



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 janvier 2017

*lansoprazole*

**LANZOR 15 mg, gélule gastro-résistante**

B/30 (CIP : 34009 345 490 2 1)

**LANZOR 30 mg, gélule gastro-résistante**

B/28 (CIP : 34009 344 756 9 6)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	A02BC03 (anti-acide, inhibiteur de la pompe à protons)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"><li>- « Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique.</li><li>- Traitement de l'oesophagite par reflux.</li><li>- Prévention de l'oesophagite par reflux.</li><li>- Eradication de <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à <i>H. pylori</i>.</li><li>- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS.</li><li>- Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque (voir rubrique 4.2) nécessitant un traitement continu par AINS.</li><li>- Reflux gastro-oesophagien symptomatique.</li><li>- Syndrome de Zollinger-Ellison. »</li></ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure nationale) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- LANZOR 30 mg, gélule gastro-résistante : 11/12/1990</li><li>- LANZOR 15 mg, gélule gastro-résistante : 22/04/1996</li></ul> <p>Rectificatif du 05/07/2013 modifiant les rubriques suivantes du RCP : « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » et « 4.8 Effets indésirables » (hypomagnésémie et risque de fractures de la hanche, du poignet ou des vertèbres).</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	<p>2016</p> <p>A Voies digestives et métabolisme.</p> <p>A02 Médicaments pour les troubles de l'acidité.</p> <p>A02B Médicaments pour l'ulcère gastro-duodénal et le reflux gastro-oesophagien.</p> <p>A02BC Inhibiteurs de la pompe à protons</p> <p>A02BC03 lansoprazole</p>

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/02/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 17/10/2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de LANZOR restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « Traitement de l'ulcère duodénal 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 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 (voir rubrique 4.2) nécessitant un traitement continu par AINS.
- Reflux gastro-oesophagien symptomatique.
- Syndrome de Zollinger-Ellison. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

#### 4.1.1 Eradication de *Helicobacter pylori*

Selon le RCP de LANZOR, « le choix du traitement associé approprié doit se faire selon les recommandations locales officielles concernant la résistance bactérienne, la durée de traitement (habituellement de 7 jours, mais parfois jusqu'à 14 jours) et l'utilisation appropriée d'agents antibactériens. La posologie recommandée est de 30 mg x2/j de LANZOR pendant 7 jours en association avec [250-500 mg de clarithromycine x2/j + 1 g d'amoxicilline x 2/j] ou avec [250 mg de clarithromycine x2/j + 400-500 mg de métronidazole x2/j].

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité<sup>1</sup>. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec la/les indication(s) et réalisées aux posologies recommandées : il s'agit d'une étude randomisée, prospective, multicentrique (15 centres en Turquie) ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de deux protocoles pour l'éradication de *H. pylori*. Au total, 300 patients ont été randomisés pour recevoir pendant 14 jours l'un des protocoles suivants :

- protocole à base de lansoprazole (30 mg 2 fois par jour), amoxicilline (1 000 mg 2 fois par jour) et clarithromycine (500 mg 2 fois par jour ; n=130) ;
- protocole à base de ranitidine/citrate de bismuth (400 mg 2 fois par jour), amoxicilline (1 000 mg 2 fois par jour) et clarithromycine (500 mg 2 fois par jour ; n=149).

Aucune différence entre les 2 protocoles n'a été mise en évidence. Le taux d'éradication a été de 63,6% dans le groupe recevant le protocole à base de lansoprazole et de 65,1% dans celui à base de ranitidine.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

#### 4.1.2 Traitement de l'ulcère duodénal

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité. Selon les résultats d'une méta-analyse<sup>2</sup> publiée récemment<sup>1</sup> (9 études comparatives et randomisées, 774 patients, absence d'hétérogénéité entre les études), aucune différence entre oméprazole et lansoprazole (prescrits en association à une antibiothérapie) n'a été mise en évidence sur le taux de cicatrisation de l'ulcère duodénal dans le traitement de l'ulcère duodénal associée à *H. pylori*.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

#### 4.1.3 Autres indications de l'AMM

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité en dehors des résultats, non commentés, d'une étude non comparative<sup>3</sup> dans le syndrome de Zollinger-Ellison.

Au total, les conclusions précédentes de la Commission ne sont pas modifiées dans l'ensemble des indications de l'AMM.

<sup>1</sup> Avsar E, Tiftikci A, Poturoglu S et al. A multicenter, randomized, prospective study of 14-day ranitidine bismuth citrate vs lansoprazole based triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients. Turk J Gastroenterol 2013;24: 316-21.

<sup>2</sup> Zeng Y, Ye Y, Liang D, Guo C, Li L. Meta-analysis of the efficacy of lansoprazole and omeprazole for the treatment of *H. pylori*-associated duodenal ulcer. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2015;7:158-64.

<sup>3</sup> Wilcox CM, Seay T, Arcury JT, Mohnen J, Hirschowitz BI. Zollinger-Ellison syndrome: presentation, response to therapy, and outcome. Dig Liver Dis 2011;43:439-43.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatif d'AMM du 05/07/2013) concernant les risques d'hypomagnésémie et de fracture osseuses et concernant les « *prises en garde spéciales et précaution d'emploi* » (toutes formes et dosages) et « *effets indésirables* ».

Elles concernent notamment :

- Le risque **d'hypomagnésémies sévères** chez des patients sous traitement prolongé aux inhibiteurs de la pompe à protons. Le RCP précise que « des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le lansoprazole **pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas, pendant un an**. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP. Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement. »
- Le risque **de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres chez des personnes âgées ou à risque**. Le RCP indique que « les inhibiteurs de la pompe à protons, **en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an)**, peuvent modérément augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium. »

Par ailleurs, suite aux recommandations européennes du PRAC, le RCP a été modifié (rectificatif d'AMM du 13/01/2017) pour la prise en compte du risque de lupus érythémateux cutané subaigu. Il a été ajouté à la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », la mention suivante :

- « Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS (Lupus érythémateux cutané subaigu). Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter LANZOR. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons. Cet effet indésirable, de fréquence indéterminée, a été ajouté à la rubrique « Effets indésirables » également.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de ces spécialités. Néanmoins, la **Commission rappelle la nécessité de respecter les indications et notamment les durées de traitement préconisées par l'AMM** pour limiter la survenue de ces risques d'effets indésirables graves.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Été 2016), LANZOR a fait l'objet de 422 596 prescriptions (202 225 pour LANZOR 30 mg et 194 367 pour LANZOR 15 mg).

LANZOR est majoritairement prescrit dans les reflux gastro-œsophagien (sans œsophagite) (28% des prescriptions) et dans les douleurs localisées à la partie supérieure de l'abdomen (16%).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les ulcères gastro-duodénaux et le syndrome de Zollinger-Ellison et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>456</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17/10/2012, la place du lansoprazole (LANZOR) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

# 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17/10/2012 n'ont pas à être modifiées.**

## 05.1 Service Médical Rendu

► Les symptômes du reflux gastro-œsophagien (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 affectent la qualité de vie (douleurs et/ou brûlures épigastriques, vomissements) des patients et peuvent engager le pronostic vital du patient par suite de complications (perforations gastriques, hémorragie digestives).

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.

► LANZOR entre dans le cadre d'un traitement préventif, curatif ou symptomatique selon l'indication.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du lansoprazole reste important dans le respect des indications de l'AMM.

► Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment les autres inhibiteurs de la pompe à protons.

► LANZOR reste un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LANZOR reste important dans les indications de l'AMM.**

<sup>4</sup> Malfertheiner P. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-64.

<sup>5</sup> Lamarque D. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par Helicobacter pylori. Hépatogastro 2012; 19:475-502.

<sup>6</sup> de Korwin JD. Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à Helicobacter pylori. EMC-Gastroentérologie 2013;42:309-317.

## **05.2** Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %.**

► **Conditionnements :**

B/30 (LANZOR 15 mg) : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

B/28 (LANZOR 30 mg) : 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 de traitement.