

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****17 octobre 2012****LANZOR 15 mg, gélule gastro-résistante****B/1 flacon de 30 (CIP : 34009 340 960-0)****B/15 (CIP : 34009 358 816-9)****B/30 (CIP : 34009 345 490-2)****LANZOR 30 mg, gélule gastro-résistante****B/1 flacon de 14 (CIP : 34009 343 033-3)****B/14 (CIP : 34009 343 035-6)****B/28 (CIP : 34009 344 756-9)**

Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE

DCI	Lansoprazole
Code ATC (année)	A02BC03 (Inhibiteurs de la pompe à protons)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>"• Traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement de l'œsophagite par reflux. • Prévention de l'œsophagite par reflux. • Eradication de <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à <i>H. pylori</i>. • Traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS. • Prévention de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque (voir rubrique 4.2) nécessitant un traitement continu par AINS. • Reflux gastro-œsophagien symptomatique. • Syndrome de Zollinger-Ellison. "

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Dates des AMM (procédure nationale) : LANZOR 15mg : 22 avril 1996 LANZOR 30mg : 11 décembre 1990
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classement ATC	2012	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A02	Antiacides, médicaments de l'ulcère peptique et des flatulences
	A02B	Médicaments pour le traitement de l'ulcère peptique
	A02BC	Inhibiteurs de la pompe à protons
	A02BC03	lansoprazole

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité LANZOR réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/02/2007 (JO du 28/05/2008).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique.
Traitement de l'œsophagite par reflux.
Prévention de l'œsophagite par reflux.

Éradication de *Helicobacter pylori* par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à *Helicobacter pylori*.

Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS.

Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque (cf. Posologie et Mode d'administration) nécessitant un traitement continu par AINS.

Reflux gastro-œsophagien symptomatique.

Syndrome de Zollinger-Ellison ».

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Avis de la Commission de la transparence du 19 décembre 2007 : renouvellement d'inscription.

« Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM. ».

Avis de la Commission de la transparence du 07 janvier 2009 : réévaluation de l'amélioration du service médical rendu des inhibiteurs de la pompe à protons, dans leurs indications chez l'adulte.

« Service Médical Rendu : 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, chez l'adulte.

LANZOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres IPP dans les indications de l'AMM, chez l'adulte.

La commission de la Transparence a rendu pour les spécialités LANZOR un « avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M, chez l'adulte ».

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité pertinentes, confirmant l'efficacité de LANZOR¹.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

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

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

Les données récentes de pharmacovigilance recueillies sont conformes au profil de tolérance attendu (PSUR couvrant la période du 1^{er} juillet 2006 au 31 décembre 2009).

Les études issues de la recherche bibliographique ont également été prises en compte^{3,4,5,6,7}. Au total, les données disponibles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 7 janvier 2009.

05.1 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2012), ces spécialités ont fait l'objet de 380 000 prescriptions. La posologie moyenne a été de 1 unité par jour et la durée moyenne de traitement a été de 56,3 jours.

05.2 Stratégie thérapeutique⁴

5.2.1 ULCERE GASTRIQUE ET DUODENAL

● ULCERE ASSOCIE A UNE INFECTION A HELICOBACTER PYLORI

L'éradication de *Helicobacter pylori* permet de modifier l'évolution naturelle de la maladie ulcéreuse en réduisant fortement la fréquence des récurrences et des complications. Elle dispense d'un traitement au long cours par un antisécrétoire.

¹ Peura DA, Freston JW, Haber MM, Kovacs TO *et al.* Lansoprazole for long-term maintenance therapy of erosive esophagitis: double-blind comparison with ranitidine. *Dig Dis Sci.* 2009 May; 54:955-63.

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

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

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

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

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

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

Dans le cas d'une infection à *Helicobacter pylori* associée à :

- un ulcère duodénal non compliqué : une tri-thérapie seule pendant 7 jours est suffisante pour le traitement, sauf en cas de poursuite d'un traitement par AINS et/ou anticoagulant et/ou antiagrégant ;
- un ulcère duodénal compliqué ou un ulcère gastrique non compliqué ou compliqué: après une tri-thérapie de 7 jours, il est recommandé de poursuivre le traitement par IPP seul à pleine dose, pendant 3 à 7 semaines selon la symptomatologie clinique (douleurs, hémorragies) et/ou la taille de l'ulcère à l'endoscopie.

Lorsque l'éradication n'a pas été obtenue, il est recommandé de prescrire un traitement continu par IPP.

- **ULCERE DUODENAL OU GASTRIQUE SANS INFECTION A HELICOBACTER PYLORI**

ULCERES ASSOCIES A LA PRISE D'UN MEDICAMENT GASTRO-TOXIQUE (PRINCIPALEMENT AINS), QUELLE QUE SOIT LA DUREE DU TRAITEMENT

Le traitement par IPP est prescrit pour une durée de 4 semaines (ulcère duodénal) à 8 semaines (ulcère gastrique). Si la prise d'AINS est indispensable et qu'il ne s'agit pas d'un ulcère compliqué, le traitement par IPP permet de poursuivre le traitement par AINS.

ULCERES EN DEHORS DE LA PRISE D'UN MEDICAMENT GASTROTOXIQUE

Après les 4 semaines initiales de traitement par IPP d'un ulcère duodénal non lié à *Helicobacter pylori* ou aux AINS, la poursuite du traitement doit être discutée. Le traitement au long cours réduit la fréquence des récurrences, des complications hémorragiques et des perforations. Il est recommandé à dose minimale efficace chez les patients ayant présenté des complications ulcéreuses, des récurrences ou des comorbidités sévères. Le plus souvent une demi-dose permet au patient de rester asymptomatique.

La durée conseillée du traitement par IPP d'un ulcère gastrique est de 4 à 8 semaines. Elle peut être allongée s'il existe des facteurs qui retardent la cicatrisation, comme le tabagisme ou la grande taille de l'ulcère (≥ 10 mm). Une endoscopie est indispensable d'une part pour s'assurer de la guérison de l'ulcère gastrique et d'autre part pour faire des biopsies de l'ulcère à la recherche d'un cancer méconnu.

Dans les cas des ulcères anastomotiques, le traitement par IPP pourra être poursuivi de façon prolongée.

5.2.2 PREVENTION ET TRAITEMENT DES LESIONS DIGESTIVES HAUTES INDUITES PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (AINS), Y COMPRIS LES ULCERES GASTRO-DUODENaux

- **TRAITEMENT DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS**

Chez les patients présentant des lésions digestives hautes sous AINS et pour lesquelles la poursuite du traitement est justifiée, il est recommandé de traiter par IPP à pleine dose pendant 4 à 8 semaines (sauf ésomeprazole à demi-dose).

En cas d'érosions sous AINS, il n'est pas justifié d'instaurer un traitement antisécrétoire.

Le misoprostol peut être utilisé dans cette indication mais n'est pas recommandé en première intention en raison de sa moins bonne tolérance.

- **PREVENTION DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS**

Les antisécrétoires ont montré une efficacité dans cette indication, mais seul le misoprostol a montré une efficacité dans la prévention des complications ulcéreuses. Il n'est pas recommandé de prolonger leur prescription après l'arrêt des AINS.

L'utilisation d'un antisécrétoire ne doit pas dispenser de poser avec précision la question du rapport bénéfice-risque de la prescription d'un AINS.

La première attitude de prévention consiste à prescrire l'AINS choisi à la posologie la plus faible possible et pendant la durée la plus courte. L'association de deux AINS est contre-indiquée.

La prescription d'un antisécrétoire en association aux AINS ne se justifie que dans des situations de risque clairement identifiées :

- plus de 65 ans ;
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal, compliqué ou non compliqué. Dans ce cas une infection à *Helicobacter pylori* doit être recherchée et traitée ;
- association à un antiagrégant plaquettaire, notamment l'aspirine à faible dose et le clopidogrel, et/ou les corticoïdes et/ou un anticoagulant (tout en rappelant que ces associations doivent de principe être évitées).

Le misoprostol est efficace lorsqu'il est prescrit à pleine dose (200 µg x 4/j).

Les IPP seront utilisés à demi-dose (sauf oméprazole pleine dose), il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire à prescrire une pleine dose.

5.2.3 PREVENTION DES LESIONS DIGESTIVES INDUITES PAR L'ASPIRINE A FAIBLE DOSE (< 300 MG/JOUR)

Il n'y a pas actuellement d'argument suffisant pour recommander l'association systématique d'un gastroprotecteur lors de l'utilisation d'aspirine à faible dose (AFD). Les associations AFD-clopidogrel et AFD-AVK augmentent le risque digestif mais il n'y a pas de preuve de l'efficacité des IPP dans ces situations. En revanche chez des patients ayant eu une hémorragie digestive lors d'un traitement par AFD et devant le poursuivre, il est recommandé d'associer systématiquement un IPP, après avoir recherché, et traité si nécessaire, une infection par *Helicobacter pylori*.

5.2.4 TRAITEMENT DU SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON

Le diagnostic de syndrome de Zollinger Ellison implique de façon constante l'instauration d'une thérapeutique médicamenteuse par IPP en raison de la potentialité de complications soudaines. Les IPP, plus efficaces et mieux tolérés, ont une action plus durable et plus constante que les antiH2. Ils constituent le traitement de choix de cette affection grave. Les posologies peuvent être augmentées jusqu'à la dose efficace permettant la guérison de l'ulcère.

Le traitement au long cours est justifié chez les malades ayant eu des complications gastroduodénales ou ayant des récurrences et chez les malades présentant un terrain à risque de complications. Une endoscopie et, le cas échéant, une mesure du débit acide doivent être pratiquées à l'issue du traitement de la poussée pour vérifier la guérison de l'ulcère et renouveler les biopsies afin de ne pas méconnaître un cancer.

5.2.5 RGO SANS OESOPHAGITE

Les recommandations de l'Afssaps signalent qu'en cas de symptômes typiques sans signe d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive, anémie) chez un sujet de moins de 60 ans, le traitement médical se fait d'emblée, sans avoir recours à des examens complémentaires.

- **TRAITEMENT INITIAL A COURT TERME**

- Si les symptômes sont typiques et espacés (< 1x/semaine), il est recommandé d'utiliser ponctuellement et indifféremment un traitement d'action rapide :
 - soit un antiacide,
 - soit un alginat,
 - soit un anti-H2 (cimétidine 200-600 mg/j, ranitidine 75-225 mg/j, famotidine 10-20 mg), en 1 à 3 prises par jour.

Les IPP ne sont pas recommandés, car leur effet n'est pas immédiat.

Si les symptômes sont typiques et rapprochés (une fois par semaine ou plus), il est recommandé de prescrire un IPP demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose) habituellement pendant 4 semaines. En cas d'inefficacité, une endoscopie digestive haute doit être réalisée.

- **TRAITEMENT A LONG TERME**

En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement chez les patients n'ayant pas d'œsophagite, le retentissement sur la qualité de vie impose un traitement d'entretien par IPP en recherchant la dose minimale efficace.

Un traitement par IPP peut être proposé selon une modalité dite « à la demande » (prise quotidienne pendant les périodes symptomatiques) chez des patients sans œsophagite, après un traitement initial efficace par IPP pendant 4 semaines.

5.2.6 RGO AVEC OESOPHAGITE

- **TRAITEMENT DE CICATRISATION**

En cas d'œsophagite non sévère, l'objectif du traitement est symptomatique. Les IPP sont recommandés en première intention pendant 4 semaines. En cas de persistance des symptômes, il est recommandé de prescrire une pleine dose.

En cas d'œsophagite sévère (circonférentielle), les IPP sont recommandés en première intention à pleine dose en prise quotidienne unique pendant 8 semaines. L'intérêt d'une double-dose n'a pas été démontré. Une endoscopie de contrôle est recommandée à la fin du traitement, dans le but de vérifier la cicatrisation des lésions anatomiques.

En cas de non cicatrisation et sous réserve d'une bonne observance du traitement, une augmentation de la posologie doit être proposée.

- **PREVENTION DES RECIDIVES**

En cas d'œsophagite non sévère avec rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement, un traitement d'entretien par IPP à dose minimale efficace (demi-dose, si possible) est indiqué.

Le traitement à la demande n'est pas indiqué après cicatrisation d'une œsophagite.

En cas d'œsophagite sévère

En raison de la récurrence quasi constante des symptômes et des lésions œsophagiennes à l'arrêt des antisécrétoires, il est recommandé de prescrire au long cours un IPP à dose minimale efficace (à demi-dose si possible).

En cas de complications

La sténose peptique doit être traitée en continu par IPP, à pleine dose. En cas de dysphagie associée à la sténose, une dilatation endoscopique doit être associée au traitement médical.

L'endobrachyoesophage symptomatique ou associé à une œsophagite doit être traité par IPP. Les formes non symptomatiques et sans œsophagite ne nécessitent pas de traitement. Les antisécrétoires au long cours et la chirurgie ne permettent pas de prévenir l'apparition d'une dysplasie ou d'un cancer. Ces traitements ne modifient donc pas les indications et les modalités de la surveillance endoscopique et histologique.

- **MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES PREDOMINANTES OU ISOLEES**

Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des traitements antisécrétoires, quelle que soit la dose utilisée, dans le soulagement des manifestations extra-digestives isolées telles que les symptômes ORL, la toux chronique, l'asthme, les douleurs thoraciques d'origine non cardiaque.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 janvier 2009 n'ont pas à être modifiées.

Service Médical Rendu :

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

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

La maladie de Zollinger-Ellison se caractérise par la survenue d'ulcères gastro-duodénaux et/ou d'œsophagites récidivants et exposent au risque de complications. Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif, préventif ou symptomatique selon l'indication.

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

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

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

**En conséquence, la Commission considère que :
Le service médical rendu par LANZOR 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 dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

**Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé :
<http://www.has-sante.fr>**