



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 SEPTEMBRE 2020

ésoméprazole

INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet

INEXIUM 20 mg, comprimés gastro-résistants

INEXIUM 40 mg, comprimés gastro-résistants

INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans les indications de l'AMM.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les IPP gardent une place majeure dans la prise en charge des ulcères gastro-duodénaux et du reflux gastro-oesophagien (RGO) :

Dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux (UGD)

La Commission rappelle que le diagnostic d'UGD doit être confirmé par endoscopie et la prise en charge dépend de la présence ou non d'une infection à *H pylori*.

Dans l'UGD sans infection à *H pylori*, la durée de prescription doit être conforme aux posologies de l'AMM c'est à dire 4 à 8 semaines, à l'exception de certains ulcères gastriques rares et graves qui peuvent nécessiter des durées de traitement plus longues.

Dans l'UGD avec infection à *H pylori*, la durée de prescription doit être conforme aux recommandations en vigueur et une révision des AMM non conforme à ces recommandations apparaît justifiée.

Les situations cliniques justifiant un traitement au long cours sont rares en cas UGD : formes idiopathiques, échec de l'éradication d'*H. pylori*, syndrome de Zollinger-Ellison, traitement au long cours par AINS chez les patients à risque de complications digestives hautes.

UGD sans infection à *HELICOBACTER PYLORI*

En cas d'ulcère duodéal, le traitement initial repose sur un médicament antisécrétoire (IPP ou anti-H2), prescrit à pleine dose pendant une durée de 4 semaines. Le traitement au long cours réduit la fréquence des récurrences, des complications hémorragiques et des perforations.

En cas d'ulcère gastrique, la durée du traitement initial de 4 à 8 semaines peut être prolongée s'il existe des facteurs retardant la cicatrisation, comme la taille de l'ulcère.

UGD associés à une infection à *HELICOBACTER PYLORI*

L'infection à *H. pylori* doit être démontrée avant tout traitement d'éradication.

Les IPP restent des médicaments de 1^{ère} intention. Le traitement recommandé associe une antibiothérapie à un IPP. Le choix de l'antibiotique repose sur la réalisation d'un antibiogramme sur la culture des biopsies gastriques. Un contrôle de l'éradication d'*H. pylori* doit être réalisé après chaque ligne de traitement, au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP. L'algorithme de traitement chez l'adulte comprend deux cas possibles selon que l'on dispose ou non d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques (cf. recommandations en vigueur de 2017). Les antagonistes des récepteurs H2 sont recommandés en cas d'échec du traitement par IPP.

Chez les femmes enceintes ou allaitantes, la prise en charge par IPP devra être reportée, le traitement n'étant pas une urgence.

Prevention et traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS, y compris les ulcères gastro-duodénaux

► **Traitement des lésions induites par les AINS** : chez les patients ayant des lésions digestives hautes sous AINS et pour lesquelles la poursuite du traitement est justifiée, un traitement par IPP à pleine dose est recommandé pendant 4 à 8 semaines (sauf ésomeprazole à demi-dose).

► **Prévention des lésions induites par les AINS**

La prescription systématique d'un IPP en association aux AINS ne se justifie, conformément à l'AMM, que dans les situations de risque suivantes :

- âge supérieur ou égal à 65 ans ;
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal. Dans ce cas une infection à *H. pylori* doit être recherchée et traitée ;
- association à un antiagrégant plaquettaire (notamment l'aspirine à faible dose et le clopidogrel) et/ou un corticoïde et/ou un anticoagulant (tout en rappelant que ces associations doivent de principe être évitées).

Chez ces patients à haut risque et pour lesquels un traitement par AINS est nécessaire, les IPP constituent toujours le traitement de prévention de 1^{ère} intention. Ils sont prescrits à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose).

Les nouvelles données ne remettent pas en cause cette stratégie limitant la co-prescription systématique des IPP avec les AINS uniquement chez ces patients à risque.

La prévention par IPP doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.

Cas de l'USAGE hors AMM en cardiologie chez l'adulte pour prévenir les complications digestives hautes des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants oraux

L'utilisation des IPP est hors AMM dans ces situations. Les résultats d'une étude contrôlée et randomisée récente (étude COMPASS de tolérance chez 17 000 patients) ont établi qu'il n'existe pas de bénéfice des IPP en utilisation de routine chez les patients à bas risque de complications digestives (absence d'antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, d'hémorragies et/ou de perforations digestives ...).

Chez les patients à haut risque de complications, selon avis d'expert et sur la base de la revue bibliographique effectuée, un effet préventif semble probable sachant que leur usage est actuellement hors AMM.

Au total, la Commission considère que cet usage n'est pas justifié chez les patients à bas risque. Chez les patients à haut risque de complications digestives (antécédents d'UGD,

d'hémorragies et/ou de perforations digestives), **des données complémentaires sont nécessaires sachant qu'un bénéfice semble probable.**

Syndrome de Zollinger-Ellison

Les IPP restent le traitement de 1^{ère} intention. La voie IV est envisagée lorsque la voie orale est impossible.

Prévention et traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse (uniquement INEXIUM injectable)

INEXIUM par voie injectable est le seul IPP indiqué chez l'adulte dans la prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal. Un groupe de consensus récent recommande que les patients atteints d'ulcères hémorragiques avec des stigmates à haut risque qui ont subi un traitement endoscopique réussi reçoivent un traitement à haute dose par IPP (dose de charge intraveineuse suivie d'une perfusion continue) pendant 3 jours. Chez ces patients à haut risque, un traitement par IPP en continu est suggéré voie orale deux fois par jour pendant 14 jours, puis une fois par jour pendant une durée dépendant de la nature de la lésion hémorragique.

Dans le traitement symptomatique RGO

Le traitement repose sur la mise en place des mesures hygiéno-diététiques et, si elles sont insuffisantes, un traitement médicamenteux à base d'antiacide, d'alginate, anti-H2 ou d'IPP.

La Commission souligne que les patients ayant un RGO sans symptômes cliniques ni lésions œsophagiennes ne requièrent pas de traitement médical. La prescription d'un IPP ne doit être envisagée que face à des symptômes évocateurs d'un RGO (pyrosis, brûlures gastriques post-prandiales, régurgitations acides), et en complément des mesures hygiéno-diététiques, et pour une durée initiale maximale de 4 semaines.

L'intérêt de la poursuite du traitement devra être ensuite systématiquement réévalué après 4 semaines de traitement en fonction du soulagement du patient, de la persistance des symptômes de RGO, des effets indésirables rapportés, et du résultat de l'endoscopie digestive haute.

L'intérêt de poursuivre la prescription au-delà de 4 semaines devrait être réévalué au cas par cas, en concertation avec les patients, en prenant en compte les risques liés à la polymédication, les interactions médicamenteuses, les incertitudes sur la tolérance et l'efficacité au long cours. La CT rappelle qu'en cas d'utilisation prolongée, le principal risque important établi avec un bon niveau de preuve (cf. résultats de l'étude COMPASS) est la survenue d'infections intestinales. Des études observationnelles ont suggéré une association possible entre la prise au long cours des IPP et une surmortalité et/ou plusieurs risques graves (surmortalité, effet cardiovasculaire, démence, effet rebond, cancer notamment), mais le lien de causalité n'est pas établi. L'utilisation importante des IPP - dans le cadre de l'AMM ou hors AMM - pose le problème du risque de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients âgés, souvent fragilisés, dans un contexte de polyopathie et de polymédication, ou dans le cas de traitements au long cours. Des éléments de promotion de bon usage seront mis à disposition dans une fiche BUM.

Enfin, la Commission rappelle que les seules situations cliniques justifiant un traitement au long cours sont : RGO avec une œsophagite de grade C ou D selon la classification endoscopique de Los Angeles, œsophage de Barrett, RGO non érosif documenté et répondant aux IPP.

Les IPP ne sont pas recommandés pour le soulagement des manifestations extradiigestives isolées pouvant être liées à un RGO, telles que symptômes ORL, toux chronique, asthme ou douleurs thoraciques d'origine non cardiaque. Il n'y a pas d'intérêt à les prescrire dans ces situations, sauf en cas de RGO documenté, mais non en traitement d'épreuve ou test thérapeutique.

Les AMM en vigueur différencient les doses d'IPP selon la présence ou non d'une œsophagite. Néanmoins, en pratique courante et chez les patients incidents, une endoscopie n'est pas systématiquement justifiée ni réalisée. Aussi, et si l'endoscopie n'est pas réalisable rapidement, la Commission recommande d'instaurer un traitement par IPP à pleine dose pour une durée maximale de 4 semaines. Puis si la poursuite du traitement est justifiée, la dose minimale efficace (demi-dose le plus souvent) doit être recherchée et pour la durée la plus courte possible.

Autres situations

► Cas de l'utilisation des IPP chez l'enfant :

Les données d'efficacité et de tolérance sont peu nombreuses et de faible qualité méthodologique.

Aucun IPP n'a d'AMM chez l'enfant de moins de 1 an et de moins de 10 kg. Au-delà de 1 an :

- l'oméprazole (MOPRAL et ZOLTUM gélule de 10 mg, identique à celle de l'adulte) et l'ésoméprazole (INEXIUM granulés en sachet de 10 mg, spécifique à l'enfant et aux patients ayant des difficultés à avaler) sont indiqués chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an dans l'œsophagite érosive.
- l'ésoméprazole a également l'indication dans le RGO symptomatique à partir de 1 an.
- l'oméprazole (MOPRAL et ZOLTUM, gélules de 10 et 20 mg), l'ésoméprazole (INEXIUM 10, 20 et 40 mg) et le pantoprazole (EUPANTOL et INIPOMP, 20 mg) ont l'indication œsophagite érosive par reflux (traitement de cicatrisation et de prévention des récurrences), à partir de l'âge de 11-12 ans.

L'ésoméprazole (INEXIUM 10 et 20 mg) est le seul IPP indiqué dans le traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO chez les adolescents à partir de 12 ans. L'ésoméprazole est aussi indiqué chez les enfants de plus de 4 ans en association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par *H. pylori*.

Leur place actuelle est la suivante :

- **dans les ulcères duodénaux dus à une infection à *H. pylori* :**

- o il n'y a pas de donnée de bonne qualité retrouvée. Mais l'efficacité attendue est celle observée chez l'adulte.

- o Il s'agit de médicament de 1^{ère} intention dont la prescription doit être conforme aux recommandations en vigueur, comme chez l'adulte. Ils sont préconisés comme traitement de 1^{ère} intention chez l'enfant de plus de 4 ans et les adolescents en association avec un antibiotique.

- **dans le traitement symptomatique du RGO :**

- o leur prescription chez le nourrisson à partir de 1 an et le jeune enfant n'est utile que si le RGO est compliqué et notamment associé à une œsophagite. En cas de RGO physiologique (avec régurgitations), les IPP n'ont pas d'efficacité démontrée. En cas de vomissements récurrents, la recherche d'une étiologie est nécessaire.

► Recommandations particulières

En réponse à la saisine de la DSS disponible en annexe du rapport de réévaluation, et compte tenu de la place confirmée et majeure des IPP dans la stratégie thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux et du RGO, de l'adulte comme de l'enfant, avec un rapport efficacité/effets indésirables qui reste important, et malgré les usages hors AMM caractérisés, **la Commission n'est pas favorable à une limitation de la durée de remboursement des IPP.**

Les données d'utilisation en France indiquent que les IPP feraient l'objet d'une utilisation excessive. L'étude faite par la CNAMTS en 2015 a confirmé les observations déjà faites en 2009. Les IPP ne sont pas toujours prescrits dans leurs indications AMM, notamment en prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS chez des patients non considérés comme à risque ainsi que chez des patients recevant un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant au long cours pour un événement de nature cardio- ou neurovasculaire.

Toute prescription au long cours d'un IPP doit faire l'objet d'une réévaluation régulière de son intérêt (efficacité, qualité de vie, recherche des effets indésirables et interactions médicamenteuses).

La Commission encourage donc à la promotion d'actions de bon usage larges auprès des professionnels de santé et des patients avant de considérer les mesures de déremboursement, en particulier car certains IPP sont disponibles en vente libre. La Commission propose que la fiche de bon usage de ces médicaments soit actualisée, diffusée et que son impact puisse être renforcé par un travail collaboratif avec les professionnels de santé et les patients. L'objectif est de faire évoluer les pratiques, notamment pour lutter contre le mésusage à nouveau constaté de ces médicaments pour la prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS chez des patients non

à risque (utilisation hors AMM non justifiée), pour rappeler la nécessité de respecter les durées d'utilisation de ces médicaments notamment en cas de RGO et pour réduire leur utilisation au long cours quand elle est médicalement injustifiée, notamment chez les personnes les plus âgées à risque iatrogénique du fait de la polymédication, et chez les jeunes enfants où les situations justifiant leur prescription devraient être rares.

La Commission attire l'attention des autorités en charge de l'AMM (ANSM) et des laboratoires titulaires des AMM sur le fait que les posologies AMM actuelles des IPP en cas d'ulcère gastro-duodéal avec infection à H. pylori ne sont pas conformes aux recommandations en vigueur de 2017 (durée du traitement et choix des associations). Une révision des AMM apparaît donc nécessaire et sera sollicitée par la HAS.

01 CONTEXTE – PERIMETRE DE LA REEVALUATION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont utilisés pour diminuer la quantité d'acide produite par l'estomac, par inhibition de la pompe H⁺, K⁺-ATPase. Ils sont indiqués dans les pathologies du reflux gastro-oesophagien (RGO) et de la maladie gastro-duodénale ulcéreuse. Le premier des IPP a été mis sur le marché en 1987.

Dans un contexte de large utilisation en France des IPP et d'un possible mésusage, en application des dispositions de l'article R. 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction de la Sécurité Sociale (DSS) a saisi la Haute Autorité de Santé (HAS) en août 2019 pour que la Commission de la transparence de la HAS rende un avis sur le service médical rendu (SMR), la place dans la stratégie thérapeutique des médicaments de la classe des IPP remboursables en France dans chacune des indications de l'AMM.

La DSS a interrogé la HAS également sur une éventuelle amélioration des pratiques en utilisant pour ces différentes situations cliniques des doses les plus basses possibles et des traitements courts. La Commission est aussi sollicitée pour se prononcer sur une éventuelle modification des conditions de prise en charge des IPP en France avec une limitation de la durée de remboursement à un maximum de 90 jours par année pour un patient âgé d'au moins 18 ans.

Dans son dernier avis de réévaluation du 07/01/2009, la Commission avait conclu comme suit :

- L'évaluation comparative des IPP permet de conclure à une efficacité comparable de ces produits dans leurs différentes indications, à l'exception de l'œsophagite ulcéreuse. La difficulté de la comparaison entre IPP réside essentiellement dans l'hétérogénéité des libellés d'indications et l'hétérogénéité des doses utilisées pour une même indication.
- Ce travail a abordé le problème de l'utilisation des IPP dans les indications de l'AMM et les stratégies thérapeutiques validées, il n'a pas eu pour objet d'évaluer l'utilisation de ces spécialités hors AMM. Or, ces prescriptions hors AMM représentent un pourcentage élevé de la prescription totale des IPP. Aussi, serait-il souhaitable que ce travail d'évaluation par la CT soit poursuivi par l'élaboration de recommandations sur la prise en charge des pathologies concernées par le mésusage des IPP, dont la charge financière est importante. Trois situations ont d'ores et déjà été identifiées comme sources de mésusage :
 - o les co-prescriptions IPP/AINS dans le cadre de pathologies non chroniques chez des patients non à risque,
 - o la dyspepsie fonctionnelle et les symptômes ORL traités de façon empirique comme symptômes extra-œsophagiens du RGO,
 - o la prévention des lésions hémorragiques digestives hautes chez les patients hospitalisés en unité de soin intensif. A cet effet, ces situations devraient être examinées en termes de stratégie de prise en charge thérapeutique.

La Commission avait conclu que :

- 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 pour ésoméprazole (INEXIUM), lansoprazole (LANZOR;OGAST;OGASTORO et génériques), oméprazole (MOPRAL ; ZOLTUM et génériques), pantoprazole (EUPANTOL et INIPOMP) et rabéprazole (PARIET).
- le SMR insuffisant de MOPRAL et ZOLTUM dans le traitement d'entretien de l'ulcère gastro-duodénal chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible est maintenu.

Une réévaluation des IPP remboursables en France à base d'ésoméprazole, de lansoprazole, d'oméprazole, de pantoprazole et de rabéprazole a été faite dans les indications de l'AMM. Toutes les données cliniques, les comparateurs, le besoin médical et les éléments pris en compte pour cette réévaluation sont disponibles dans le rapport d'évaluation « Réévaluation des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) » de la CT daté du 16 septembre 2020.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

02.1 INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet

« INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet est indiqué pour :

► Population pédiatrique

Enfants de 1-11ans

- Reflux gastro-œsophagien (RGO) :
 - Traitement de l'œsophagite érosive par reflux confirmée par endoscopie ;
 - Traitement symptomatique du RGO.

Enfants âgés de plus de 4 ans

- En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodéal dû à une infection par *Helicobacter pylori*.

► Adultes et adolescents de plus de 12 ans

INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet peut aussi être utilisé chez les patients qui ont des difficultés pour avaler INEXIUM, comprimé gastro-résistant. Pour les patients âgés de plus de 12 ans, se reporter aux indications du RCP d'INEXIUM, comprimé gastro-résistant. »

02.2 INEXIUM 20 mg, comprimés gastro-résistants

« INEXIUM® 20 mg, comprimés gastro-résistants, est indiqué :

► Chez les adultes, dans :

- Reflux gastro-œsophagien (RGO) :
 - Traitement de l'œsophagite érosive par reflux ;
 - Traitement d'entretien et prévention des récives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien ;
 - Traitement symptomatique du RGO.
- En association à une antibiothérapie appropriée, éradication d'*Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodéal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récive de l'ulcère gastroduodéal en cas d'infection par *Helicobacter pylori*.
- Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi :
 - Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS ;
 - Prévention des ulcères gastroduodéaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

► Chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans, pour :

- Reflux gastro-œsophagien (RGO) :
 - Traitement de l'œsophagite érosive par reflux
 - Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien ;
 - Traitement symptomatique du RGO.

- En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodéal dû à *Helicobacter pylori*. »

02.3 INEXIUM 40 mg, comprimés gastro-résistants

« INEXIUM 40 mg, comprimés gastro-résistants, est indiqué chez l'adulte dans :

- Reflux gastro-œsophagien :
 - Traitement de l'œsophagite érosive par reflux ;
 - Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison ;
 - Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodéal. »

02.4 INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion

« INEXIUM [40 mg], solution injectable ou pour perfusion, est indiqué :

► Chez les adultes comme :

- Traitement anti sécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible, par exemple dans :
 - Le reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les patients ayant une œsophagite et/ou des symptômes sévères de reflux,
 - la cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS,
 - la prévention des ulcères gastroduodéaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque.
- Prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodéal.

► Chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans comme :

- Traitement anti sécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible, par exemple dans :
 - le reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les patients ayant une œsophagite érosive par reflux et/ou des symptômes sévères de reflux. »

03 POSOLOGIE

03.1 INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable

3.1.1 Population pédiatrique

► « Enfants de 1 à 11 ans de poids ≥ 10 kg :

Reflux gastro-œsophagien (RGO) :

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux confirmée par endoscopie
 - o Poids ≥ 10 Kg et < 20 kg : 10 mg une fois par jour pendant 8 semaines.
 - o Poids ≥ 20 Kg : 10 mg ou 20 mg une fois par jour pendant 8 semaines.
- Traitement symptomatique du RGO
 - o 10 mg une fois par jour, pendant au maximum 8 semaines.

Les doses supérieures à 1 mg/kg/jour n'ont pas été étudiées.

► Enfants âgés de plus de 4 ans :

Traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par *Helicobacter pylori* :

Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques.

Le traitement devra être surveillé par un spécialiste.

La posologie recommandée est la suivante :

Tableau 1 : Posologie recommandée d'INEXIUM® 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable, dans le traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par *Helicobacter pylori* chez les enfants âgés de plus de 4 ans

Poids	Posologie
< 30 kg	Association avec deux antibiotiques : INEXIUM® 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.
30 - 40 kg	Association avec deux antibiotiques : INEXIUM® 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.
>40 kg	Association avec deux antibiotiques : INEXIUM® 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.

► Enfants de moins de 1 an :

L'expérience d'un traitement avec de l'ésoméprazole chez les nourrissons de moins de 1 an est limitée et de ce fait le traitement n'est pas recommandé (voir rubrique 5.1). »

3.1.2 Population adulte

► « Adultes et adolescents à partir de 12 ans :

Pour la posologie des patients âgés de plus de 12 ans, se reporter au RCP d'INEXIUM®, comprimé gastro-résistant. »

3.1.3 Populations particulières

► « Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'INEXIUM devra être prudente chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP).

► **Insuffisance hépatique :**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients âgés de plus de 12 ans présentant une insuffisance hépatique sévère, il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'INEXIUM®. Chez les enfants de 1 à 11 ans présentant une insuffisance hépatique sévère, il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 10 mg (voir rubrique 5.2 du RCP).

► **Sujets âgés :**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. »

03.2 INEXIUM 20 mg, comprimés gastro-résistants

3.2.1 Population pédiatrique

► « **Adolescents à partir de l'âge de 12 ans :**

Reflux gastro-œsophagien (RGO) :

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux
 - 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.
Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.
- Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien
 - 20 mg une fois par jour.
- Traitement symptomatique du RGO
 - 20 mg une fois par jour chez les patients sans œsophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, INEXIUM 20 mg administré une fois par jour permet d'assurer le contrôle des récurrences symptomatiques.

Traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par *Helicobacter pylori* :

Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques.

Le traitement devra être surveillé par un spécialiste.

La posologie recommandée est la suivante :

Tableau 2 : Posologie recommandée d'INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable, dans le traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par Helicobacter pylori en association à des antibiotiques chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans

Poids	Posologie
30 - 40 kg	Association avec deux antibiotiques : INEXIUM 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.
>40 kg	Association avec deux antibiotiques : INEXIUM 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.

► **Enfants de moins de 12 ans :**

Pour la posologie des patients âgés de 1 à 11 ans, se reporter au RCP d'INEXIUM sachet.

3.2.2 Population adulte

► « Adultes :

Reflux gastro-œsophagien (RGO) :

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux
 - 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.
Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.
- Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien
 - 20 mg une fois par jour.
- Traitement symptomatique du RGO :
 - 20 mg une fois par jour chez les patients sans œsophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, INEXIUM 20 mg une fois par jour administré à la demande, en fonction des besoins, permet d'assurer le contrôle des récurrences symptomatiques. Chez les patients traités par un AINS, susceptibles de développer un ulcère gastro-duodénal, l'administration à la demande n'est pas recommandée pour le contrôle ultérieur des symptômes.

En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de *Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* :

20 mg d'INEXIUM associé à amoxicilline 1 g et à clarithromycine 500 mg, le tout deux fois par jour pendant 7 jours.

Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi :

- Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS
 - La dose habituelle est de 20 mg une fois par jour. La durée de traitement est de 4 à 8 semaines.
- Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque
 - 20 mg une fois par jour.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

La dose initiale recommandée est de 40 mg deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'ésoméprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises. »

3.2.3 Populations particulières

► « Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'INEXIUM devra être prudente chez ces patients.

► Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'INEXIUM chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

► Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé. »

03.3 INEXIUM 40 mg, comprimés gastro-résistants

3.3.1 Population pédiatrique

► « Adolescents à partir de l'âge de 12 ans :

Reflux gastro-œsophagien (RGO) :

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux :
 - 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.
Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.

► Enfants de moins de 12 ans

INEXIUM ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en l'absence de données disponibles.

Pour la posologie des patients âgés de 1 à 11 ans, se reporter au RCP d'INEXIUM sachet. »

3.3.2 Population adulte

► « Adultes :

Reflux gastro-œsophagien (RGO) :

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux
 - 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.
Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison :

La dose initiale recommandée est de 40 mg deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'ésoméprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.

Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal. »

3.3.3 Populations particulières

► « Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'INEXIUM devra être prudente chez ces patients (voir rubrique 5.2).

► Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'INEXIUM chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

► Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé. »

03.4 INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion

3.4.1 Population pédiatrique

► « Enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans :

Traitement anti sécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible

Les patients qui ne peuvent pas prendre de médicament par voie orale, peuvent être traités par voie parentérale une fois par jour, pour une partie de la durée totale du traitement pour le RGO (voir les doses dans le tableau ci-dessous).

Généralement la durée du traitement intraveineux doit être courte et le relais par traitement oral doit être réalisé dès que possible. »

Tableau 3 : Doses d'ésoméprazole recommandées pour la voie intraveineuse

Age	Traitement de l'œsophagite érosive par reflux	Traitement des symptômes de reflux (RGO)
1-11 ans	Poids < 20 kg : 10 mg une fois par jour Poids ≥ 20 kg : 10 mg ou 20 mg une fois par jour	10 mg une fois par jour
12-18 ans	40 mg une fois par jour	20 mg une fois par jour

3.4.2 Population adulte

► « Adultes :

Traitement anti sécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible.

Les patients ne pouvant pas prendre le médicament par voie orale peuvent être traités par voie parentérale, à la posologie de 20 à 40 mg une fois par jour.

Œsophagite par reflux gastro-œsophagien :

La dose recommandée est de 40 mg une fois par jour. Chez les patients traités pour un reflux gastro-œsophagien symptomatique, la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS :

20 mg une fois par jour. Pour la prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque : 20 mg une fois par jour.

Habituellement, la durée du traitement par voie intraveineuse est courte et le relais par la voie orale doit être fait dès que possible.

Prévention de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastrique ou duodénal :

Après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal, une dose de 80 mg doit être administrée, sous forme d'un bolus en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, suivie par une perfusion intraveineuse continue de 8 mg/h pendant 3 jours (72 heures).

Le traitement parentéral doit être suivi par un traitement anti sécrétoire par voie orale. »

3.4.3 Populations particulières

► « Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'INEXIUM devra être prudente chez ces patients.

► Insuffisance hépatique :

RGO :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'INEXIUM.

Ulcère hémorragique :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, après un bolus initial de 80 mg d'INEXIUM® pour perfusion, une dose de 4 mg/h en perfusion intraveineuse continue administrée pendant 71,5 heures peut être suffisante.

► Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. »

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant le rapport d'évaluation « Réévaluation des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) » du 16 septembre 2020 et après débat et vote, la Commission estime :

04.1 Service Médical Rendu

► Le reflux gastro-œsophagien, les ulcères gastro-duodénaux et le syndrome de Zollinger-Ellison peuvent se caractériser par une dégradation parfois marquée de la qualité de vie.

► Ces spécialités entrent :

- dans le cadre d'un traitement curatif pour l'œsophagite érosive par reflux gastro-œsophagien et l'éradication de *Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodéal, le syndrome de Zollinger-Ellison.
- dans le cadre d'un traitement préventif dans le traitement d'entretien des œsophagites par reflux et la récurrence de l'ulcère gastro-duodéal.
- dans le cadre d'un traitement symptomatique dans le traitement du reflux gastro-œsophagien associé ou non à une œsophagite.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Les IPP restent un traitement de première intention dans le cadre des indications et posologies de l'AMM.

► Il existe des alternatives médicamenteuses, en particulier les autres IPP.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence du reflux gastro-œsophagien, des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison,
- du besoin médical actuellement couvert par les IPP,
- de la réponse apportée par cet IPP, au même titre que les autres IPP, aux besoins identifiés dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison et de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients en cas de reflux gastro-œsophagien symptomatique,
- des incertitudes actuelles sur le profil de tolérance des IPP en cas de traitement à long terme,
- et du fait d'un mésusage caractérisé et important,

en l'état actuel des données, les spécialités INEXIUM, au même titre que les autres IPP, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

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

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

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

05 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Prise en charge**

En réponse à la saisine de la DSS disponible en annexe du rapport de réévaluation, et compte tenu de la place confirmée et majeure des IPP dans la stratégie thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux et du RGO, de l'adulte comme de l'enfant, avec un rapport efficacité/effets indésirables qui reste important, la Commission n'est pas favorable à une limitation de la durée de remboursement des IPP.

La Commission propose que la fiche de bon usage de ces médicaments soit actualisée. L'objectif est de faire évoluer les pratiques médicales et des patients, notamment pour lutter contre le mésusage à nouveau constaté de ces médicaments pour la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients non à risque (utilisation hors AMM non justifiée), pour rappeler la nécessité de respecter les durées d'utilisation de ces médicaments notamment en cas de RGO et pour réduire leur utilisation au long cours quand elle est médicalement injustifiée, notamment chez les personnes les plus âgées à risque iatrogénique du fait de la polymédication, et chez les jeunes enfants où les situations justifiant leur prescription devraient être rares.

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication et la durée de traitement.

► **Autre demande**

Une mise à jour de l'AMM (rubrique posologie notamment) apparaît nécessaire dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux associés à une infection à *Helicobacter pylori*.

► **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- en vertu de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste sécurité sociale ou sur la liste collectivités sont considérées comme remplissant la même condition de SMR que cette spécialité de référence. En conséquence, le présent avis, en ce qu'il porte sur le niveau de SMR, s'applique aux spécialités génériques appartenant aux groupes génériques :
 - dont INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant est la spécialité de référence,
 - dont INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant est la spécialité de référence,
 - dont INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion est la spécialité de référence.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Expertise externe (oui)
Présentations concernées	<p><u>INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet</u> Boîte de 28 (CIP : 34009 386 730 8 1) Boîte de 30 (CIP : 34009 300 476 6 8)</p> <p><u>INEXIUM 20 mg, comprimés gastro-résistants</u> Boîte de 7 (CIP : 34009 355 332 0 3) Boîte de 14 (CIP : 34009 355 333 7 1) Boîte de 28 (CIP : 34009 355 334 3 2) Boîte de 50 (CIP : 34009 562 828 1 4)</p> <p><u>INEXIUM 40 mg, comprimés gastro-résistants</u> Boîte de 14 (CIP : 34009 355 338 9 0) Boîte de 28 (CIP : 34009 355 339 5 1) Boîte de 50 (CIP : 34009 562 829 8 2)</p> <p><u>INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 364 439 9 0) Boîte de 10 flacons (CIP : 34009 364 440 7 2)</p>
Demandeur	GRÜNENTHAL
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>AMM initiale (reconnaissance mutuelle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - INEXIUM® 20 mg et 40 mg, comprimés gastro-résistants : 12/09/2000 - INEXIUM® 40 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion : 17/05/2004 - INEXIUM® 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet : 19/08/2008 <p>Extensions d'indication :</p> <p>▶ INEXIUM® 20 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Avis de la CT en date du 08/06/2005</u> : Patients chez lesquels un traitement AINS doit être poursuivi : <ul style="list-style-type: none"> ○ Cicatrisation des UG associés à la prise d'AINS ; ○ Prévention des UGD associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque. - <u>Avis de la CT en date du 18/07/2007</u> : Traitement du syndrome de Zollinger Ellison <p>▶ INEXIUM® 40 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Avis de la CT en date du 18/07/2007</u> : Traitement du syndrome de Zollinger Ellison - <u>Avis de la CT en date du 31/03/2010</u> : Prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un UG ou UD <p>Date (approbation de l'ANSM) des rectificatifs et teneur depuis le 31/05/2016 :</p> <p>▶ INEXIUM® 20 mg et 40 mg, comprimés gastro-résistants</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>SE/H//0211/001-002/IB/107 (27/06/2017)</u> : Mise à jour du RCP suite aux recommandations du PRAC (lupus) ; - <u>SE/H//0211/001-002/IB/113 (27/06/2017)</u> : Mise à jour des annexes suite aux recommandations du PRAC du 21 juillet 2016 – Chromogranine A ; - <u>SE/H/211/001-002/IB/117 (27/06/2017)</u> : Modification faisant suite au PRAC du 28/11 au 01/12/2016 (ajout des informations relatives aux polypes des glandes fundiques (bénins) section 4.8).

	<p>▶ INEXIUM® 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet</p> <ul style="list-style-type: none"> - SE/H//0211/004/IB/107 (27/06/2017) : Variation de type IB C.I.z : Mise à jour du RCP suite aux recommandations du PRAC (lupus) ; - SE/H//0211/001-004/IB/113 (27/06/2017) : Mise à jour des annexes suite aux recommandations du PRAC du 21 juillet 2016 – Chromogranine A ; - SE/H/211/001-002/IB/117 (27/06/2017) : Modification faisant suite au PRAC du 28/11 au 01/12/2016 (ajout des informations relatives aux polypes des glandes fundiques (bénins)) <p>▶ INEXIUM® 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - SE/H//0211/003/IB/107 (10/05/2017) : Variation de type IB C.I.z : Mise à jour du RCP suite aux recommandations du PRAC (lupus) - SE/H//0211/003/IB/113 (10/05/2017) : Mise à jour des annexes suite aux recos du PRAC du 21 juillet 2016 - Chromogranine A - SE/H/211/003/IB/117 (27/06/2017) : Modification faisant suite au PRAC du 28/11 au 01/12/2016 (ajout des informations relatives aux polypes des glandes fundiques (bénins))
<p>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</p>	<p>Liste II</p>
<p>Code ATC</p>	<p>A02BC05</p>