



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 mars 2009

EUPANTOL 20 mg, comprimé gastrorésistant

B/14, (CIP 359 734-6)

B/28, (CIP 355 853-0)

B/50, (CIP 562 463-3)

Laboratoire NYCOMED

pantoprazole sodique

Liste II

Date de l'AMM : 25/01/1999

Date du rectificatif d'AMM : 23/01/2008 (extension pédiatrique)

Motif de la demande : *Inscription sécurité sociale et collectivités dans les indications suivantes chez l'enfant de 12 ans et plus:*

« -Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) et des symptômes associés (pyrosis, régurgitations acides, douleurs à la déglutition), cicatrisation des œsophagites légères,
-Traitement d'entretien et prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-œsophagien. »

Sécurité Sociale et Collectivités

B/14, (CIP 359 734-6)

B/28, (CIP 355 853-0)

Collectivités

B/50, (CIP 562 463-3)

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Pantoprazole

1.2. Indications thérapeutiques

« -Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) et des symptômes associés (pyrosis, régurgitations acides, douleurs à la déglutition), cicatrisation des œsophagites légères,

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

1.3. Posologie

« Adultes et enfants de 12 ans et plus

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien, cicatrisation des œsophagites légères.

La dose recommandée est de 1 comprimé gastro-résistant d'EUPANTOL 20 mg par jour. La disparition des symptômes est généralement obtenue en 2 à 4 semaines et une durée de traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation des lésions d'œsophagite associée. Si cette durée n'est pas suffisante, la cicatrisation sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires.

Après disparition des symptômes, la prise à la demande d'EUPANTOL 20 mg une fois par jour, en fonction des besoins, peut prévenir la récurrence symptomatique. Si le contrôle des symptômes par le traitement à la demande n'est pas satisfaisant, la reprise d'un traitement continu peut être envisagée.

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

La dose recommandée est de 1 comprimé gastro-résistant d'EUPANTOL 20 mg par jour, avec une augmentation à 40 mg de pantoprazole par jour en cas de récurrence. EUPANTOL 40 mg peut être utilisé dans ce cas.

Après cicatrisation, la dose sera ramenée à 20 mg par jour [...].

Note : chez l'insuffisant hépatique sévère, ne pas dépasser 20 mg par jour.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé ou chez l'insuffisant rénal.

Enfants de moins de 12 ans

Les données disponibles étant limitées dans cette tranche d'âge, EUPANTOL 20 mg ne doit pas être administré à l'enfant de moins de 12 ans. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

A : Voies digestives et métabolisme
A02 : Médicaments pour les troubles de l'acidité
A02B : Médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien
A02BC : Inhibiteurs de la pompe à protons

A02BC02 : Pantoprazole

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autres IPP ayant une AMM chez l'enfant de 12 ans et plus :

- ésoméprazole : INEXIUM 10 mg et 20 mg, cp gastro-résistant
- oméprazole : MOPRAL 10 mg et 20 mg, gélule et génériques
- pantoprazole : INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- TAGAMET 200 mg cp effervescent (Cimétidine) : œsophagite par RGO.
- Antiacides : traitement symptomatique RGO.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Efficacité

L'extension d'indication de ces spécialités, chez l'enfant de 12 ans et plus, repose sur des données de pharmacocinétique. Selon le RCP, après administration orale d'une dose unique de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) et de la C_{max} se sont révélées similaires à celles observées chez l'adulte. L'ASC et le volume de distribution ont été conformes aux données observées chez l'adulte.

Une étude randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité de 2 doses de pantoprazole (20 mg ou 40 mg) sur l'amélioration des symptômes et la tolérance à 8 semaines, chez des enfants âgés de 12 à 16 ans ayant un RGO symptomatique.

Le critère principal d'évaluation a été :

- la variation du score composite de symptômes CSS (*composite symptom score*) entre sa valeur à l'inclusion et sa valeur à la dernière évaluation, à la 8^{ème} semaine de traitement.

Les critères secondaires de jugement ont été :

- Pour chacun des 8 symptômes (douleur abdominale, pyrosis, difficulté de déglutition, nausée, vomissement, régurgitation, éructation, douleur postprandiale) le score individuel de symptôme (ISS, *individual symptom score*) a été calculé. L'ISS correspond au produit de la fréquence de survenue du symptôme par sa sévérité.
- Le score CSS, somme des 8 scores individuels de symptômes.
- La tolérance, évaluée grâce aux notifications d'événements indésirables, et à l'aide des données d'examens cliniques de suivi et des dosages biologiques : ionogramme sanguin, protéines totales, albuminémie, uricémie, bilans lipidique et hépatique et analyse d'urines (protéinurie, glycosurie, pH urinaire).

Au total, 136 patients ont été randomisés dans l'étude, 68 dans chaque groupe de traitement.

L'âge moyen des patients a été de 14 ans dans les deux groupes. Le sexe ratio a été de 0,41 et le poids moyen des enfants de 61 ± 18 kg.

Dans la population en ITT, le score composite CSS à la visite d'inclusion était en moyenne de 178 chez les patients traités par pantoprazole à la dose de 20 mg et de 174 chez ceux traités par la dose de 40mg. La variation du score CSS entre l'inclusion et la 8^{ème} semaine est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats du score CSS (*composite symptom score*)

Score CSS	Pantoprazole 20mg n=68	Pantoprazole 40mg n=68
A l'inclusion		
Moyenne ± écart type	177,7±172,31	174,1±332,20
Min-max	12-973	2-2037
Semaine 8		
N (en ITT)	67	63
Moyenne ± écart type	67,2±108,02	58,2±119,30
Min-max	0-600	0-854
Différence		
Moyenne ± écart type ^a	-103,03±11,300	-110,91±11,664
p/score à l'inclusion	<0,001	<0,001

Le nombre de patients décrivant un symptôme donné a diminué entre l'inclusion et la 8^{ème} semaine dans les deux groupes de traitement. Les symptômes les plus fréquents ont été la douleur abdominale, les éructations, décrits par environ 80% des patients. A la 8^{ème} semaine ces symptômes n'étaient plus décrits que par environ 50% des patients. Les difficultés de déglutition ont été le symptôme le plus amélioré : présentes chez 35% des patients à l'inclusion elles ne le sont plus que chez 11% à la 8^{ème} semaine.

Au total, cette étude n'a pas été conçue pour apprécier l'efficacité de pantoprazole dans le RGO chez l'enfant par comparaison soit à un placebo, soit à un comparateur mais pour définir la dose et c'est celle de 20 mg qui a été retenue par l'AMM.

3.2 Tolérance

Au total, 112 patients (82,4%) ont eu au moins un événement indésirable et leur fréquence de survenue a été comparable dans les 2 groupes. Le plus fréquent des événements indésirables a été la céphalée, chez 35 % des patients (N=47). La majorité des événements indésirables a été d'intensité légère à modérée, et non imputable au pantoprazole. Un seul événement indésirable grave a été enregistré (cholécystectomie, non imputable au traitement).

Aucun décès n'est survenu pendant l'étude. Trois patients traités à la dose de 40 mg ont interrompu l'essai prématurément en raison de céphalée, et un autre pour réponse au traitement insuffisante. Une élévation de l'uricémie a été observée dans les 2 groupes chez 15 patients.

3.3 Conclusion

L'AMM pour l'extension d'indication à l'enfant de 12 ans et plus a été obtenue à partir de données de pharmacocinétique et de tolérance. Ces dernières ne permettent pas de quantifier l'apport thérapeutique d'EUPANTOL dans ces situations cliniques par rapport aux traitements de référence.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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, endobranchyœophage, plus rarement hémorragie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Comme chez l'adulte, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention dans le traitement symptomatique du RGO, de première intention dans le traitement de l'œsophagite.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement du RGO symptomatique et des œsophagites par RGO, EUPANTOL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le RGO, qui est un phénomène physiologique chez le nourrisson, est fréquent dans l'enfance et tend à diminuer avec l'âge. Il faut le distinguer du reflux acide pathologique, c'est-à-dire avec des complications et un retentissement sur la qualité de vie.

Le reflux physiologique ou le RGO modéré, en particulier chez l'enfant est habituellement sensible aux mesures hygiéno-diététiques.

Lorsque ces mesures sont insuffisantes une prise en charge pharmacologique est envisagée.

Chez l'enfant, la stratégie thérapeutique est identique à celle de l'adulte¹.

Si les symptômes sont typiques et espacés (< 1 fois par semaine), il est recommandé d'utiliser ponctuellement et indifféremment un traitement d'action rapide :

- soit un antiacide,
- soit un alginat,
- soit un anti-H₂

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 à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose) habituellement pendant 4 semaines. En cas d'inefficacité, une endoscopie digestive haute doit être réalisée².

En cas d'œsophagite, l'objectif du traitement est symptomatique. Les IPP sont recommandés en première intention².

¹ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les antisécrétoires gastriques chez l'enfant. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis: AFSSAPS, 2008.

² Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis: AFSSAPS; 2007.

4.4. Population cible

Les données épidémiologiques sur le RGO doivent être prises avec précaution car les estimations reposent sur la présence d'un ou deux signes évocateurs de RGO : pyrosis et/ou régurgitation. La prévalence du RGO dans la population occidentale, définie comme la présence de pyrosis, dépend du seuil de fréquence retenu des épisodes³. Il n'existe pas de données épidémiologiques sur le RGO de l'enfant.

Une enquête en population générale en France, indique que 7,8 % des sujets présentent un RGO (défini par l'existence d'un pyrosis et/ou de régurgitations acides) au moins une fois par semaine⁴.

Des enquêtes réalisées aux Etats-Unis et en Australie en pédiatrie montrent une prévalence des symptômes de RGO comprise entre 1,4 % et 12,6 %, selon les tranches d'âges considérées^{5,6}.

La prescription d'IPP est recommandée si les symptômes sont fréquents et rapprochés⁷. Le seuil de fréquence des symptômes n'est cependant pas défini.

Si l'on applique cette fourchette de prévalence à la population de 12 à 15 ans (environ 4 millions, selon INSEE 2009), on obtient une population cible entre 56 000 et 500 000.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/14, B/28) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/14, B/28, B/50) dans l'extension des indications aux enfants de plus de 12 ans et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement

Boîte de 28 : la Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

³ Société nationale française de gastro-entérologie, Société royale Belge de gastro-entérologie, Vlaamse Vereniging Voor Gastroenterologie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Reflux gastro-oesophagien de l'adulte : diagnostic et traitement. Conférence de consensus. Paris: ANAES; 1999.

⁴ Bretagne JF, Richard-Molard B, Honnorat C, Caekaert A, Barthelemy P. [Gastroesophageal reflux in the French general population: national survey of 8000 adults]. Presse Med 2006; 35:23-31.

⁵ Martin J, Pratt N, Kennedy JD, Ryan P, Ruffin R, Miles H, Marley J. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. Pediatrics 2002 ; 109 : 1061-67

⁶ Nelson SP, Chen EH, Syniar GM and Christoffel KK, for the Pediatric Practice research Group. Prevalence of Symptoms of Gastroesophageal Reflux During Childhood. Arch Pediatr Adolesc Med 2000 ; 154:150-154

⁷ Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. Digestion 1992;51(Suppl 1):24-9.