

NOTE DE CADRAGE Fiche de bon usage du médicament « Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons »

Validée le 12 novembre 2020

Demandeur : Direction de la Sécurité Sociale et Commission de la Transparence

Service : SEM

Personnes chargées du projet : Bertrand Mussetta / Patrick Semenzato

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

Par demande du 23 juillet 2019 de la Direction de la Sécurité Sociale (DSS), l'actualisation de la fiche BUM a été inscrite au programme de travail de la HAS avec pour intitulé « Mise à jour de la fiche BUM rappelant en particulier les bonnes pratiques de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons. » Cette demande a également été formulée par la CT à l'issue de l'examen le 9 juillet 2020.

La demande de la DSS a été complétée par courrier de saisine du 2 août 2019 (cf. pièce jointe), la DSS a saisi la Commission de la Transparence (CT) pour réévaluer les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans un contexte d'usage massif avec mésusage : 16 millions de patients sont actuellement traités par IPP en France avec une progression du volume de consommation de 13 % sur les 5 dernières années. La DSS précise également que le montant de la dépense remboursable en ville liée aux IPP s'élève à 378 M€ en 2018.

La saisine sollicite, en application des dispositions de l'article R.163-19 du Code de la sécurité sociale, « un avis de réévaluation de l'ensemble des IPP précisant notamment pour chaque indication le service médical rendu, la place des IPP dans la stratégie thérapeutique et si les pratiques peuvent être améliorées en utilisant pour les différentes situations cliniques des doses plus basses possibles et des traitements courts ». Elle demande également « l'avis de la commission sur une modification des conditions de prise en charge conduisant à limiter la durée de remboursement des IPP, suivant l'exemple québécois. Il est envisagé de limiter la durée de prise en charge à un maximum de 90 jours par année pour un patient âgé d'au moins 18 ans [...] ».

Pour rappel, la dernière réévaluation de classe des IPP date de 2009 et avait conduit au maintien des SMR importants et à la réalisation d'une fiche BUM. Le périmètre de cette saisine est plus large que celui de 2009 et inclut les formes injectables et les indications pédiatriques.

1.2. Contexte

1.2.1. Examen par la CT

Suite à la saisine de la DSS, le 9 juillet 2020, la CT a réévalué 9 IPP, soit 5 principes actifs (ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole), tous inscrits sur la liste II et ayant un SMR important. Cette réévaluation s'est fondée sur une analyse des données médicales publiées¹ depuis 2009, date de la dernière réévaluation de classe.

Pour rappel, il y a deux grandes catégories d'indications dans le cadre de l'AMM :

- ulcères gastroduodénaux : traitement et prévention, notamment en co-prescription à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) au long cours chez des patients avec facteurs de risque ;
- reflux gastro-œsophagien symptomatique (RGO) : traitement et prévention.

Dans la prise en charge des ulcères gastroduodénaux, les durées de traitement varient de 10 à 14 jours (en cas d'infection à *Helicobacter pylori*) à 8 semaines. Dans la prise en charge des RGO, les durées de traitement varient de 4 à 8 semaines. Il convient de noter de rares situations cliniques justifiant des usages au long cours : récurrence d'un ulcère gastroduodénal, reflux gastro-œsophagien persistant et altérant la qualité de vie, syndrome de Zollinger-Ellison, etc.

Suite à l'examen par la CT d'une centaine d'études issues de la recherche bibliographique, les conclusions sont :

- **maintien du service médical rendu (SMR) important ;**
- **absence de données cliniques permettant de différencier les IPP entre eux en termes d'efficacité ;**
- **profil de tolérance connu sans nouveaux signaux**, malgré les récentes publications sur la tolérance des IPP rapportant de nombreux événements indésirables de type décès, cancer, fractures osseuses, infections intestinales, troubles cognitifs et démence, insuffisance rénale, etc. sans que les auteurs aient pu conclure à un lien de causalité et dans un contexte où une étude robuste, comparative récente versus placebo à 3 ans (COMPASS) ne montre pas de différence de tolérance en comparaison au placebo ;
- **usage hors AMM toujours important**, remis en évidence notamment dans une large enquête observationnelle de l'ANSM publiée en 2019 et réalisée en 2015 à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) qui a évalué la prescription des IPP en ville. Ce mésusage a aussi été confirmé par les données complémentaires d'utilisation publiées par l'Assurance maladie en juillet 2019, les IPP représentant environ 423 millions d'euros de remboursement chaque année pour l'Assurance maladie pour 14 millions d'assurés².

Le rapport de l'Assurance maladie indique également qu'une fréquence élevée d'utilisation des IPP a été observée chez :

- les femmes enceintes, avec une fréquence plus élevée en France que pour d'autres pays industrialisés ;
- les enfants, alors que l'utilisation des IPP et d'éventuels effets indésirables chez le petit enfant sont discutés ;

¹ La recherche de la bibliographie a permis d'identifier 500 articles, en sélectionner 200/500 et en détailler 130/200.

² Assurance maladie.2019. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance maladie pour 2020

- les personnes les plus âgées, notamment au long cours, ce qui est contraire aux recommandations et qui pourrait contribuer à des effets iatrogéniques si les indications ne sont pas strictement respectées chez ces patients souvent déjà exposés à d'autres médicaments.

Suite à l'évaluation, trois principaux mésusages sont constatés et nécessitent des messages adaptés :

- **le non-respect des doses et durées de traitement de l'AMM des IPP, en particulier dans les RGO**, notamment chez les sujets de plus de 65 ans et chez l'enfant de plus de 1 an ;
- **la co-prescription systématique des IPP aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des personnes non à risque, en particulier dans l'ulcère**, ce qui est hors AMM et non justifié ;
- **La co-prescription systématique des IPP aux antiagrégants plaquettaires pour prévenir leurs complications digestives, ce qui est hors AMM et non justifié chez les patients à faible risque de complications.**

Ces pratiques exposent les patients à des événements indésirables graves en cas d'utilisation au long cours possiblement liés aux IPP (comme les infections intestinales où la relation de causalité est établie) et à un risque d'interactions médicamenteuses notamment chez les sujets âgés. Les personnes âgées, souvent polymédiquées, sont plus particulièrement exposées au risque de iatrogénie médicamenteuse qui occasionne, chaque année, 130 000 hospitalisations et environ 10 000 décès, selon les estimations de l'Assurance Maladie. Les prescriptions inappropriées, les hospitalisations dues aux accidents iatrogènes contribuent à augmenter les dépenses liées à la polymédication et diminuent l'efficacité des soins.

Il est noté que les spécialités princeps des IPP sont toutes génériquées et que la prescription est essentiellement réalisée par des médecins généralistes. Les ventes concernent surtout des génériques. Certains IPP sont aussi en vente libre.

1.2.2. Exemple québécois et limitation de la durée de remboursement

Dans sa saisine, la DSS, qui souhaite avoir l'avis de la Commission sur une modification des conditions d'inscription de prise en charge des IPP conduisant à limiter leur durée de remboursement, fait explicitement référence à l'exemple québécois.

En effet, dans la province canadienne du Québec, des mesures administratives ont été prises pour encadrer les durées de remboursement des médicaments de la classe des IPP en s'appuyant sur les recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).

Afin de favoriser un usage optimal des IPP, des recommandations cliniques sur les durées de traitement à long terme pour soulager les symptômes de dyspepsie ont notamment été élaborées à partir de l'information provenant de recommandations de bonnes pratiques cliniques et d'opinions d'experts appliquées au contexte québécois. Selon l'avis des différentes parties prenantes consultées, la simple diffusion d'information et la formation par les pairs ne suffiraient pas à changer la pratique. D'autres moyens ont donc été envisagés pour assurer l'application des recommandations, dont la modification des modalités de remboursement des IPP.

Ainsi, depuis le 3 mai 2017, la durée de remboursement des IPP a été limitée à un maximum de 90 jours consécutifs ou non et par période de 12 mois, chez les sujets âgés de 18 ans ou plus, en cas de dyspepsie non investiguée ou sans lésion repérée lors de l'investigation, avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, d'infection à *H. pylori* et d'ulcère gastroduodéal.

L'avis initial publié par l'INESSS en mai 2016 a été complété d'un addendum en août 2017 pour préciser les rares situations justifiant du remboursement d'un IPP sur plus de 90 jours. Ainsi, 14 « indications » ont été définies secondairement dans ce document où sont précisées la durée de traitement, la justification clinique et la durée maximale de traitement admissible à un remboursement. La durée initiale de

remboursement peut donc être prolongée après un traitement de 90 jours en cas de « condition particulière nécessitant cette prolongation » et dans certaines situations cliniques. Par exemple, la durée de remboursement maximale peut être de 12 mois en cas de dyspepsie fonctionnelle répondant aux IPP ou de dyspepsie secondaire associée à la prise d'un AINS, en cas de grossesse, de port d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale, de syndrome de l'intestin court, etc., et de 24 mois en cas d'œsophagite érosive récidivante, de maladie de Crohn avec atteinte du tube digestif supérieur, et d'œsophage de Barrett. Un algorithme de déprescription des IPP a été publié en août 2018 (cf. pièce jointe).

En réponse à la demande précise de la DSS, la CT a considéré que la promotion du bon usage avec accompagnement des professionnels et de patients en vue d'une déprescription devrait être la mesure à mettre en place prioritairement, avant d'envisager tout déremboursement ou limitation de la durée de remboursement.

1.3. Enjeux

La large utilisation des IPP maintenue en 2020, malgré la fiche BUM de 2009, questionne sa portée.

Aussi face à ce mésusage massif, les enjeux seront :

- d'obtenir l'adhésion des professionnels de santé, principalement les médecins généralistes, rhumatologues, gastro-entérologues, cardiologues, oto-rhino-laryngologiste, pharmaciens, ainsi que celle des patients (dans un contexte où certains conditionnements d'IPP sont en vente libre)
- d'émettre des messages clairs et ciblés pour recentrer les prescriptions dans les seules situations où ces médicaments ont montré leur intérêt et leur innocuité, avec une méthodologie d'élaboration plus collaborative
- coopérer avec les différents acteurs. En particulier, des échanges sont en cours avec l'Assurance maladie qui souhaite établir une fiche mémo sur la prescription des IPP chez les patients de plus de 65 ans, dans le cadre d'une action d'accompagnement auprès des médecins généralistes.

1.4. Cibles

Les cibles principales sont les médecins généralistes, les pharmaciens d'officine et les patients.

Les cibles secondaires sont les gastro-entérologues, les rhumatologues et les cardiologues (pour ces derniers, cette cible se justifie en raison des coprescriptions hors AMM d'antiagrégant plaquettaire et d'IPP).

1.5. Objectifs

L'objectif des actions de communication est l'amélioration des pratiques cliniques en ville en :

- luttant contre le mésusage dans certaines situations cliniques, en particulier dans le cadre de coprescription systématique non justifiée dans l'ulcère et en cardiologie ;
- encourageant des posologies adaptées avec un raccourcissement des durées de traitement et un respect des doses minimales actives, notamment dans le RGO ;
- proposant des actions de déprescription en ciblant les renouvellements de prescription, tout particulièrement chez le sujet de plus de 65 ans, sur le modèle québécois ;

Les messages ne pourront avoir comme source que les avis de la Commission de la transparence.

En second lieu, il est proposé d'élaborer des messages de bon usage destinés spécifiquement aux patients.

1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

La source des messages sera les avis de la CT et aucune expertise sanitaire n'est attendue dans le cadre de cette fiche de bon usage.

Les thèmes suivants seront à discuter :

- indications chez l'adulte et/ou chez l'enfant à l'origine des prescriptions les plus fréquentes : reflux gastro-œsophagien et ulcère gastroduodénal avec un rappel de la posologie (dose et durée de traitement) dans ces indications ;
- arbre de déprescription ;
- mésusages liés aux coprescriptions des IPP avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des sujets n'ayant pas de facteur de risque (principalement en cas d'antécédents d'ulcères gastroduodénaux et d'âge avancé) ;
- mésusages en cardiologie liés aux prescriptions des IPP associés aux antiagrégants plaquet-taires (aspirine, clopidogrel, etc.) ou aux anticoagulants oraux pour prévenir leurs complications digestives chez les patients à faible risque de ces complications ;
- Autres situations cliniques hors AMM où les IPP sont utilisés sans preuve d'efficacité, telles que la dyspepsie sans complications et les manifestations extra-digestives ou isolées du reflux gas-tro-œsophagien. Un rappel de l'inutilité des IPP en cas de régurgitation physiologique sera éga-lement précisé compte tenu de la forte prescription dans cette situation non pathologique.

Il est proposé d'élaborer en premier lieu des actions auprès des professionnels de santé puis ultérieu-rement auprès des patients.

2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Considérant l'objectif de cette fiche BUM qui s'appuiera sur l'expertise scientifique des travaux de la CT, la méthode de travail proposée prévoit les étapes suivantes :

- ➔ Création d'un GT composé de :
 - médecins généralistes ;
 - pharmaciens ;
 - gériatres ;
 - gastro-entérologues ;
 - rhumatologues ;
 - cardiologues ;
 - pédiatres ;
 - oto-rhino-laryngologistes ;
 - représentants d'usagers et de patients ;
 - représentants de la CNAM.

L'objectif du GT est de proposer des messages de bon usage à destination des prescripteurs (médecins généralistes en particulier) puis des patients. Ces messages feront l'objet d'actions de communication ayant pour objectif de faire évoluer les pratiques de prescription en ville. Les actions de communication seront mises en œuvre en collaboration avec la CNAM.

Le GT auditionnera le Président de la Commission de la transparence ainsi que des membres de la CT le cas échéant. L'objectif de cette audition est de présenter les conclusions de la réévaluation faite par la Commission de la transparence.

La HAS prévoit un entretien avec l'INESSS (institut de santé au Québec, Canada) pour prendre en compte leur expérience. Les échanges feront l'objet d'une restitution au GT avant le début de ses travaux.

1. Élaboration des messages proposés par le GT et des actions de communication à destination des professionnels de santé et des patients par le GT avec l'aide du Service d'évaluation des médicaments (Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique - DEMESP) et de la Direction de la communication, de l'information et de l'engagement des usagers (DCIEU).
2. Élaboration par la DCIEU d'un plan de communication.
3. Élaboration par la Commission impact des recommandations (CIR) d'indicateur(s) de mesure d'impact sur les pratiques professionnelles suite aux actions de communication de la HAS et de la CNAM.
4. Observations externes : la fiche sera adressée à l'ANSM, la CNAM, France Assos Santé (représentant les patients et les usagers du système de santé) et aux sociétés savantes pour relecture.
5. Observations des laboratoires exploitant les IPP (princeps).
6. Évaluation des messages par la Commission de la Transparence qui, après validation, les proposent pour adoption au Collège de la HAS.
7. Examen et adoption par le Collège : choix des cibles et des messages, des moyens de communication et des mesures d'impact envisagés.
8. Diffusion : la DCIEU informera les professionnels de santé qui ont été associés à la réalisation de ce projet et sera chargée de la communication, en collaboration étroite avec la CNAM.
9. Suivi : les modalités de suivi de l'impact seront définies et ultérieurement évaluées par la Commission dédiée de la HAS (cf. ci-dessous).

2.2. Composition qualitative des groupes

Le GT sera composé de :

- médecins généralistes et pharmaciens ;
- gastro-entérologues, rhumatologues, gériatres, pédiatres, cardiologues, oto-rhino-laryngologistes ;
- représentants d'associations des usagers ;
- représentants de la CNAM.

2.3. Productions prévues

Actions de communication sur le « Bon usage des IPP » à destination des professionnels de santé, puis dans un second temps à destination des patients. L'objectif poursuivi par la HAS est d'agir sur les pratiques professionnelles des prescripteurs (médecins généralistes en particulier) : promotion du bon usage et lutte contre le mésusage.

3. Calendrier prévisionnel des productions

- Date de passage en Commission : à définir.
- Date de validation du Collège : 31/03/2021

