagien :
 - 1 comprimé par jour pendant 4 semaines, avec une éventuelle seconde période de 4 semaines à la même posologie.
 - Traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison :
 - La posologie initiale est de 2 comprimés par jour (soit 80 mg). Celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins, selon les résultats des mesures du débit acide. Dans le cas d'une posologie supérieure à 80 mg/jour, la dose sera fractionnée en deux prises. Une augmentation temporaire de la posologie au-dessus de 160 mg par jour est possible, mais ne devrait pas excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide [...].

➤ Poudre pour solution injectable et pour perfusion :

- Cas général :
 - 40 mg par jour, par voie intraveineuse.
- Traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison :
 - La posologie initiale est de 2 injections par jour (soit 80 mg). Celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins, selon les résultats des mesures du débit acide. Dans le cas d'une posologie supérieure à 80 mg/jour, la dose sera fractionnée en deux administrations. Une augmentation temporaire de la posologie au-dessus de 160 mg par jour est possible, mais ne devrait pas excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide.

Mode d'administration :

- Comprimé gastrorésistant :

Les comprimés ne seront ni croqués ni écrasés, mais avalés entiers avec un peu d'eau avant un repas.
- Poudre pour solution injectable et pour perfusion :

Dissoudre la poudre d'Inipomp 40 mg en injectant dans le flacon de lyophilisat 10 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

La solution obtenue peut être administrée par injection directe ou en perfusion lente. L'administration sera réalisée sur 2 à 15 minutes.

Cette solution reconstituée peut être diluée dans 100 ml de sérum physiologique ou de sérum glucosé à 5 %.

Après préparation, la solution doit être utilisée dans les 12 heures.

Le traitement par Inipomp 40 mg IV sera arrêté dès que le traitement oral est possible et il sera remplacé par Inipomp 40 mg comprimé.

Données de prescription :

EUPANTOL

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2011) ces spécialités ont fait l'objet de 524 000 prescriptions. La posologie moyenne a été de 1 unité par jour et la durée moyenne de traitement a été de 51,2 jours.

INIPOMP

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2011) ces spécialités ont fait l'objet de 1 291 000 prescriptions. La posologie moyenne a été de 1 unité par jour et la durée moyenne de traitement a été de 51 jours.

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique d'efficacité pertinente¹. Cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité de pantoprazole IV et de la ranitidine IV sur l'ulcère hémorragique.

Après hémostase endoscopique, 1 256 patients ont été randomisés et ont reçu 80 mg + 8 mg/h de pantoprazole ou 50 mg + 13 mg/h de ranitidine pendant 72h. Les patients ont subi une deuxième endoscopie le 3^{ème} jour ou plus tôt si besoin. Le critère principal était un score global : pas d'hémorragie, hémorragie avec / sans hémostase, recours à la chirurgie ou décès. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes de patients sur le score global :

En termes de tolérance, le PSUR couvrant la période allant du 23 février 2011 au 23 août 2011 a confirmé le profil de tolérance du pantoprazole. Aucun nouveau point de surveillance n'a été identifié à ce jour. Aucun changement des caractères attendus ou inattendus des effets indésirables du pantoprazole n'a été identifié.

Par ailleurs, la FDA a émis un communiqué sur le risque de diarrhée à *Clostridium difficile* associé aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)² et a rappelé en conséquence au public et aux médecins les points suivants :

- le diagnostic de diarrhée à *Clostridium difficile* doit être envisagé lorsqu'une diarrhée ne guérit pas ;
- la nécessité de consulter en cas de selles liquides persistantes associées à des douleurs abdominales et/ou à de la fièvre ;
- les doses et la durée de traitement par IPP doivent être les plus faibles possibles.

Les études issues de la recherche bibliographique ont également été prises en compte^{3,4,5,6,7}.

Au total, les données disponibles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Les symptômes du RGO sont habituellement sans gravité, mais, non traité, le RGO peut entraîner une dégradation de la qualité de vie et des complications : pathologies pharyngées, œsophagite, sténose peptique, endobrachyœophage, plus rarement hémorragie, qui sont des pathologies graves.

Les ulcères gastro-duodénaux peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

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

¹ van Rensburg C, Barkun AN, Racz I, Fedorak R, Bornman PC, Beglinger C, Balanzó J, Devière J, Kupcinkas L, Luehmann R, Doerfler H, Schäfer-Preuss S. Clinical trial: intravenous pantoprazole vs. ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: a multicentre, multinational, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 ; 29 :497-507.

² <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm290838.htm> (8 février 2012)

³ Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Lansoprazole for Children With Poorly Controlled Asthma : A Randomized Controlled Trial, *JAMA*, 2012 ; 307, 4.

⁴ Afssaps. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Afssaps, 2007.

⁵ University of Michigan, Heidelbaugh JJ, Gill AS, Van Harrison R, Nostrant TT. Gastroesophageal reflux diseases (GEAR) UMHS, 2007.

⁶ Yang YX, Metz Safety of proton pump inhibitor exposure. *DC Gastroenterology*, 2010 ; 139 :1115-27.

⁷ Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med*, 2011;9 :257-67.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif, préventif ou symptomatique selon l'indication.

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

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

Il existe des alternatives médicamenteuses, en particulier les autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important**.

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

Conditionnements :

Boîtes de 7 et 14 : 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 %