



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 SEPTEMBRE 2020

pantoprazole

EUPANTOL 20 mg, comprimé gastro-résistant

EUPANTOL 40 mg, comprimé gastro-résistant

EUPANTOL 40 mg, poudre pour solution injectable (IV)

INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant

INIPOMP 40 mg, comprimé gastro-résistant

INIPOMP 40 mg, poudre pour solution injectable (IV)

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 duodénal, 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 ésoméprazole 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 duodénal. 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 polypathologie 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'ésooméprazole (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'ésooméprazole 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'ésooméprazole (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'ésooméprazole (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'ésooméprazole 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 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.

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

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

« EUPANTOL et INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant »

Chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour :

- Le reflux gastro-œsophagien symptomatique ;
- Le traitement d'entretien et la prévention des récurrences d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.

Chez les adultes pour :

- La prévention des ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez des patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS.

EUPANTOL et INIPOMP 40 mg, comprimé gastro-résistant

Chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour :

- L'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.

Chez les adultes pour :

- L'éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en association à une bithérapie antibiotique appropriée chez les patients présentant un ulcère lié à l'infection à *H. pylori* ;
- L'ulcère gastrique et duodénal ;
- Le syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques.

EUPANTOL et INIPOMP 40 mg, poudre pour solution injectable IV

- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien ;
- Ulcère gastrique et duodénal ;
- Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques ».

03 POSOLOGIE

« EUPANTOL et INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant »

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

Reflux gastro-œsophagien symptomatique

La dose orale recommandée est d'un comprimé d'EUPANTOL ou d'INIPOMP 20 mg par jour. Une amélioration des symptômes est généralement obtenue en 2 à 4 semaines. Si cette durée n'est pas suffisante, l'amélioration des symptômes sera obtenue en général par un traitement de quatre semaines supplémentaires. Une fois les symptômes disparus, la récurrence des symptômes peut être prévenue par la prise à la demande de la dose de 20 mg une fois par jour, en prenant un comprimé si besoin. Si le contrôle des symptômes par le traitement à la demande n'est pas satisfaisant, la reprise d'une thérapie continue peut-être envisagée.

Traitement d'entretien et prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-œsophagien

Pour le traitement à long terme, une dose d'entretien d'un comprimé d'EUPANTOL ou d'INIPOMP 20 mg par jour est recommandée, avec une augmentation à 40 mg de pantoprazole par jour en cas de récurrence. EUPANTOL et INIPOMP 40 mg comprimé peuvent être utilisés dans ce cas. Après cicatrisation, la dose peut à nouveau être ramenée à EUPANTOL ou INIPOMP 20 mg comprimé.

Adultes

Prévention d'ulcères gastro-duodénaux induits par les AINS non sélectifs chez les patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS

La dose orale recommandée est d'un comprimé d'EUPANTOL ou d'INIPOMP 20 mg par jour.

Patients présentant une insuffisance hépatique

La dose journalière de 20 mg de pantoprazole ne doit pas être dépassée chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère.

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Sujet âgé

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique

L'utilisation d'EUPANTOL et d'INIPOMP n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge.

EUPANTOL et INIPOMP 40 mg, comprimé gastro-résistant

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

Œsophagite par reflux gastro-œsophagien

Un comprimé d'EUPANTOL ou d'INIPOMP par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés d'EUPANTOL par jour) notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation des lésions d'œsophagite. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de 4 semaine supplémentaire.

Adultes

Éradication de *H. pylori* en association à deux antibiotiques appropriés

Chez les patients atteints d'ulcères gastriques et duodénaux dus à *H. pylori*, l'éradication du germe nécessite de recourir à une association thérapeutique. Il faut tenir compte des directives officielles locales (par exemple recommandations nationales) concernant la résistance bactérienne ainsi que le bon usage et la prescription des agents antibactériens. En fonction du schéma de résistance, les associations suivantes peuvent être recommandées pour l'éradication de *H. pylori* :

- a) un comprimé d'EUPANTOL ou d'INIPOMP deux fois par jour
+ 1000 mg d'amoxicilline deux fois par jour
+ 500 mg de clarithromycine deux fois par jour
- b) un comprimé d'EUPANTOL ou d'INIPOMP deux fois par jour
+ 400 à 500 mg de métronidazole deux fois par jour (ou 500 mg de tinidazole)
+ 250 à 500 mg de clarithromycine deux fois par jour
- c) un comprimé d'EUPANTOL ou d'INIPOMP deux fois par jour
+ 1000 mg d'amoxicilline deux fois par jour
+ 400 à 500 mg de métronidazole deux fois par jour (ou 500 mg de tinidazole)

Dans le cadre de l'association thérapeutique, pour l'éradication d'une infection à *H. pylori*, le deuxième comprimé d'EUPANTOL ou d'INIPOMP doit être pris une heure avant le repas du soir. L'association thérapeutique est en général recommandée pour une durée de 7 jours et peut être prolongée de 7 jours supplémentaires pour un traitement total maximum de deux semaines. Si la poursuite du traitement par le pantoprazole est indiquée pour assurer la guérison des ulcères, les

doses de pantoprazole à utiliser sont celles recommandées pour le traitement des ulcères duodénaux et gastriques.

Si l'association thérapeutique n'est pas indiquée, par exemple si le patient s'est révélé négatif pour *H. pylori*, les recommandations posologiques suivantes s'appliquent à la monothérapie par EUPANTOL ou INIPOMP :

Traitement des ulcères gastriques

Un comprimé d'EUPANTOL ou d'INIPOMP par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés d'EUPANTOL ou d'INIPOMP par jour) notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation des ulcères gastriques. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de quatre semaines supplémentaires.

Traitement des ulcères duodénaux

Un comprimé d'EUPANTOL ou d'INIPOMP par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés d'EUPANTOL ou d'INIPOMP par jour) notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 2 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation d'un ulcère duodéal. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de deux semaines supplémentaires.

Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques

Pour le traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres situations hypersécrétoires pathologiques, la posologie quotidienne initiale est de 80 mg (2 comprimés d'EUPANTOL ou d'INIPOMP 40 mg). Celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins, selon les résultats des mesures du débit acide. Dans le cas d'une posologie supérieure à 80 mg par jour, la dose devra être fractionnée en deux prises. Une augmentation temporaire de la posologie au-dessus de 160 mg par jour de pantoprazole est possible, mais ne devrait pas excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide.

La durée du traitement du syndrome de Zollinger-Ellison et des autres situations hypersécrétoires pathologiques n'est pas limitée dans le temps et doit être adaptée aux besoins cliniques.

Patients présentant une insuffisance hépatique

La dose journalière de 20 mg de pantoprazole (1 comprimé de 20 mg de pantoprazole) ne doit pas être dépassée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Les données de sécurité et d'efficacité disponibles, lors de l'utilisation d'EUPANTOL et d'INIPOMP dans le cadre d'une association thérapeutique, étant limitées, EUPANTOL et INIPOMP ne doit pas être utilisé pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les données de sécurité et d'efficacité disponibles, lors de l'utilisation d'EUPANTOL dans le cadre d'une association thérapeutique, étant limitées, EUPANTOL ne doivent pas être utilisés pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Sujet âgé

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique

L'utilisation d'EUPANTOL et d'INIPOMP n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge.

EUPANTOL et INIPOMP 40 mg, poudre pour solution injectable IV

Ce médicament doit être administré par un professionnel de santé et sous surveillance médicale appropriée.

L'administration par voie intraveineuse d'EUPANTOL et d'INIPOMP est recommandée uniquement lorsque la voie orale est impossible. Des données sont disponibles sur l'utilisation intraveineuse de pantoprazole pour une durée allant jusqu'à 7 jours. En conséquence, dès que le traitement oral est possible, le traitement par EUPANTOL et INIPOMP IV doit être interrompu et remplacé par 40 mg de pantoprazole administré par voie orale.

Adultes

Ulcère gastrique et duodéal, œsophagite par reflux gastro-œsophagien

La dose intraveineuse recommandée est d'un flacon d'EUPANTOL ou d'INIPOMP (40 mg de pantoprazole) par jour.

Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques

Pour le traitement au long cours du Syndrome de Zollinger-Ellison et des autres situations hypersécrétoires pathologiques, la posologie initiale est 80 mg d'EUPANTOL ou d'INIPOMP par jour. Celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins, selon les résultats des mesures du débit acide. Dans le cas d'une posologie supérieure à 80 mg par jour, la dose devra être fractionnée en deux administrations. Une augmentation temporaire de la posologie au-dessus de 160 mg de pantoprazole est possible, mais ne devrait pas excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide.

Lorsqu'une maîtrise rapide de l'acidité est requise, une dose initiale de 2 x 80 mg d'EUPANTOL ou d'INIPOMP est suffisante pour ramener la sécrétion d'acide dans la plage visée (<10 mEq/h) en une heure chez la plupart des patients.

Patients présentant une insuffisance hépatique

La dose maximale journalière de 20 mg de pantoprazole (la moitié d'un flacon de 40 mg) ne doit pas être dépassée chez l'insuffisant hépatique sévère.

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal.

Sujet âgé

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'EUPANTOL et d'INIPOMP 40 mg poudre pour solution injectable chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, l'utilisation d'EUPANTOL et d'INIPOMP 40 mg poudre pour solution injectable est déconseillée chez les patients âgés de moins de 18 ans »

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 INIPOMP et EUPANTOL, 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 INIPOMP et EUPANTOL 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 EUPANTOL 20 mg, comprimé gastro-résistant est la spécialité de référence,
 - dont EUPANTOL 40 mg, comprimé gastro-résistant est la spécialité de référence,
 - dont EUPANTOL 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion est la spécialité de référence.
 - dont INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant est la spécialité de référence,
 - dont INIPOMP 40 mg, comprimé gastro-résistant est la spécialité de référence,
 - dont INIPOMP 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>EUPANTOL 20 mg, comprimé gastro-résistant</u> B/28 (CIP : 34009 355 853 0 1) B/50 (CIP : 34009 562 463 3 5)</p> <p><u>EUPANTOL 40 mg, comprimé gastro-résistant</u> B/28 (CIP : 34009 379 749 9 8) B/50 (CIP : 34009 559 034 8 2)</p> <p><u>EUPANTOL 40 mg, poudre pour solution injectable (IV)</u> B/1 flacon (CIP : 34009 346 065 3 3)</p> <p><u>INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant</u> B/14 (CIP : 34009 359 744 1 9) B/28 (CIP : 34009 355 844 1 0) B/50 (CIP : 34009 563 750 6 6)</p> <p><u>INIPOMP 40 mg, comprimé gastro-résistant</u> B/14 (CIP : 34009 355 847 0 0) B/28 (CIP : 34009 355 848 7 8) B/50 (CIP : 34009 559 140 2 0)</p> <p><u>INIPOMP 40 mg, poudre pour solution injectable (IV)</u> B/1 flacon (CIP : 34009 346 061 8 2)</p>
Demandeur	TAKEDA FRANCE SAS
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"> - EUPANTOL et INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant : 25/01/1999 - EUPANTOL et INIPOMP 40 mg, comprimé gastro-résistant : 08/02/1995 - EUPANTOL et INIPOMP 40 mg, poudre pour solution injectable : 24/02/1998 <p>Teneur des rectificatifs et date (approbation de l'ANSM) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mise à jour de l'information produit suite à un <i>referral</i> (article 30) (04/06/2015 pour EUPANTOL, 02/10/2015 pour INIPOMP) - Ajout d'effets indésirables : agranulocytose, pancytopenie, hypomagnésémie, troubles du goût (04/06/2015 pour EUPANTOL et 02/10/2015 pour INIPOMP) - Ajout de « l'hypomagnésémie » dans la section mises en garde (04/06/2015 pour EUPANTOL et 02/10/2015 pour INIPOMP) - Ajout des « fractures osseuses » dans la section mises en garde et effets indésirables (04/06/2015 pour EUPANTOL et 02/10/2015 pour INIPOMP) - Dans l'information produit, ajout du risque de légère augmentation d'infection gastro-intestinale provoquée par des bactéries comme Clostridium Difficile dans la section mises en garde, ajout du méthotrexate dans la section Interactions médicamenteuses, ajout des effets suivants : paresthésie, hypocalcémie, hypokaliémie, spasme musculaire dans la section effets indésirables (04/06/2015 pour EUPANTOL et 02/10/2015 pour INIPOMP) - Dans l'information produit, ajout du « Lupus Erythémateux Cutané Subaigu » dans la section mises en garde et effets indésirables, ajout d'un paragraphe sur les médicaments inhibant ou induisant le CYP2C19 dans la section Interactions médicamenteuses, précisions apportées au paragraphe sur la grossesse (pas d'effet toxique ni malformatif pour le fœtus, mais toxicité sur la reproduction) dans la section Grossesse et allaitement, ajout d'un paragraphe sur la fertilité (pas d'altération de la fertilité durant les études sur l'animal) dans Précisions à propos de l'allaitement (02/03/2016) - Dans le RCP et la notice, ajout d'un paragraphe sur l'augmentation du taux de Chromogranine A pouvant interférer avec les tests de laboratoire (EUPANTOL : 09/03/2017, INIPOMP : 09/05/2017)

	<ul style="list-style-type: none"> - Dans le RCP et la notice, ajout de l'effet indésirable « Polypes gastriques » suite aux recommandations du PRAC (09/05/2017) - Dans le RCP, mise à jour de la section 5.3 Données de sécurité préclinique du RCP suite aux conclusions du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) (étude préclinique foetotoxicité chez le rat) (15/05/2019) <p>Plan de Gestion des Risques (PGR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17/09/2013 (version 3.0) : ajout d'éléments dans les catégories « risques identifiés » : fracture osseuse, hypomagnésémie, infection gastrointestinale ; et « risques potentiels » : interactions avec l'aspirine et le méthotrexate - 29/01/2018 (version 6.0) : ajout d'éléments dans la catégorie « risques potentiels » : lupus érythémateux cutané subaiguë
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Code ATC	A02BC02