



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 16 SEPTEMBRE 2020

#### *oméprazole*

**MOPRAL 10 mg, gélules gastro-résistantes**

**MOPRAL 20 mg, gélules gastro-résistantes**

**ZOLTUM 10 mg, gélules gastro-résistantes**

**ZOLTUM 20 mg, gélules gastro-résistantes**

#### 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-œsophagien (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<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> 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 extradiagnostiques 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<sup>ère</sup> intention dont la prescription doit être conforme aux recommandations en vigueur, comme chez l'adulte. Ils sont préconisés comme traitement de 1<sup>ère</sup> 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<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-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 possible 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

---

**Les informations relatives aux indications sont identiques pour les spécialités MOPRAL et ZOLTUM.**

### « **► Adultes :**

- Traitement des ulcères duodénaux.
- Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux.
- Traitement des ulcères gastriques.
- Prévention des récurrences d'ulcères gastriques.
- En association à des antibiotiques appropriés, éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale.
- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque.
- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux.
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

### ► **Utilisation pédiatrique :**

#### **Enfants à partir d'un an et $\geq$ à 10 kg :**

- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien.

#### **Enfants de plus de 4 ans et adolescents :**

- En association à des antibiotiques, traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par *H. pylori*. »

## 03 POSOLOGIE

---

**Les informations relatives aux posologies sont identiques pour les spécialités MOPRAL et ZOLTUM.**

### 03.1 Adulte

#### ► **Traitement des ulcères duodénaux (UD)**

« La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodéal évolutif est 20 mg de MOPRAL/ZOLTUM une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 2 semaines.

Chez les patients avec une cicatrisation incomplète après le traitement initial, la cicatrisation sera généralement obtenue après 2 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients

faiblement répondeurs, la dose de 40 mg de MOPRAL / ZOLTUM une fois par jour est recommandée et la cicatrisation est généralement obtenue en 4 semaines. »

#### **▸ Prévention des récurrences des UD**

« Pour la prévention des récurrences de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par *H. pylori* ou lorsque l'éradication de *H. pylori* n'est pas possible, la dose recommandée est 20 mg de MOPRAL / ZOLTUM une fois par jour. Chez certains patients, une dose journalière de 10 mg peut être suffisante. En cas d'échec thérapeutique, la dose peut être augmentée à 40 mg. »

#### **▸ Traitement des ulcères gastriques (UG)**

« La dose recommandée est 20 mg de MOPRAL / ZOLTUM une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 40 mg de MOPRAL / ZOLTUM une fois par jour et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines. »

#### **▸ Prévention des récurrences des UG**

« Pour la prévention de la récurrence chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 20 mg de MOPRAL / ZOLTUM une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 40 mg de MOPRAL / ZOLTUM une fois par jour. »

#### **▸ Eradication de *H. pylori* dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale**

« Pour l'éradication de *H. pylori*, le choix des antibiotiques devra prendre en compte la tolérance individuelle du patient et devra tenir compte des profils de résistance locaux, régionaux et nationaux, ainsi que des recommandations en vigueur.

- MOPRAL / ZOLTUM 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1 000 mg, chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou
- MOPRAL / ZOLTUM 20 mg + clarithromycine 250 mg (ou 500 mg) + métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou
- MOPRAL / ZOLTUM 40 mg une fois par jour avec l'amoxicilline 500 mg et le métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg) chacun des deux trois fois par jour pendant une semaine.

Si le patient présente encore *H. pylori* après cette trithérapie, le traitement peut être répété. »

#### **▸ Traitement des UD et UG associés à la prise d'AINS**

« Pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux induits par les AINS, la dose recommandée est 20 mg de MOPRAL / ZOLTUM une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement. »

#### **▸ Prévention des UG et UD associés à la prise d'AINS chez les patients à risque**

« Pour la prévention des ulcères gastriques ou duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque (âge > 60 ans, antécédents d'ulcères gastriques et duodénaux, antécédent d'hémorragie digestive haute) la dose recommandée est 20 mg de MOPRAL / ZOLTUM une fois par jour. »

#### **▸ Traitement de l'œsophagite par reflux**

« La dose recommandée est 20 mg de MOPRAL / ZOLTUM une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial de 4 semaines, la cicatrisation sera obtenue au cours de 4 semaines supplémentaires de traitement.

Chez les patients ayant une œsophagite sévère, la dose recommandée est 40 mg de MOPRAL®/ZOLTUM une fois par jour, et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines. »



### **Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux**

« Après cicatrisation des œsophagites par reflux, le traitement d'entretien recommandé est 10 mg de MOPRAL / ZOLTUM une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20-40 mg de MOPRAL / ZOLTUM une fois par jour. »

### **► Traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique**

« La dose recommandée est 20 mg de MOPRAL / ZOLTUM par jour. Certains patients répondent à la dose de 10 mg par jour et par conséquent, la posologie peut être ajustée individuellement. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 4 semaines de traitement par 20 mg de MOPRAL / ZOLTUM par jour, des investigations supplémentaires sont recommandées. »

### **► Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison**

« Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire. La dose initiale journalière recommandée est 60 mg de MOPRAL / ZOLTUM. Tous les patients ayant une maladie sévère et une réponse inadaptée aux autres traitements ont été efficacement contrôlés, et plus de 90% d'entre eux ont été maintenus à des doses comprises entre 20 et 120 mg de MOPRAL®/ZOLTUM® par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises. »

## **03.2 Population pédiatrique**

### ***Chez l'enfant à partir d'un an et ≥ à 10 kg***

#### **► Traitement de l'œsophagite par reflux**

« Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien.

Les posologies recommandées sont les suivantes (voir Tableau 1) : »

Tableau 1 : Posologie de MOPRAL®/ ZOLTUM® dans le traitement de l'œsophagite par reflux chez l'enfant à partir de 1 an et ≥ 10 kg

Âge	Poids	Posologie
≥ 1 an	10 à 20 kg	10 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée à 20 mg une fois par jour si nécessaire.
≥ 2 ans	> 20 kg	20 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée à 40 mg une fois par jour si nécessaire.

#### **► Œsophagite par reflux**

« La durée du traitement est de 4 à 8 semaines. »

#### **► Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de RGO**

« La durée du traitement est de 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 2 à 4 semaines de traitement, des investigations supplémentaires sont recommandées. »

### ***Adolescents et enfants de plus de 4 ans***

#### **► Traitement de l'UD consécutif à une infection par *H. pylori***

« Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles locales, régionales et nationales, 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.

Les posologies recommandées sont les suivantes (voir Tableau 2) : »

Tableau 2 : Posologie de MOPRAL®/ ZOLTUM® dans le traitement de l'UD consécutif à une infection par *H. pylori* chez les adolescents et les enfants de plus de 4 ans

Poids	Posologie
15-30 kg	Association avec deux antibiotiques : MOPRAL®/ZOLTUM® 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.
31-40 kg	Association avec deux antibiotiques : MOPRAL®/ZOLTUM® 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 : MOPRAL®/ZOLTUM® 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.

### 3.2.1 Populations particulières

#### ► Insuffisance Rénale :

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

#### ► Insuffisance Hépatique :

« Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dose journalière de 10 mg-20 mg peut suffire. »

#### ► Sujets âgés

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

## 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 MOPRAL et ZOLTUM, 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 MOPRAL et ZOLTUM 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 MOPRAL 10 mg, gélules gastro-résistantes est la spécialité de référence,
- dont MOPRAL 20 mg, gélules gastro-résistantes est la spécialité de référence,
- dont ZOLTUM 10 mg, gélules gastro-résistantes est la spécialité de référence,
- dont ZOLTUM 20 mg, gélules gastro-résistantes 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	<u>MOPRAL 10 mg, gélules gastro-résistantes</u> Boîte de 14 (34009 341 300 4 5) Boîte de 30 (34009 340 524 6 0) <u>MOPRAL 20 mg, gélules gastro-résistantes</u> Boîte de 7 (34009 340 810 9 5) Boîte de 14 (34009 340 812 1 7) Boîte de 30 (34009 418 590 1 4) <u>ZOLTUM 10 mg, gélules gastro-résistantes</u> Boîte de 30 (34009 340 527 5 0) <u>ZOLTUM 20 mg, gélules gastro-résistantes</u> Boîte de 30 (34009 418 595 3 3)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p><b>AMM initiale (procédure nationale) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MOPRAL® 10 mg : 13 mars 1996</li> <li>- MOPRAL® 20 mg : 15 avril 1987</li> <li>- ZOLTUM® 10 mg : 13 mars 1996</li> <li>- ZOLTUM® 20 mg : 06 mai 1991</li> </ul> <p><b>AMM en procédure de reconnaissance mutuelle depuis :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MOPRAL® : 28 octobre 2010 (approbation RMS) / Pays-Bas (état membre de référence)</li> <li>- ZOLTUM® : 30 août 2010 (approbation RMS) / Italie (état membre de référence)</li> </ul> <p><b>Extensions d'indication :</b></p> <p>▶ <b>MOPRAL® et ZOLTUM® 10 mg :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Avis de la CT en date du 21/02/2001</u> : Chez l'adulte, dans le traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par <i>Helicobacter pylori</i> ou chez qui l'éradication n'a pas été possible</li> </ul> <p>▶ <b>MOPRAL® et ZOLTUM® 20 mg</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Avis de la CT en date du 21/05/1997</u> : Chez l'adulte, dans le traitement des lésions gastro-duodénales induites par les AINS lorsque la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable et le traitement préventif des lésions gastro-duodénales induites par les AINS chez les patients à risque (notamment âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable</li> <li>- <u>Avis de la CT en date du 21/01/2001</u> : Chez l'adulte, dans le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien associé ou non à une œsophagite en cas de résistance à la posologie de 10 mg d'oméprazole par jour</li> </ul> <p>▶ <b>MOPRAL® et ZOLTUM® 10 mg et 20 mg :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Avis de la CT en date du CT 17/07/1998</u> : Chez l'enfant [à partir de 1 an], dans le traitement de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien (l'œsophagite devra être objectivée en endoscopie par l'existence d'érosions ou d'ulcérations).</li> </ul> <p><b>Modification d'indication :</b></p> <p>▶ <b>MOPRAL® et ZOLTUM® 20 mg :</b></p>

	- <u>Variation du 17/07/2000</u> : Chez l'adulte, dans le traitement d'entretien des œsophagites par reflux.
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste II
<b>Code ATC</b>	A02BC01