

Avis sur le remboursement des inhibiteurs de la pompe à protons

Mars 2013

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Le présent avis a été adopté par le Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 22 janvier 2013. Il a été adopté par le conseil d'administration de l'INESSS le 31 janvier 2013 lors d'une rencontre spéciale.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Cédric Jehanno, B. Sc., MBA

Nicole Déry, B. Pharm., M. Sc.

Julien Baril, M. A. Économie

Lucy Boothroyd, Ph. D

Marie-Ève Brouard, M. Sc.

Carole Chamberland, B. Pharm., MBA

Michel Rossignol, M. D., M. Sc.

Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Direction scientifique

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Recherche d'information scientifique

Caroline Dion

Lysane St-Amour

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Coordination

Véronique Baril

Révision linguistique

Kim Tardif

Mise en page

Magali Bérubé

Vérification bibliographique

Denis Santerre

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2013

Bibliothèque et Archives Canada, 2013

ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé)

ISBN 978-2-550-67303-3 (imprimé)

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-67304-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2013

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis sur le remboursement des inhibiteurs de la pompe à proton. Avis rédigé par Cédric Jehanno, Nicole Déry, Julien Baril, Lucy Boothroyd, Marie-Ève Brouard, Carole Chamberland, Michel Rossignol et Éric Tremblay. ETMIS 2013; 9(2): 1-63.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecture externe

La lecture externe est un des mécanismes importants utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r Jean Cusson, interniste et pharmacologue clinicien

D^r Charles Ménard, gastroentérologue

D^{re} Josée Parent, gastroentérologue

Déclaration d'intérêts

D^r Gilles Boire a déclaré avoir obtenu, au cours des deux dernières années, un financement pour un voyage ainsi qu'un versement d'honoraires de la part d'Amgen pour une communication orale, un financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche de la part de Pfizer, Hoffmann-La Roche, Bristol-Myers-Squibb, Celgene et TcLand ainsi qu'une contribution sans restrictions pour le financement d'une infirmière-clinicienne intégrée au sein du service de rhumatologie du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke par Abbott, Amgen, Bristol-Myers-Squibb, Hoffmann-La Roche, Eli Lilly, Novartis, UCB et Janssen. Il déclare également avoir reçu, au cours des cinq dernières années, une rémunération à titre de consultant ou d'expert de la part de Bristol-Myers-Squibb, Abbott, Pfizer, Hoffmann-La Roche, UCB, Shering, Amgen et Wyeth.

M. Stéphane Côté a déclaré avoir reçu, au cours des deux dernières années, des frais de consultation ou d'honoraires de Pfizer.

D^r Jean Cusson a déclaré avoir reçu, au cours des cinq dernières années, un financement ou un versement d'honoraires à titre de subvention de recherche par GSK et Piramal.

D^r Charles Ménard a déclaré avoir reçu, au cours des deux dernières années, des versements d'honoraires de la part d'Astra Zeneca pour des communications orales.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées dans ce dossier.

COMITÉ SCIENTIFIQUE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION

Président

D^r Stéphane P. Ahern

- Interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, et professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Membres

D^r Mathieu Bernier

- Cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

D^r Michel Cauchon

- Médecin de famille, Unité de médecine familiale Maizerets, CSSS de Québec-Nord
- Professeur agrégé, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

M. Martin Darveau

- Pharmacien, Hôtel-Dieu de Lévis

M^{me} Marie-France Dubois

- Professeure, Département des sciences de la santé communautaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M. Bernard Keating

- Professeur titulaire, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval
- Professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval

M. Jean Lachaine

- Pharmacien, pharmacoeconomiste, professeur agrégé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

D^r Richard G. Lalonde

- Interniste-infectiologue, Service des maladies infectieuses, Centre de santé McGill
- Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Morin

- Gériatre, Hôpital de l'Enfant-Jésus

M. Marc Parent

- Pharmacien, CHUQ – Hôpital St-François d'Assise

M^{me} Suzanne Philips-Nootens

- Professeure, Faculté de droit, Université de Sherbrooke

D^{re} Danielle Pilon

- Spécialiste en médecine interne et en pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
- Professeure agrégée, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke

M. Stéphane Roux

- Pharmacien, gestionnaire de l'Unité d'évaluation et d'information des médicaments, Département de pharmacie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Jean-Pierre Tétrault

- Professeur associé (anesthésiologie), Université de Sherbrooke

Membres citoyens

M. Pierre C. Dessureault

- Professeur, École d'ingénierie, Université du Québec à Trois-Rivières

M^{me} Marie-Andrée Gosselin

- Superviseure de stage, Faculté d'éducation, Université de Sherbrooke
- Consultante en éducation

Membre observateur MSSS

M. Alain Albert

- Représentant, Régie de l'assurance maladie du Québec

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Maurice Charlebois

- Administrateur de sociétés

Membres

M^{me} Gertrude Bourdon

- Directrice générale, Centre hospitalier universitaire de Québec

D^r James Brophy

- Cardiologue, Centre universitaire de santé de McGill, et professeur d'épidémiologie, Université McGill

M^{me} Sylvie Dupras

- Directrice générale, Centre de réadaptation en déficience intellectuelle et en troubles envahissants du développement de la Mauricie et du Centre-du-Québec – Institut universitaire (CRDITED MCQ – IU)

D^r Pierre Jacob Durand

- Médecin gériatre et spécialiste en santé communautaire, Université Laval, et professeur titulaire au département de médecine sociale et préventive

D^r Juan Roberto Iglesias

- Président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M. Carl Lacharité

- Professeur - Département de psychologie, Université du Québec à Trois-Rivières

M^{me} Patricia Lefebvre

- Pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

M^{me} Louise Nadeau

- Professeure titulaire - Département de psychologie, Université de Montréal

M^{me} Angèle St-Jacques

- Infirmière, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

D^{re} Maryse Turcotte

- Directrice adjointe par intérim des services professionnels (CSSSAD-CHAU de Lévis)

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE	i
EN BREF	ii
RÉSUMÉ	iv
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	ix
GLOSSAIRE	x
INTRODUCTION	1
1 ASPECTS CLINIQUES	3
1.1 Les inhibiteurs de la pompe à protons et leurs indications officielles	3
1.2 L'efficacité comparative	4
1.2.1 Travaux de l'Agence canadienne d'évaluation des médicaments et des technologies de la santé	4
1.2.2 Travaux du Conseil du médicament en 2009	6
1.2.3 Travaux de l'INESSS en 2012-2013	6
1.3 Le dexlansoprazole (Dexilant ^{MC})	7
1.3.1 Efficacité du dexlansoprazole	8
1.4 Les clientèles particulières	9
1.4.1 Monographies canadiennes	9
1.4.2 Pédiatrie	9
1.4.3 Grossesse	10
1.4.4 Allaitement	11
1.5 Les interactions médicamenteuses	12
1.6 Le mode d'administration	13
1.7 Contextualisation des données probantes à la pratique clinique québécoise	15
1.8 Sommaire des aspects cliniques	16
2 STATUT DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS DANS LES PROVINCES CANADIENNES	29
3 ASPECTS ÉCONOMIQUES ET PHARMACOÉCONOMIQUES	19
4 MODE D'OPÉRATIONNALISATION	20
4.1 Application d'une mesure de prix à certaines dénominations communes d'inhibiteurs de la pompe à protons	20
4.2 Transfert de certaines dénominations communes à la section des médicaments d'exception	21
5 ANALYSES D'IMPACT BUDGÉTAIRE DES SCÉNARIOS DE REMBOURSEMENT	22
6 SCÉNARIOS DE REMBOURSEMENT ÉTUDIÉS	25

6.1	Remboursement au prix des versions génériques des quatre inhibiteurs de la pompe à protons les plus coût-efficaces.....	25
6.2	Remboursement au prix des versions génériques des trois inhibiteurs de la pompe à protons les plus coût-efficaces.....	26
6.3	Remboursement au prix des versions génériques des deux inhibiteurs de la pompe à protons les plus coût-efficaces.....	27
6.4	Remboursement au prix des versions générique de l'inhibiteur de la pompe à protons le plus coût-efficace	27
7	CONSÉQUENCES SUR LA POPULATION ET SUR LE SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES	29
7.1	Conséquences sur les patients.....	29
7.2	Conséquences sur les pharmaciens	31
7.3	Conséquences sur les médecins.....	31
7.4	Conséquences sur le système de santé.....	32
8	DISCUSSION.....	34
9	RECOMMANDATIONS.....	39
ANNEXE A	Indications des inhibiteurs de la pompe à protons approuvées par Santé Canada.....	41
ANNEXE B	Stratégie de recherche d'information scientifique	42
ANNEXE C	Recommandations des monographies canadiennes de chaque inhibiteur de la pompe à protons concernant certaines populations particulières.....	44
ANNEXE D	Recommandations concernant l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez la femme enceinte	45
ANNEXE E	Recommandations concernant l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez la femme qui allaite	47
ANNEXE F	Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons : importance clinique, gravité potentielle et niveau de preuve	49
ANNEXE G	Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons : évaluation des risques.....	52
ANNEXE H	Modalités d'administration des inhibiteurs de la pompe à protons innovateurs.....	55
ANNEXE I	Cliniciens présents lors de la réunion du groupe d'experts tenue le 9 janvier 2013	56
	RÉFÉRENCES	57

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Doses faible, modérée et élevée d’inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) selon les travaux de l’ACMTS.....	5
Tableau 2	Doses habituelle d’inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) selon les principes d’usage optimal des IPP	6
Tableau 3	Statut de remboursement des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans le système public des provinces canadiennes	17
Tableau 4	Comparaison du coût des inhibiteurs de la pompe à protons	19
Tableau 5	Économies annuelles liées au remboursement au prix des versions génériques des quatre inhibiteurs de la pompe à protons les plus coût-efficaces	25
Tableau 6	Économies annuelles liées au remboursement au prix des versions génériques des trois inhibiteurs de la pompe à protons les plus coût-efficaces.....	26
Tableau 7	Économies annuelles liées au remboursement au prix des versions génériques des deux inhibiteurs de la pompe à protons les plus coût-efficaces.....	27
Tableau 8	Économies annuelles liées au remboursement au prix de la version générique de l’inhibiteur de la pompe à protons le plus coût-efficace	28
Tableau 9	Nombre d’assurés touchés selon les scénarios de remboursement des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	30
Tableau 10	Nombre de pharmacies dispensatrices d’inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) touchées selon les scénarios de remboursement.....	31
Tableau 11	Nombre de médecins prescripteurs d’inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) touchés selon les scénarios de remboursement	32
Tableau 12	Analyse comparative des avantages et inconvénients des deux modes d’opérationnalisation.....	35
Tableau 13	Analyse comparative des avantages et inconvénients des scénarios de remboursement.....	36

PRÉFACE

Depuis 2001, on a pu prendre connaissance de plusieurs rapports qui ont été publiés au Québec sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans le régime général d'assurance médicaments (RGAM) et proposant des moyens pour favoriser un usage optimal des IPP. Comme ailleurs au Canada, le RGAM veut en effet répondre aux besoins des patients tout en prenant des mesures pour tenter de freiner la croissance des coûts associés aux médicaments. Une entente de partenariat entre le Gouvernement du Québec et les fabricants des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), avait d'ailleurs été signée en juin 2002, afin de mettre en place un plan d'action pour favoriser et promouvoir un usage optimal des IPP au Québec. Pendant près de dix ans, des mesures d'optimisation ont été proposées dans cette perspective. Toutefois, les dépenses du Régime public d'assurance médicaments (RPAM) au Québec pour les IPP se sont élevées à 197 millions de dollars en 2011, représentant environ 7 % des dépenses totales du RPAM. En 2003 les dépenses pour cette classe de médicaments s'étaient élevées à 170 millions de dollars.

C'est dans ce contexte que le ministre de la Santé et des Services sociaux, a demandé à l'INESSS un avis sur de nouvelles modalités de remboursement des IPP. Cet avis a été préparé à partir d'une revue ciblée de la documentation scientifique concernant cette classe de médicaments, d'une analyse économique et pharmacoéconomique, d'une analyse d'impact budgétaire de différents scénarios de remboursement ainsi qu'une analyse des conséquences de tels changements sur la santé de la population et sur le système de santé, en tenant compte de l'ensemble des critères d'évaluation prévus à la loi. Basé sur toutes ces considérations, l'avis de l'INESSS propose deux scénarios. L'INESSS souligne également l'importance de tout mettre en œuvre pour favoriser une transition harmonieuse vers ces nouvelles modalités de remboursement, comme par exemple d'étaler sur 6 mois leur implantation.

Juan Roberto Iglesias, M.D., M. Sc.
président-directeur général

EN BREF

Pour donner suite à la demande du ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec, l'INESSS a entrepris des travaux. Les données analysées et les consultations effectuées auprès d'experts québécois soutiennent que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont d'efficacité thérapeutique similaire dans le traitement des diverses affections pour lesquelles ils sont actuellement utilisés. Les différences ponctuelles repérées entre des IPP sont jugées d'une signification clinique discutable par plusieurs agences ayant revu les données sur ces médicaments. Ainsi, l'INESSS juge que les IPP sont d'efficacité thérapeutique équivalente.

Par contre, l'INESSS reconnaît que des variations interindividuelles dans la réponse au traitement avec l'un ou l'autre produit peuvent survenir. Ainsi, les données cliniques concernant l'usage des IPP chez les enfants et les femmes enceintes ou qui allaitent ne semblent pas fournir une preuve de même niveau pour chacun des IPP. Enfin, pour tous les IPP, il est recommandé d'avaler le comprimé ou la capsule en entier, sans croquer ni mâcher le produit. Conséquemment, leur administration peut être difficile, notamment chez les jeunes enfants, les personnes atteintes de dysphagie grave ou celles qui sont porteuses d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale.

Considérant les éléments précédents, les scénarios recommandés par l'INESSS sont ceux visant le remboursement de trois ou quatre dénominations communes d'IPP. Ces scénarios réduisent au minimum les répercussions sur les patients et les professionnels de la santé, bien que nombre d'entre eux demeurent touchés. À cet effet, un délai d'application de la décision d'au moins six mois doit être prévu pour permettre une transition harmonieuse. Les principales différences entre ces scénarios se situent d'une part sur le plan des économies générées et d'autre part, sur le plan du nombre d'assurés et de professionnels touchés. Ainsi, le scénario favorisant trois dénominations communes plutôt que quatre permet de réaliser environ 3 M\$ d'économies supplémentaires, mais touchera en contrepartie 55 000 assurés additionnels.

Le mode d'opérationnalisation recommandé est l'instauration d'un montant maximum, opéré par l'application d'un prix maximal payable (PMP), et ce, compte tenu que son opérationnalisation est simple, peu coûteuse et rapide. Le mode d'opérationnalisation par un transfert de dénominations communes d'IPP à la section des médicaments d'exception ne devrait pas être favorisé, et ce, compte tenu des enjeux administratifs et financiers ainsi que des défis importants liés à sa mise en place. Notons toutefois que dans le cas de l'instauration d'un montant maximum, les prestataires d'une assistance financière de dernier recours (PAFDR), les enfants, les adultes de 18 ans à 25 ans aux études qui habitent chez leurs parents ainsi que les personnes âgées de 65 ans ou plus recevant au moins 94 % du supplément de revenu garanti sont exemptés de toute contribution monétaire additionnelle. Cependant, ce même mode d'opérationnalisation ne permet pas d'exempter de paiement additionnel, même exceptionnellement, d'autres assurés utilisant des IPP dont le prix de vente garanti (PVG) est supérieur au seuil établi pour des cas, des conditions ou des circonstances particulières. Ainsi, les personnes atteintes de dysphagie grave et les adultes porteurs d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale ne pourraient recevoir le plein remboursement d'un IPP qui est recommandé pour ce type d'administration. L'INESSS, à la lumière des critères prévus à la loi, considère qu'une modalité particulière devrait être développée pour permettre ce type d'exception, et assurer ainsi un accès équitable et raisonnable.

Les économies annuelles globales possibles sont de l'ordre de 78 M\$ à 93 M\$ respectivement pour les scénarios à trois et à quatre IPP, opérationnalisés par application d'un PMP sur les IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi. Ces économies incluent celles liées à l'abolition de la règle de 15 ans (18 M\$) et celles réalisées par les patients (12 M\$ à 14 M\$), mais ne prennent pas en compte les diverses possibilités d'exemption. En prenant en compte tous ces facteurs, les économies nettes pour le régime public d'assurance médicaments (RPAM) seraient respectivement de 32 M\$ à 44 M\$ sur une base annuelle et de façon récurrente.

Il apparaît nécessaire d'instaurer ces mesures de remboursement avec un délai d'application d'au moins six mois afin de favoriser une transition harmonieuse. Cela permettra le développement et le déploiement d'un plan de communication en soutien aux assurés et aux professionnels de la santé ainsi que le développement des ordonnances collectives facilitant l'implantation du scénario choisi. Enfin, ce délai d'application permettra d'évaluer, en collaboration avec le MSSS et la RAMQ, la meilleure modalité administrative pour assurer un remboursement des formes de Nexium^{MC} et Prevacid^{MC} FasTab chez les patients atteints de dysphagie grave ou étant porteurs d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale. L'INESSS croit également que des économies significatives pourraient également être générées par des actions favorisant un usage optimal des IPP, notamment au regard des durées de traitement prescrites.

RÉSUMÉ

Introduction

Depuis 2001, le gouvernement du Québec estime devoir prendre des mesures pour tenter de freiner la croissance des coûts associés à l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans le régime général d'assurance médicaments (RGAM) et de favoriser un usage optimal des IPP. Depuis la signature, en 2002, d'une entente de partenariat entre le gouvernement du Québec et les fabricants des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), des mesures d'optimisation ont été proposées dans le but de favoriser, de promouvoir et de tendre vers un usage optimal et coût-efficace des IPP au Québec. Dix ans plus tard, on peut toutefois se demander si les différentes stratégies déployées ont permis d'améliorer l'usage de ces médicaments et d'atténuer la pression financière sur le RGAM.

Aspects cliniques

Les IPP sont jugés d'efficacité similaire sur le plan thérapeutique dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique, du RGO négatif à l'endoscopie, de l'œsophagite par RGO, pour la cicatrisation des ulcères consécutifs à la prise d'AINS et la prévention de ces ulcères et enfin lors d'usage en thérapie pour l'éradication de l'infection par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). De plus, les différences ponctuelles repérées entre des IPP n'ont pas de traduction clinique significative, sauf dans quelques exceptions mentionnées plus loin. Enfin, il n'y a pas de données permettant de démontrer la supériorité d'un IPP par rapport à un autre dans l'ensemble des indications. Il importe cependant de rappeler que l'usage des IPP pour une pathologie digestive haute confirmée représenterait, au Québec en 2010, moins de 20 % des utilisateurs, alors que la majorité des études d'efficacité portent sur ces pathologies.

Par ailleurs, il n'y a pas de données d'efficacité et d'innocuité validées qui favorisent un IPP par rapport à un autre dans les populations particulières. Cependant, chez les enfants et les femmes enceintes ou qui allaitent, l'usage de certains IPP est mieux documenté que d'autres. Enfin, certaines populations requièrent l'usage d'une formulation particulière d'IPP, notamment, les jeunes enfants, les personnes avec une dysphagie grave et celles qui sont porteuses d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale.

Statut d'inscription des IPP dans les autres provinces

Le statut actuel de remboursement des IPP varie d'une province à l'autre. Le Québec est la seule province où tous les IPP disponibles sur le marché sont remboursés. Le dexlansoprazole n'est remboursé dans aucune autre province, alors que l'ésoméprazole est remboursé dans seulement quatre provinces. Par ailleurs, dans seulement deux provinces, l'Alberta et le Québec, les IPP sont couverts sans restriction. Sept provinces ont instauré un système dans lequel deux ou trois IPP sont privilégiés comparativement à d'autres. Le remboursement de ces derniers IPP est généralement autorisé après échec ou intolérance aux IPP privilégiés. Enfin, quelques provinces ont mis en place un système permettant le remboursement d'un IPP en dehors des critères ou du système établis.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût mensuel de traitement avec un IPP varie selon la dénomination commune choisie et selon la dose, soit de 5,02 \$ à 47,66 \$. Au Québec, depuis le 14 janvier 2013, à la suite de l'abolition de la règle de 15 ans, la méthode du prix le plus bas s'applique intégralement à toutes les classes de médicaments sur la *Liste de médicaments*, incluant les IPP.

Du point de vue pharmacoéconomique, en considérant une équivalence d'efficacité des IPP inscrits à la *Liste de médicaments*, une analyse de minimisation des coûts peut être réalisée entre les IPP. Dans la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux, elle est réalisée sur un horizon temporel d'un mois. Tenant compte du coût de la dose usuelle de chaque IPP, les produits les plus coût-efficaces sont, en ordre décroissant : le rabéprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, l'oméprazole, le dexlansoprazole et l'ésoméprazole. Notons toutefois que pour les enfants, les patients atteints de dysphagie grave ainsi que les patients porteurs d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale, une analyse de minimisation de coûts ne peut s'appliquer.

Mode d'opérationnalisation

Dans le contexte où les IPP sont des médicaments utilisés par un très grand nombre de personnes assurées par le RPAM, deux modes d'opérationnalisation ont émergé des réflexions : l'opérationnalisation par l'instauration d'un montant maximum par l'application d'un prix maximal payable (PMP) sur les IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi, et le transfert de certaines dénominations communes d'IPP à la section des médicaments d'exception. Notons que l'opérationnalisation par instauration d'un montant maximum ne permet pas d'exempter de paiement additionnel, même exceptionnellement, certains assurés utilisant des IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi pour des cas, des conditions ou des circonstances particulières. Par exemple, les adultes porteurs d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale ne pourraient recevoir le plein remboursement d'un IPP qui est recommandé pour ce type d'administration. Cependant ce mode d'opérationnalisation est privilégié pour sa plus grande souplesse dans la gestion de la mesure par la RAMQ et l'INESSS, son implantation rapide, son coût moindre ainsi que la prise en charge possible de certains cas d'exception pour les clientèles exemptées de contribution additionnelle en présence d'un PMP.

Analyses d'impact budgétaire des scénarios de remboursement

Les analyses d'impact budgétaire de chaque scénario ont été réalisées en considérant divers modes d'opérationnalisation et certaines hypothèses. Ces analyses sont calculées en tenant compte de l'abolition de la règle de 15 ans le 14 janvier 2013. Elles ont été réalisées à partir des quantités de comprimés des médicaments ciblés et sur la base historique de la plus récente période de 12 mois disponible selon les statistiques de facturation à la RAMQ (du 1^{er} octobre 2011 au 30 septembre 2012). La méthodologie utilisée comporte quatre étapes : une estimation des coûts annuels en médicaments pour l'ensemble des IPP en présumant que la facturation de ces médicaments resterait stable pour la prochaine période annuelle à venir, une prévision de ce que seraient ces coûts en médicaments si la mesure proposée était appliquée, le calcul des économies brutes résultant de la différence entre les montants précédemment établis ainsi que le calcul des économies véritables qui seraient imputées au budget médicament de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) pour le régime public d'assurance médicaments (RPAM), tenant compte de plusieurs postulats et du mode d'opérationnalisation.

Scénarios de remboursement étudiés

L'INESSS a procédé à l'analyse de plusieurs types de scénarios. Ceux qui ont retenus davantage l'attention concernent le remboursement privilégié de un, deux, trois ou quatre dénominations communes d'IPP en fonction de leur efficacité. Pour chacun des scénarios, les économies annuelles brutes, les économies liées à l'abolition de la règle de 15 ans, les économies pour le patient (franchise et coassurance) et les économies nettes ont été estimées. Indépendamment du mode d'opérationnalisation, les économies brutes varient respectivement de 78 M\$ à 90 M\$ pour le scénario favorisant quatre dénominations communes d'IPP à 112 M\$ pour le scénario favorisant seulement la plus coût-efficace; les économies pour les patients varient respectivement de 12 M\$ à 14 M\$ et de 17 M\$ à 18 M\$; les économies nettes sont respectivement de 32 M\$ à 41 M\$ et 57 M\$.

Conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé

Afin de bien cerner et apprécier les répercussions d'un changement des modalités de remboursement des IPP pour la population et pour le système de santé, les fédérations, les associations et les ordres concernés ont été rencontrés. De plus, des rencontres avec divers représentants des fabricants d'IPP ont eu lieu.

Après une recension ciblée des écrits scientifiques et une consultation d'experts, l'INESSS conclut qu'il n'y a pas de différence cliniquement importante entre les IPP à dose habituelle pour le traitement de plusieurs affections, un changement d'IPP ne devrait pas avoir de conséquence néfaste sur la santé des personnes, hormis pour les patients ayant été mentionnés précédemment. La réponse individuelle peut toutefois varier d'un produit à l'autre et entraîner des fluctuations de la réponse au traitement lors du transfert à une autre dénomination commune. Les répercussions sur la population seront surtout liées au montant additionnel à payer ou au changement de dénomination commune. L'impact sera toutefois significatif considérant le grand nombre d'assurés qui pourraient vouloir changer de dénomination commune d'IPP pour ne pas encourir de coûts additionnels. Les pharmaciens, presque exclusivement ceux du milieu communautaire, se retrouveront en première ligne pour assurer la mise en application du scénario retenu, quel qu'il soit. Ils interviendront auprès de l'ensemble des assurés touchés. Les médecins seront aussi affectés par la mesure retenue. Ils seront interpellés par les pharmaciens pour discuter de cas particuliers ou répondre à diverses questions de leurs patients.

Les fédérations, les associations professionnelles et les ordres se sont dits d'accord avec la démarche effectuée pour contenir les coûts élevés reliés au remboursement des IPP. Tous reconnaissent que le fardeau de l'implantation de ces changements reposera principalement sur les pharmaciens du milieu communautaire. L'ordonnance collective pourrait être un outil privilégié pour aider à gérer ce changement, mais les difficultés de son opérationnalisation ne doivent pas être sous-estimées.

Discussion

Parmi les avantages d'un mode d'opérationnalisation par instauration d'un montant maximum, on retient : sa plus grande souplesse dans la gestion de la mesure par la RAMQ et l'INESSS, son implantation rapide puisque le PMP est une mesure déjà opérante à la Liste et simple à mettre en œuvre, son coût moindre puisqu'il ne nécessite pas une réorganisation de l'offre de service de la RAMQ et enfin parce qu'il permet la prise en charge de certains cas d'exception pour les

clientèles exemptées de contribution additionnelle en présence d'un PMP. Cependant, il ne permet pas d'accorder exceptionnellement un remboursement complet d'un IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi pour des cas, des conditions ou des circonstances particulières ce que permettrait le mode d'opérationnalisation par le médicament d'exception.

Des quatre scénarios étudiés, il apparaît que les scénarios de remboursement à moins de trois dénominations communes soient les plus difficiles à mettre en place. Concernant le scénario où seul le rabéprazole serait favorisé, cette dénomination commune ne faisant pas partie des IPP recommandés pour usage chez certaines populations particulières, il nécessiterait un système de gestion des cas particuliers. Par ailleurs, son implantation entraînerait des répercussions sur la quasi-totalité des utilisateurs d'IPP, puisque cette dénomination commune ne représente que 3 % des ordonnances d'IPP actuellement. Quant au scénario de remboursement à deux IPP, il présente peu d'avantages en comparaison avec celui à trois IPP. Pour des économies relativement similaires, le scénario à trois IPP touche 340 000 patients de moins et permet de favoriser une dénomination commune bien documentée pour le traitement des femmes enceintes ou qui allaitent.

Recommandations

Les recommandations de l'INESSS s'appuient principalement sur les éléments suivants :

1. L'utilisation efficace des ressources en soins de santé constitue une préoccupation importante de l'INESSS.
2. Les dépenses liées à la classe des IPP représentent près de 7 % des dépenses du RPAM (197 millions de dollars), dont près de 64 % sont attribués aux médicaments novateurs.
3. Les médicaments de la classe des IPP présentent une efficacité thérapeutique similaire.
4. L'équivalence thérapeutique des IPP ayant été reconnue par l'INESSS, une approche de minimisation des coûts est à privilégier du point de vue pharmacoéconomique. De nouvelles modalités de remboursement fondées sur ce principe assureraient l'usage de médicaments jugés plus coût-efficaces, assurant ainsi une utilisation plus efficiente des deniers publics.
5. De nouveaux modes de remboursement, fondés sur une approche de minimisation des coûts, pourraient réduire les dépenses en santé de 16 à 57 millions de dollars sur une base annuelle et de façon récurrente, selon le scénario retenu par le ministre.
6. L'INESSS reconnaît cependant, du point de vue clinique, des différences interindividuelles pour l'obtention d'une réponse clinique jugée adéquate ou, dans certaines circonstances cliniques particulières (notamment dans le cas des interactions médicamenteuses, des femmes enceintes et des enfants), la nécessité de privilégier un IPP par rapport à un autre; supportant des scénarios à plusieurs IPP remboursés dans le RPAM.
7. L'instauration d'un montant maximum, opéré par l'application d'un PMP, est la mesure d'opérationnalisation recommandée pour des considérations d'efficacité systémique et pour permettre aux patients qui le désirent de poursuivre leur thérapie actuelle à condition qu'ils assument le coût excédentaire d'acquisition comparativement au montant maximal payable remboursé par le RGAM.
8. Le scénario visant le remboursement de deux dénominations communes d'IPP ne devrait pas être favorisé compte tenu des faibles économies qu'il génère comparativement aux autres scénarios en contrepartie du nombre beaucoup plus grand d'assurés et de professionnels de la santé pour lesquels il entraîne des répercussions.

9. Les scénarios de remboursement de trois ou quatre dénominations communes réduisent au minimum les répercussions sur les patients et les professionnels de la santé, bien que nombre d'entre eux demeurent touchés. Les principales différences entre ces scénarios se situent d'une part au plan des économies générées et d'autre part, au plan du nombre d'assurés et de professionnels touchés. Le scénario favorisant trois dénominations communes permet de réaliser environ 3 M\$ d'économies supplémentaires, mais toucherait en contrepartie 55 000 assurés additionnels.
10. Pour un nombre limité de patients, dont il est difficile d'évaluer la prévalence au sein du RPAM, une valeur thérapeutique différentielle doit être reconnue aux formes de Nexium^{MC} et de Prevacid^{MC} FasTab, afin de permettre que le médicament soit aisément avalé ou qu'il soit administré par une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale, tel que stipulé dans les monographies de Santé Canada. Ces formes pharmaceutiques d'ésoméprazole et de lansoprazole doivent être considérées pour les patients présentant une dysphagie grave ou étant porteurs d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale ainsi que pour les clientèle pédiatriques.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre :

- De privilégier les scénarios de remboursement de trois ou quatre dénominations communes d'IPP selon un mode d'opérationnalisation impliquant l'instauration d'un montant maximum, opéré par l'application d'un PMP.
- D'instaurer cette mesure avec un délai d'application de la décision d'au moins six mois afin de :
 - Développer et déployer un plan de communication permettant de rejoindre les assurés et de soutenir les pharmaciens, les médecins et les autres professionnels de la santé touchés par ces changements.
 - Développer avec les différents groupes de professionnels interpellés des ordonnances collectives permettant de faciliter l'implantation du scénario choisi ou encore, permettre pour cette classe spécifique de médicaments la substitution thérapeutique par les pharmaciens dans le cadre de la loi 41, et ce, afin de favoriser la mise en place progressive de la mesure et d'éviter des visites médicales relatives à cette mesure.
 - Donner aux citoyens et aux professionnels de la santé le temps de bien comprendre cette nouvelle mesure et de faire un choix éclairé la concernant, et ce, avant son entrée en vigueur.
 - Effectuer des communications auprès des assureurs privés afin de les informer de la nouvelle mesure en vigueur concernant la classe des IPP.
- Pour les patients atteints de dysphagie grave ou étant porteurs d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale ayant besoin de recourir à des formes de Nexium^{MC} et de Prevacid^{MC} FasTab, évaluer, en collaboration avec le MSSS et la RAMQ, la meilleure modalité administrative pour assurer un remboursement de ces formes pour garantir un accès équitable et raisonnable à ces patients ayant un besoin de santé particulier.

Enfin, si l'application de mesures spécifiques de remboursement pour la classe des IPP est une avenue pour mieux encadrer le coût des médicaments de cette classe, l'INESSS entend assurer un suivi de l'implantation de cette mesure. L'INESSS croit également que des économies significatives peuvent être générées par des actions favorisant un usage optimal des IPP, notamment au regard des durées de traitement prescrites.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAS	Acide acétylsalicylique
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AGEQ	Association des gastro-entérologues du Québec
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
Anti-H ₂	Antagonistes des récepteurs de l'histamine H ₂
AQPP	Association québécoise des pharmaciens propriétaires
CDM	Conseil du médicament
CMQ	Collège des médecins du Québec
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte
FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
FMSQ	Fédération des médecins spécialistes du Québec
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
<i>H. Pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NLM	U.S. National Library of Medicine
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PMP	Prix maximal payable
PPB	Prix le plus bas
PVG	Prix de vente garanti
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RGAM	Régime général d'assurance médicaments
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RPAM	Régime public d'assurance médicaments

GLOSSAIRE

Indication de paiement

Indications thérapeutiques ou cas et circonstances des médicaments d'exception pour lesquels le coût est garanti par le régime général d'assurance médicaments; ces conditions peuvent varier selon qu'il s'agit de la couverture assumée par la Régie ou de la couverture d'une assurance collective ou d'un régime d'avantages sociaux. Ces indications sont précisées à l'annexe IX de la *Liste de médicaments*.

Liste de médicaments

Liste de médicaments publiée par la Régie de l'assurance maladie du Québec. Cette liste est dressée par règlement du ministre de la Santé et des Services sociaux sur la recommandation de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, aux fins du régime général d'assurance médicaments.

Méthode du prix le plus bas

Le prix payable est le prix le plus bas, soit celui du produit du fabricant qui a soumis le prix de vente garanti le moins cher. Lorsqu'il excède le prix le plus bas, le prix de vente garanti soumis par le fabricant est payable seulement dans les cas où, pour des raisons particulières, le prescripteur qui a rédigé l'ordonnance y a indiqué de sa main de ne pas substituer le médicament. Lorsque la personne refuse la substitution et exige de recevoir le produit prescrit qui est plus cher, le pharmacien peut percevoir auprès de cette personne la différence entre le prix du produit prescrit et le prix le plus bas qui est remboursé par la Régie.

Ne pas substituer

La mention « Ne pas substituer » trouve son origine dans la *Loi sur la pharmacie*, à l'article 21 qui s'énonce comme suit : « Un pharmacien doit exécuter une ordonnance selon sa teneur intégrale. Il peut toutefois, pourvu qu'il en avise le client et qu'il l'inscrive à son dossier, substituer au médicament prescrit un médicament dont la dénomination commune est la même, à moins d'indication contraire formulée par l'auteur de l'ordonnance lorsque la situation de la personne le requiert. » La mention « Ne pas substituer » est ainsi une interdiction de changement de marque de commerce pour une même dénomination commune.

Prix de vente garanti

Prix de vente garanti (PVG) par le fabricant pour chaque format du produit qu'il désire faire inscrire à la *Liste de médicaments*. Le nombre de formats est généralement limité à deux. Le prix soumis doit tenir compte des prix pour les quantités qui sont des multiples de ces deux formats. Il se peut que l'utilité thérapeutique de plus de deux formats soit établie dans le cas de certains médicaments, comme des antibiotiques en suspension orale, des solutions ophtalmiques, des crèmes ou des pommades topiques. Le fabricant peut alors soumettre un prix de vente garanti pour un maximum de quatre formats. Conformément à l'engagement qu'il a souscrit lors de sa reconnaissance, le fabricant s'engage à maintenir les prix de vente garantis pour la période de validité de la *Liste de médicaments*. Le prix de vente garanti peut être différent pour les ventes aux pharmaciens et aux grossistes. Il est à noter que c'est le prix de vente garanti aux pharmaciens qui est inscrit à la *Liste de médicaments* du RGAM.

Prix maximal payable

Le prix maximal payable (PMP) est une mesure d'exception visant à limiter à un montant maximal le remboursement effectué en vertu du régime public d'assurance médicaments. Dans le cas où un remboursement est assujéti à un PMP, une personne assurée au régime public doit alors, sauf exception, assumer l'écart entre le prix réclamé par le fabricant et le PMP, en plus d'assumer la contribution habituelle sur ce produit. Aussi, ce montant n'est pas comptabilisé dans le calcul de son plafond de contribution mensuelle. À noter que les prestataires d'une assistance financière de dernier recours (PAFDR), les enfants, les adultes de 18 ans à 25 ans qui sont aux études et qui habitent chez leurs parents ainsi que les personnes âgées de 65 ans ou plus recevant au moins 94 % du supplément de revenu garanti n'ont pas à assumer la contribution financière additionnelle. Ils sont exemptés de cette mesure.

Règle de 15 ans

La Règle de 15 ans assure aux fabricants de médicaments innovateurs le remboursement intégral pour une période de 15 ans à partir de l'inscription du produit à l'une des listes de médicaments, et ce, même s'il existe un équivalent générique à moindre coût.

Section des médicaments d'exception

Section de la *Liste de médicaments* qui comprend des médicaments dont le coût est couvert par le régime général d'assurance médicaments dans le cas ou pour les indications thérapeutiques que le ministre détermine par règlement; ces conditions peuvent varier selon qu'il s'agit de la couverture assumée par la Régie ou de la couverture d'une assurance collective ou d'un régime d'avantages sociaux.

Section régulière

Section de la *Liste de médicaments* qui comprend des médicaments dont le coût est couvert par le régime général d'assurance médicaments sans restriction.

INTRODUCTION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a été créé le 19 janvier 2011. Il a succédé au Conseil du médicament (ci-après appelé le Conseil) et à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). L'INESSS a pour mission de promouvoir l'excellence clinique et l'utilisation efficace des ressources dans le secteur de la santé et des services sociaux. Afin de réaliser sa mission, l'INESSS marie les perspectives des professionnels et des gestionnaires du réseau, ainsi que celles des patients et des bénéficiaires. Il rassemble les savoirs et les savoir-faire de multiples sources et il contribue à mobiliser les acteurs concernés pour l'amélioration des soins et des services à la population. Il agit dans un souci constant d'équité et d'éthique. Depuis 2001, le gouvernement du Québec estime devoir prendre des mesures pour tenter de freiner la croissance des coûts associés à l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans le régime général d'assurance médicaments (RGAM) et de favoriser un usage optimal des IPP.

En 2001, le ministre de la Santé et des Services sociaux suggérait le transfert de cette classe de médicaments à la section des médicaments d'exception. Cependant, face aux difficultés d'implantation de cette option et à l'opposition des fabricants et de certains acteurs du système de santé, cette avenue a été délaissée au profit de la signature d'ententes de partenariat. L'entente de partenariat entre le gouvernement du Québec et les fabricants des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), signée en juin 2002 et d'une durée de 24 mois, visait la mise en place d'un plan d'action pour favoriser, promouvoir et tendre vers un usage optimal et coût-efficace des IPP au Québec. Ces mesures d'optimisation étaient basées sur la diffusion et la promotion des critères d'usage optimal établis en vertu de la présente entente. Enfin, en 2009, le Conseil du médicament a procédé à l'élaboration des *Principes d'usage optimal IPP*. Ces principes ont été dictés par les critères du Conseil consultatif de pharmacologie et du Comité de revue d'utilisation des médicaments de 2002 ainsi que par des travaux réalisés en 2006-2007 par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Cette version des *Principes d'usage optimal IPP*, déposée sur le site Web du Conseil en mars 2010, constitue à la fois une mise à jour et une adaptation des critères d'usage optimal sous forme de principes destinés à servir de toile de fond au développement d'activités de formation appuyées sur les données probantes. Ces activités de formation ont pris la forme d'ateliers interactifs sur l'usage optimal des IPP, réalisés et diffusés par la fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ) auprès des médecins de famille, pharmaciens et infirmières praticiennes.

Les dépenses du régime public d'assurance médicaments (RPAM) au Québec pour les IPP se sont élevées à 197 M\$ en 2011 (contre 96,5 M\$ au privé), représentant environ 7 % des dépenses totales du RPAM. Le Québec est ainsi la province canadienne qui dépense le plus pour cette classe de médicaments. Toujours en 2011, pour 33 % des ordonnances d'IPP, des produits de fabricants innovateurs étaient fournis aux patients, ce qui représentait 64 % des coûts.

Ce contexte particulier est semblable à celui de 2001 ayant mené à la signature de l'entente de partenariat entre le gouvernement et les compagnies pharmaceutiques sur l'usage optimal des IPP. Nous pouvons donc nous interroger pour savoir si les différentes stratégies déployées depuis la signature de cette entente ont permis d'améliorer l'usage de ces médicaments et d'atténuer la pression financière sur le RGAM.

Or, en octobre 2012, le ministre de la Santé et des Services sociaux demandait à l'INESSS, dans une perspective d'optimisation des ressources, de lui faire une recommandation sur le remboursement préférentiel des versions génériques les moins chères des IPP. L'INESSS a donc procédé à l'évaluation de différents scénarios de remboursement des IPP inscrits aux listes de médicaments, excluant ainsi la formulation parentérale, considérant notamment les aspects cliniques et économiques ainsi que les conséquences pour les patients, les pharmaciens et les médecins dans l'analyse et la formulation des recommandations.

1 ASPECTS CLINIQUES

1.1 Les inhibiteurs de la pompe à protons et leurs indications officielles

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments qui inhibent de façon irréversible l'enzyme gastrique H^+ , K^+ -ATPase (la pompe à protons), catalyseur de l'échange des ions H^+ et K^+ . Cette inhibition permet de diminuer la sécrétion d'acide gastrique. Il s'agit de la classe de médicaments qui procure l'inhibition d'acide la plus importante. Plusieurs IPP sont accessibles au Canada. Le présent avis ne traitera que des IPP qui s'administrent par voie orale. Toutes les dénominations communes d'IPP ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, qui en a reconnu la valeur thérapeutique. Les IPP suivants sont inscrits sur la *Liste de médicaments* [RAMQ, 2012] :

- le dexlansoprazole (Dexilant^{MC}, Takeda);
- l'ésoméprazole (Nexium^{MC} et autres, AZC et autres);
- le lansoprazole (Prevacid^{MC} et autres, Abbott et autres);
- l'oméprazole (Losec^{MC} et autres, AZC et autres);
- le pantoprazole magnésien ou sodique (Tecta^{MC}, Pantoloc^{MC} et autres; Nycomed et autres);
- le rabéprazole (Pariet^{MC} et autres, Janssen Inc. et autres).

Les IPP sont utilisés pour le traitement d'affections où une réduction de la sécrétion d'acide gastrique est nécessaire, notamment dans les cas suivants :

- ulcère gastrique ou duodéal;
- œsophagite par reflux gastro-œsophagien (RGO);
- RGO symptomatique;
- dyspepsie;
- cicatrisation de l'ulcère consécutif à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
- prévention de l'ulcère consécutif à la prise d'AINS;
- états pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison;
- éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Les indications approuvées par Santé Canada diffèrent d'un IPP à l'autre (voir annexe A) [AstraZeneca Canada, 2012a; AstraZeneca Canada, 2012b; AstraZeneca Canada, 2012c; Janssen Inc., 2012; Nycomed Canada, 2012a; Nycomed Canada, 2012b; Takeda Canada, 2012; Takeda Pharmaceuticals America, 2012; Association des pharmaciens du Canada (APC), 2011]. Chaque fabricant choisit les indications qu'il veut obtenir pour son produit et conséquemment, soumet les données requises à Santé Canada pour l'évaluation de cette indication. Progressivement, au cours des années, s'ajoutent généralement des indications. Les principales différences observées concernant les indications approuvées pour les IPP sont les suivantes :

- le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal n'est pas approuvé pour Dexilant^{MC} et Nexium^{MC};
- le traitement et la prévention des ulcères gastroduodénaux associés aux AINS ne sont pas approuvés pour Dexilant^{MC}, Pariet^{MC} et Tecta^{MC};
- le traitement de la dyspepsie n'est approuvé que pour Losec^{MC};

- le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison n'est pas approuvé pour Dexilant^{MC}, Pantoloc^{MC} et Tecta^{MC};
- l'éradication de *H. pylori* n'est pas approuvée pour Dexilant^{MC}.

Certaines des différences observées quant aux indications des divers IPP peuvent s'expliquer. Par exemple, le produit Dexilant^{MC} étant sur le marché depuis 2010, seules quelques indications sont actuellement approuvées. Les données cliniques à l'appui d'autres indications ne sont pas encore accessibles.

Par ailleurs, on reconnaît maintenant les deux facteurs étiologiques principaux des ulcères gastriques et duodénaux, soit l'infection par *H. pylori* et l'usage des AINS. Une proportion d'environ 20 % à 40 % des ulcères gastroduodénaux seraient d'une autre étiologie, par exemple associés au syndrome de Zollinger-Ellison, à la maladie de Crohn ou à l'usage d'autres médicaments [Chow et Sung, 2009; Malfertheiner *et al.*, 2009]. Les indications de Santé Canada concernant le traitement des ulcères gastriques et duodénaux sont probablement des vestiges d'une époque où *H. pylori* particulièrement, était moins bien connu. Nexium^{MC}, apparu plus tard sur le marché, a été approuvé pour l'éradication de *H. pylori*, le traitement et la prévention des ulcères gastroduodénaux associés aux AINS ainsi que le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. Il ne l'est toutefois pas pour le traitement des ulcères gastriques, ni des ulcères duodénaux [AstraZeneca Canada, 2012c]. Bien que les ulcères peptiques non causés par *H. pylori*, ni par les AINS, soient mieux reconnus depuis une décennie, les études les concernant sont rares; les études concernant leur traitement par les IPP encore plus.

Enfin, la dyspepsie comprend un groupe hétérogène de symptômes, tels de la douleur ou de l'inconfort épigastrique, dont la cause sous-jacente peut être variée : ulcère peptique, RGO, gastrite, cancer gastrique... [ACMTS, 2007]. Bien que les critères de Rome III définissant la dyspepsie n'incluent pas le RGO, plusieurs définitions ont été utilisées dans les essais cliniques et souvent, elles n'ont pas fait une claire distinction entre dyspepsie et RGO [Talley et Vakil, 2005]. Cela rend l'interprétation des résultats d'essais difficile, mais soulève aussi des interrogations concernant les approbations obtenues par les autorités réglementaires.

En somme, des différences existent entre les indications officielles des IPP. Plusieurs de ces différences s'expliquent cependant assez bien et ne laissent pas croire à une efficacité différentielle des IPP selon l'indication de traitement.

1.2 L'efficacité comparative

Il est largement véhiculé que les IPP offrent une efficacité équivalente. Pour valider cet énoncé, l'INESSS s'appuie sur divers travaux ainsi que sur une recension de la documentation scientifique récente. L'INESSS a fait une revue ciblée de la documentation scientifique disponible sur le sujet.

1.2.1 Travaux de l'Agence canadienne d'évaluation des médicaments et des technologies de la santé

L'ACMTS a réalisé, en 2007, des travaux sur les IPP [ACMTS, 2007]. Ces travaux ont commencé par l'identification, la synthèse et l'évaluation des données probantes cliniques sous forme d'énoncés fondés sur les preuves. La recension de la documentation scientifique réalisée à l'occasion de ces travaux couvre une période allant jusqu'en janvier 2006. Plusieurs recommandations découlent de ces travaux, parmi elles, les suivantes soutiennent l'efficacité équivalente des IPP :

- Il n’y a pas de différence cliniquement importante entre les IPP à dose habituelle (ésoméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, oméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg et rabéprazole 20 mg) pour le traitement du RGO symptomatique, du RGO négatif à l’endoscopie et de l’œsophagite. La preuve sur laquelle cet énoncé repose comprend neuf revues systématiques, dont six ont été jugées de bonne qualité, et huit essais cliniques à répartition aléatoire, dont un jugé de bonne qualité.
- Tous les IPP ont une efficacité similaire lorsqu’utilisés en thérapie d’éradication de l’infection par H. pylori. La preuve sur laquelle cet énoncé repose comprend sept revues systématiques, dont cinq ont été jugées de bonne qualité, ainsi que trois essais cliniques à répartition aléatoire de bonne qualité.
- Divers IPP entraînent des taux similaires de guérison d’ulcères associés aux AINS. La preuve sur laquelle repose cet énoncé comprend une seule revue systématique de bonne qualité qui n’a inclut aucune comparaison directe entre des IPP pour le traitement des ulcères associés aux AINS. Seules des comparaisons indirectes, provenant d’études comparant un IPP et un antagoniste des récepteurs H2 de l’histamine (anti-H2), ont été incluses. Enfin, aucune méthode statistique pour des comparaisons indirectes n’a été utilisée pour cette revue systématique.
- Divers IPP réduisent de façon similaire le risque d’ulcère lorsqu’administrés à titre préventif chez des utilisateurs d’AINS. La preuve sur laquelle repose cet énoncé comprend deux revues systématiques, dont une a été jugée de bonne qualité ainsi qu’un essai clinique jugé de faible qualité. Cette dernière n’a inclus aucune comparaison directe entre des IPP pour la prévention des ulcères associés aux AINS. Seules des comparaisons indirectes, notamment avec des anti-H2 ou le misoprostol, ont été incluses. Enfin, aucune méthode statistique pour des comparaisons indirectes n’a été utilisée pour cette revue systématique. L’essai clinique à répartition aléatoire comparait deux IPP. Bien que l’efficacité des IPP apparaisse semblable, les résultats de l’analyse statistique ne sont pas présentés.

Les doses jugées faible, habituelle et élevée pour les différents IPP, selon les travaux de l’ACMTS, sont précisées au tableau suivant.

Tableau 1 Doses faible, modérée et élevée d’inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) selon les travaux de l’ACMTS

IPP*	DOSES D’IPP		
	DOSE FAIBLE	DOSE HABITUELLE	DOSE ÉLEVÉE
Ésoméprazole	s.o.	20 mg une fois par jour	40 mg une fois par jour
Lansoprazole	15 mg une fois par jour	30 mg une fois par jour	30 mg deux fois par jour
Oméprazole	10 mg une fois par jour†	20 mg une fois par jour	40 mg une fois par jour
Pantoprazole	20 mg une fois par jour†	40 mg une fois par jour	40 mg deux fois par jour
Rabéprazole	10 mg une fois par jour	20 mg une fois par jour	20 mg deux fois par jour

*Le dexlansoprazole n’était pas inclus dans les travaux de l’ACMTS.

†L’oméprazole 10 mg et le pantoprazole 20 mg ne sont pas inscrits sur les listes de médicaments.

Source : ACMTS, 2007.

1.2.2 Travaux du Conseil du médicament en 2009

Le Conseil a produit, en 2009, des principes d'usage optimal des IPP [CDM, 2010]. Pour ce faire, une recherche documentaire, couvrant la période de janvier 2006 à décembre 2008, a complété la recension réalisée par l'ACMTS. Aucune appréciation de la qualité méthodologique des études n'a cependant été réalisée. Cette revue de littérature a notamment permis de retracer les données probantes plus récentes portant sur l'usage des IPP dans le traitement de la dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, de la dyspepsie non explorée liée à la prise d'AINS ou d'acide acétylsalicylique (AAS) et de l'ulcère gastroduodéal induit ou non par *H. pylori*. Plusieurs principes d'usage optimal découlent de ces travaux. On trouve également un énoncé faisant référence à l'efficacité comparative des divers IPP lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement de la dyspepsie, soit :

- Globalement, les différents IPP (ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole et rabéprazole) sont d'une efficacité clinique équivalente dans le traitement de la dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de RGO. Aucun autre énoncé ou principe d'usage optimal ne fait référence à l'efficacité comparative des divers IPP pour des conditions plus spécifiques comme la dyspepsie non explorée liée à la prise d'AINS, ou bien l'ulcère gastroduodéal induit par *H. pylori*. Cet énoncé repose sur des données probantes et sur une opinion d'experts.

Les doses habituelles pour les différents IPP, selon les principes d'usage optimal du Conseil, sont précisées au tableau suivant.

Tableau 2 Doses habituelle d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) selon les principes d'usage optimal des IPP

IPP*	DOSE HABITUELLE D'IPP
Ésoméprazole	40 mg une fois par jour
Lansoprazole	30 mg une fois par jour
Oméprazole	20 mg une fois par jour
Pantoprazole	40 mg une fois par jour
Rabéprazole	20 mg une fois par jour

*Le dexlansoprazole n'était pas inclus dans les travaux.

Source : CDM, 2010.

1.2.3 Travaux de l'INESSS en 2012-2013

L'INESSS a réalisé, à l'occasion des présents travaux, une revue ciblée de la littérature (2007-2012), incluant les rapports d'évaluation des agences d'évaluation des technologies, les guides de pratique clinique (gastroentérologie, cardiologie et rhumatologie), les revues systématiques et les études primaires récentes pertinentes. La stratégie de recherche documentaire est présentée à l'annexe B.

Il est à noter que les essais cliniques à répartition aléatoire et les méta-analyses ne couvrent pas l'usage des IPP hors indications, notamment le traitement des symptômes de la dyspepsie non investiguée et la prévention de la maladie ulcéreuse chez les utilisateurs d'AINS ou d'AAS (prévention cardiovasculaire) à faible risque de complications digestives, qui représenterait près de la moitié des utilisateurs [INESSS, 2012; HAS, 2009].

Sur le plan des revues systématiques d'études cliniques, la Haute Autorité de Santé (HAS) concluait en 2009 qu'aucune donnée ne permettait de démontrer la supériorité d'un IPP par rapport à un autre dans l'ensemble des indications; des différences ponctuelles repérées entre des IPP auraient une traduction clinique discutable. En 2011, l'*Agency for Health Research and Quality* (AHRQ) arrivait à une conclusion superposable à celles de l'ACMTS et de la HAS [Ip *et al.*, 2011]. Par ailleurs, aucun guide de pratique clinique de sociétés savantes ne fait de distinction entre les IPP pour ce qui est de leur efficacité [Laine et Jensen, 2012; Bell *et al.*, 2011; Koletzko *et al.*, 2011; Lanza *et al.*, 2009; Rostom *et al.*, 2009; Kahrilas *et al.*, 2008; Chey et Wong, 2007].

Sur le plan de l'équivalence pharmacologique, une revue de littérature a fait le point sur la capacité des IPP à élever le pH gastrique, les classant en trois groupes soit, en ordre croissant de puissance, le pantoprazole seul, dans un deuxième groupe l'oméprazole et le lansoprazole, et dans un troisième groupe l'ésooméprazole et le rabéprazole [Kirchheiner *et al.*, 2009]. Toutefois, selon les auteurs, les équivalents-dose utilisés dans les études ne correspondent pas entre eux et peuvent varier notamment en fonction des guides de pratique en vigueur localement et des diagnostics. Même s'ils soutiennent que les différences d'effet sur le pH devraient être transposables en effets cliniques, les observations des études cliniques ne vont pas dans ce sens (par exemple dans Pilotto et ses collaborateurs [2007]). Il faut noter que les faibles différences d'efficacité entre les IPP (de l'ordre de 5 % à 10 % en général) observées dans les essais cliniques à répartition aléatoire sur l'ensemble des indications sont probablement bien en deçà des variations qui existent dans la population en situation réelle.

À noter que la durée du suivi est souvent courte dans les essais cliniques et que, même si des auteurs ont décrit un effet plus rapide pour certains IPP, les résultats à plus long terme sont en général équivalents [Zheng, 2009]. Notons aussi que, malgré des différences de bioéquivalence [Al Ameri *et al.*, 2012] et de pharmacoéquivalence [Shimatani *et al.*, 2009] entre les IPP innovateurs et leurs versions génériques, aucune recommandation ne fait de différence entre les deux types de produits.

La différence de puissance des IPP décrite par Kirchheiner et ses collaborateurs [2009] trouve un écho dans une recommandation de la conférence Maastricht IV pour l'éradication de *H. pylori* [Malfertheiner *et al.*, 2012] dans les situations de résistance à la clarithromycine. En effet, les auteurs soulignent l'avantage théorique de l'utilisation d'un IPP plus puissant (ésooméprazole et rabéprazole).

Sur le plan des effets indésirables, aucun document issu d'agences d'évaluation ou de sociétés savantes ne fait de distinction entre les IPP dans les taux d'effets indésirables recensés. Une revue systématique portant sur les facteurs de persistance du traitement du RGO par les IPP n'a pas relevé de différence entre les produits, la persistance étant plutôt associée à la gravité des effets indésirables [Hungin *et al.*, 2012].

1.3 Le dexlansoprazole (Dexilant^{MC})

Le dexlansoprazole est l'énantiomère principal du lansoprazole. Dexilant^{MC} est indiqué pour la guérison de l'œsophagite érosive, le traitement d'entretien de l'œsophagite érosive et les symptômes de RGO non érosif [Takeda Canada, 2012]. Il s'agit du plus récent IPP à être arrivé sur le marché au Canada; il a reçu un avis de conformité de Santé Canada en 2010. En conséquence, ni les travaux de l'ACMTS en 2007, ni ceux du Conseil sur les principes d'usage optimal des IPP en 2009 n'incluaient cet IPP. Au Québec, il est inscrit sur les listes de médicaments depuis juin 2011.

Cependant, le dexlansoprazole n'est inscrit sur aucune autre liste provinciale de médicaments. Le produit semble ne pas avoir été évalué par certaines provinces.

1.3.1 Efficacité du dexlansoprazole

C'est à l'occasion des travaux de mise à jour des listes de médicaments de février 2011 que la valeur thérapeutique de Dexilant^{MC} a été reconnue [INESSS, 2011a]. Les données cliniques revues démontraient que le dexlansoprazole n'est pas inférieur au lansoprazole pour guérir l'œsophagite érosive [Sharma *et al.*, 2009]. Elles démontraient aussi que le dexlansoprazole est plus efficace qu'un placebo pour le maintien du traitement de l'œsophagite érosive ainsi que pour contrôler les symptômes causés par le RGO sans érosion [Fass *et al.*, 2009; Metz *et al.*, 2009]. Ainsi, à la lumière de l'ensemble de ces données, la valeur thérapeutique de Dexilant^{MC} était reconnue, mais on ne pouvait conclure à un avantage du dexlansoprazole comparativement aux autres IPP.

De plus, appuyé par les constats de l'ACMTS [2007], qui juge que les IPP à doses équivalentes sont d'efficacité semblable pour traiter l'œsophagite et maintenir sa guérison ainsi que pour traiter les symptômes de RGO, l'INESSS retenait l'hypothèse d'une efficacité équivalente des IPP pour l'appréciation des aspects économique et pharmacoéconomique de Dexilant^{MC} [INESSS, 2011a; 2011b].

Une recherche documentaire plus récente a permis de trouver quelques nouvelles publications concernant l'efficacité du dexlansoprazole dont deux paraissent plus pertinentes [Fass *et al.*, 2012; 2011]. L'une rapporte les résultats d'un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu, contre placebo, d'une durée de quatre semaines (n=305) [Fass *et al.*, 2011]. Les auteurs concluent que le dexlansoprazole est significativement plus efficace que le placebo pour soulager les brûlures digestives nocturnes et pour réduire les dérangements de sommeil liés au RGO chez les sujets ayant un RGO symptomatique avec des symptômes nocturnes d'intensité modérée à très grave. L'étude rapporte aussi une efficacité plus grande du dexlansoprazole, comparativement au placebo, sur la qualité du sommeil, la qualité de vie et la productivité au travail. Ces résultats complètent ceux déjà évalués concernant le RGO.

L'autre publication rapporte les résultats d'un essai évaluant l'efficacité du dexlansoprazole pris une fois par jour pendant six semaines pour maintenir le contrôle des symptômes du RGO après un traitement avec un IPP pris deux fois par jour [Fass *et al.*, 2012]. Cet essai avait été analysé par l'INESSS en 2011 alors qu'il n'était pas encore publié. Cette étude observationnelle à simple insu inclut 178 sujets préalablement contrôlés avec l'ésoméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, l'oméprazole ou le rabéprazole deux fois par jour pendant au moins huit semaines, mais au plus un an. On trouve que la majorité des sujets (88 %) demeurent bien contrôlés sous dexlansoprazole 30 mg par jour. Cette étude tend à montrer un maintien de l'efficacité du traitement du RGO lorsque le dexlansoprazole 30 mg pris une fois par jour est utilisé en relais d'un traitement avec un autre IPP pris deux fois par jour. La gravité des symptômes semble légèrement diminuée. Des données évaluant la qualité de vie tendent à démontrer une légère amélioration. Toutefois, on ne peut attribuer au dexlansoprazole ces bénéfices en raison du devis et des limites de cette étude. En fait, il s'agit d'une étude non comparative qui ne permet pas de comparer le dexlansoprazole 30 mg pris une fois par jour avec un autre IPP pris deux fois par jour. Entre autres, la présence d'un placebo en association avec le dexlansoprazole peut augmenter faussement l'efficacité attribuée à ce dernier. En conclusion, on ne peut retenir les résultats de cette étude.

En somme, peu d'informations additionnelles ont été publiées concernant l'efficacité du dexlansoprazole depuis son évaluation par l'INESSS en juin 2011.

1.4 Les clientèles particulières

Certains groupes de patients méritent une attention particulière : les enfants, les femmes enceintes ou qui allaitent et les personnes âgées. Il apparaît important, le cas échéant, de tenir compte d'une approche thérapeutique différentielle pour certaines clientèles.

1.4.1 Monographies canadiennes

Une recherche a d'abord été effectuée dans les monographies des divers IPP afin de retracer les clientèles particulières chez qui l'usage de ces médicaments requiert une attention spéciale. L'annexe C regroupe certaines des recommandations des monographies canadiennes, relativement à diverses populations particulières [AstraZeneca Canada, 2012a; AstraZeneca Canada, 2012b; Janssen Inc., 2012; Nycomed Canada, 2012a; Nycomed Canada, 2012b; Takeda Canada, 2012; Takeda Pharmaceuticals America, 2012]. Il ressort que :

- Seulement deux IPP ont reçu une approbation de Santé Canada pour leur usage chez les enfants : l'ésoméprazole et le lansoprazole.
- Les monographies ne recommandent aucun IPP pour administration à une femme enceinte, sauf si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels.
- Peu d'information est disponible concernant l'excrétion des IPP dans le lait maternel. Les monographies recommandent de ne pas donner un IPP à la mère qui allaite à moins que l'emploi de ce produit ne soit considéré comme essentiel, et ce, car bien des médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain.
- Dans l'ensemble, aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées de 65 ans ou plus et les adultes plus jeunes.
- Aucun ajustement de dose n'est requis en présence d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Tous les IPP peuvent être utilisés.
- La majorité des IPP requièrent une individualisation de la dose en présence d'une insuffisance hépatique grave, certains nécessitent aussi un ajustement en présence d'insuffisance hépatique modérée.

À la lumière de l'information recueillie dans les monographies canadiennes des IPP, la conduite à tenir quant à l'usage des différents IPP est globalement la même pour tous les produits de cette classe chez les clientèles particulières étudiées, mis à part chez les enfants. Des recherches supplémentaires ont été réalisées pour quelques-unes des clientèles particulières déjà établies afin d'approfondir le sujet.

1.4.2 Pédiatrie

Concernant l'usage des IPP en pédiatrie, plusieurs recherches ont été réalisées et certains constats peuvent en être tirés :

- Il existe des données cliniques chez l'enfant sur l'usage de l'ésoméprazole, du lansoprazole, de l'oméprazole, du pantoprazole et du rabéprazole [Carroll et Jacobson, 2012].

- Une revue systématique récente concernant l'efficacité et la sécurité des IPP chez les enfants ayant un RGO a été publiée [Van der Pol *et al.*, 2011]. Elle a inclus douze essais cliniques à répartition aléatoire et contrôlés réalisés chez des enfants et répondant à certains critères.
 - Concernant les nouveau-nés et les enfants de moins d'un an, cinq essais ont été retenus. Les IPP étudiés étaient le lansoprazole, l'oméprazole et le pantoprazole.
 - Concernant les enfants de 6 ans à 13 ans, cinq essais ont été retenus. Les IPP étudiés étaient l'ésoméprazole, le lansoprazole, l'oméprazole et le pantoprazole.
 - Concernant les adolescents, deux essais cliniques ont été retenus. Les IPP étudiés étaient l'ésoméprazole et le pantoprazole.
- Les lignes directrices de 2011 sur le traitement de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant recommandent l'usage d'une thérapie d'éradication incluant un IPP. Aucune information n'est toutefois fournie au regard de l'IPP à privilégier [Koletzko *et al.*, 2011].
- Les lignes directrices de 2009 sur le traitement du RGO chez l'enfant positionnent les médicaments réduisant la sécrétion d'acide comme la pierre angulaire du traitement du RGO chez l'enfant, sauf chez ceux ayant des symptômes occasionnels [Vandenplas *et al.*, 2009]. On y fait aussi mention qu'en Amérique du Nord, l'ésoméprazole, le lansoprazole et l'oméprazole ont reçu une approbation chez l'enfant alors qu'en Europe, seuls l'ésoméprazole et l'oméprazole sont approuvés chez cette clientèle. Aucune information n'est toutefois fournie au regard de l'IPP à privilégier.
- Des statistiques de facturation à la RAMQ révèlent que :
 - Les enfants de 0 à 17 ans représentent 0,8 % de la population totale faisant usage d'un IPP.
 - Chez les 0 à 5 ans, le lansoprazole est utilisé chez 99 % des enfants qui font usage d'un IPP, il compte pour 98 % des ordonnances d'IPP chez cette clientèle.
 - Chez les 6 à 12 ans, le lansoprazole est utilisé chez 87 % des enfants qui font usage d'un IPP (84 % des ordonnances), alors que l'ésoméprazole, l'oméprazole et le pantoprazole sont utilisés respectivement chez 5 %, 8 % et 3 % des enfants de ce groupe d'âge (respectivement 4 %, 8 % et 3 % des ordonnances).
 - Chez les adolescents de 13 à 17 ans, le lansoprazole et le pantoprazole sont utilisés respectivement chez 41 % et 40 % des adolescents qui font usage d'un IPP (respectivement 49 % et 27 % des ordonnances), alors que l'ésoméprazole et l'oméprazole sont utilisés chez respectivement 14 % et 9 % des adolescents (respectivement 13 % et 9 % des ordonnances).

En somme, les données cliniques disponibles concernant l'usage des IPP chez les enfants ne semblent pas fournir une preuve de même niveau pour chacun des IPP. Les IPP approuvés au Canada pour les enfants se trouvent parmi les mieux documentés. De plus, considérant les données de facturation analysées, les praticiens semblent avoir ajusté leur pratique en conséquence. La facilité d'administration est également une considération importante en pédiatrie; elle influence certainement le choix de l'IPP.

1.4.3 Grossesse

Des recherches additionnelles ont été réalisées concernant l'usage des IPP chez les femmes enceintes afin de recueillir une information plus précise. En effet, les données inscrites aux monographies canadiennes sont assez sommaires et d'autres références méritent d'être consultées pour permettre une meilleure appréciation de l'usage des médicaments chez la femme

enceinte. Une consultation auprès du centre IMAGE de l'hôpital Sainte-Justine a notamment permis de trouver des sources de données pertinentes. L'objectif est de faire une certaine recension des recommandations portant sur l'usage des IPP pendant la grossesse pour mieux apprécier les différences entre les IPP à cet égard. Aucune recherche n'a toutefois été réalisée dans les données de facturation à la RAMQ pour tenter d'estimer le nombre de femmes enceintes faisant usage d'un IPP.

Les cotes de la Food and Drug Administration (FDA), le manuel de référence en grossesse et allaitement *Drugs in Pregnancy and Lactation* de Briggs ainsi que le Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte (CRAT) ont ainsi été consultés [UpToDate, 2012a; Briggs *et al.*, 2011; Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)]. Leurs recommandations sont présentées à l'annexe D.

Il est à noter que la cotation de la FDA est un système de classification des médicaments en fonction de leur risque tératogène chez les animaux et les humains. Toutefois, depuis sa mise en place, ce système a été critiqué par des cliniciens, des organisations médicales et des groupes de chercheurs dans le domaine de la tératologie ou de la santé des femmes [Abittan et Martin, 2008]. On reproche notamment que lorsque l'utilisation d'un médicament durant la grossesse est vraiment nécessaire ou que la grossesse est constatée après une exposition au médicament, l'information qu'apporte la cote de la FDA est insuffisante pour se faire une idée du risque réel de cette exposition pour le fœtus. De plus, on soulève que les cotes qui paraissent plus rassurantes (A et B) peuvent être attribuées même s'il y a peu ou pas d'information chez l'humain, alors que les cotes qui paraissent plus inquiétantes (C, D et X) peuvent être attribuées par manque d'information plus que par existence d'un risque documenté chez l'humain. Par exemple, le rabéprazole, coté B sur la seule base de données animales fournies par le fabricant, paraît plus sécuritaire que l'oméprazole, coté C, pour lequel des expositions chez plus d'un millier de femmes enceintes n'ont pourtant pas fait ressortir de risque accru [Abittan et Martin, 2008]. La cote B du rabéprazole peut donc s'avérer faussement rassurante.

À la lumière des informations additionnelles analysées, il appert que les recommandations concernant l'usage des IPP chez les femmes enceintes, basées sur l'appréciation des données cliniques disponibles, ne fournissent pas une force de recommandation de même niveau pour chacun des IPP. En prenant en considération particulièrement les recommandations du manuel de Briggs et du CRAT, il apparaît que le lansoprazole, l'oméprazole et le pantoprazole sont des choix appropriés chez la femme enceinte, les avis sont plus partagés concernant l'ésoméprazole et le dexlansoprazole, alors que le rabéprazole semble un choix moins favorisé.

1.4.4 Allaitement

Des recherches additionnelles ont été réalisées concernant l'usage des IPP en cours d'allaitement afin de recueillir une information plus précise. En effet, les données inscrites aux monographies canadiennes sont assez sommaires et d'autres références méritent d'être consultées pour permettre une meilleure appréciation de l'usage de ces médicaments chez la femme qui allaite. Une consultation auprès du centre IMAGE de l'hôpital Sainte-Justine a notamment permis de trouver des sources de données pertinentes. L'objectif est de faire une certaine recension des recommandations portant sur l'usage des IPP pendant l'allaitement pour mieux apprécier les différences entre les IPP à cet égard. Aucune recherche n'a toutefois été réalisée dans les données de facturation à la RAMQ pour tenter d'estimer le nombre de ces femmes faisant usage d'un IPP.

Ainsi, la base de données LactMed, le manuel de référence en grossesse et allaitement *Drugs in Pregnancy and Lactation* de Briggs ainsi que le CRAT ont été consultés [NLM, 2012; Briggs *et al.*, 2011; Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)]. Leurs recommandations sont présentées à l'annexe E.

Or, les recommandations concernant l'usage des IPP chez les femmes enceintes, basées sur l'appréciation des données cliniques disponibles, ne fournissent pas une force de recommandation de même niveau pour chacun des IPP. En prenant en considération les recommandations de LactMed, du manuel de Briggs et du CRAT, il apparaît que le pantoprazole et l'oméprazole sont les IPP les mieux documentés chez la femme qui allaite, les avis sur l'ésoméprazole sont surtout basés sur l'information disponible pour l'oméprazole, alors que le dexlansoprazole, le lansoprazole et le rabéprazole ne sont pas des choix appuyés par des données publiées selon les sources consultées.

1.5 Les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec les IPP ont fait l'objet d'une recherche et d'une analyse spécifique. En effet, des différences entre les dénominations communes d'IPP sur ce plan pourraient influencer le choix d'un IPP comparativement à un autre. Les annexes F et G résument l'information tirée de deux sources différentes et prise en compte concernant les interactions médicamenteuses avec les IPP [Tatro, 2012; UpToDate, 2012b]. Certains constats peuvent être formulés :

- L'oméprazole est l'IPP le plus souvent impliqué dans des interactions avec d'autres médicaments. Plusieurs interactions impliquent seulement cet IPP.
- Plusieurs interactions médicamenteuses se produisent indifféremment avec tous les IPP.
- Les interactions avec le dexlansoprazole sont peu documentées encore.
- Parmi les interactions majeures, c'est-à-dire celles ayant l'importance clinique la plus grande ou celles pour lesquelles on recommande d'éviter l'association, plusieurs se produisent avec tous les IPP. Pour ces interactions, il n'y a pas lieu de privilégier un IPP par rapport à un autre, tous étant concernés. Trois interactions majeures retiennent l'attention, soient celles avec le clopidogrel, le pimozide et la rifampicine. Toutefois, dans tous les cas, plusieurs choix d'IPP sont possibles.
 - Avec le clopidogrel, l'usage de certains IPP peut entraîner une diminution de la concentration sérique d'un ou plusieurs métabolites actifs du clopidogrel et par conséquent réduire l'efficacité de ce médicament [UpToDate, 2012b]. Les recommandations ne sont pas uniformes d'une source à l'autre, mais toutes incitent à une grande prudence lors d'usage concomitant. Santé Canada et la Société canadienne de cardiologie recommandent (2011) un IPP avec moins d'activité sur l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P-450 (CYP2C19) chez les patients qui prennent du clopidogrel, soit le pantoprazole. Le risque lié à l'inhibition du CYP2C19 par les IPP est à distinguer de la bioéquivalence différente des IPP en fonction du polymorphisme génétique des patients, qui concernerait principalement le pantoprazole et l'oméprazole [Kirchheiner *et al.*, 2009]. Ces deux problèmes sont complexes cliniquement parce qu'ils interpellent des caractéristiques génétiques des patients et leur impact sur le métabolisme des IPP. Les connaissances devraient évoluer dans un avenir proche avec une littérature assez abondante sur le sujet présentement. Sur la question de l'interaction entre les IPP et le clopidogrel, les résultats d'essais cliniques à répartition aléatoire et de méta-analyses

récentes sur le sujet continuent de remettre en cause cette interaction [Gerson *et al.*, 2012; Goodman *et al.*, 2012].

- Avec le pimozide, l'usage de l'ésooméprazole et du pantoprazole serait préférable à celui des autres IPP. En effet, l'usage du pimozide en combinaison avec un inhibiteur, même faible, du CYP3A4 peut entraîner une augmentation de la concentration sérique de pimozide. Deux cas de mort subite auraient été rapportés avec l'usage concomitant d'un inhibiteur puissant du CYP3A4. Il est recommandé d'éviter l'usage concomitant de pimozide et des IPP suivants : lansoprazole, oméprazole et rabéprazole [UpToDate, 2012b].
- Avec la rifampicine, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole pourraient être privilégiés. En effet, la rifampicine est un inducteur enzymatique du CYP3A4 et du CYP2C19 et accroîtrait le métabolisme de certains IPP, ce qui peut conduire à une augmentation du métabolisme des IPP visés et réduire leur concentration sérique. Il est recommandé d'éviter l'usage concomitant de rifampicine et des IPP suivants : ésooméprazole et oméprazole [UpToDate, 2012b].
- Les autres interactions présentent plus de variabilité entre les IPP et mériteront une attention individuelle des praticiens. Dans tous les cas, plusieurs choix d'IPP sont possibles ou l'option de surveiller la situation et de procéder à des ajustements de dose existe.

Les vérifications réalisées concernant les interactions avec les IPP font ressortir que l'oméprazole interagit davantage avec d'autres médicaments que les autres IPP. De plus, plusieurs interactions se produisent indifféremment avec tous les IPP. Il apparaît important de disposer de plus d'une dénomination commune d'IPP pour permettre de mieux gérer les interactions médicamenteuses potentielles.

1.6 Le mode d'administration

Les IPP sont des molécules instables en milieu acide. Ils doivent donc être protégés de l'acidité gastrique qui les inactiverait, lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Conséquemment, ils ont été formulés avec un enrobage entérosoluble qui leur permet de retenir leur intégrité jusqu'à leur arrivée en milieu alcalin au duodénum, où ils sont absorbés [Williams, 2008; Horn et Howden, 2005; Beckwith *et al.*, 2004]. Cet enrobage ne doit évidemment pas être brisé. C'est pourquoi, pour tous les IPP, il est recommandé d'avaler le comprimé ou la capsule en entier, sans croquer ni mâcher le produit [AstraZeneca Canada, 2012a; AstraZeneca Canada, 2012b; AstraZeneca Canada, 2012c; Janssen Inc., 2012; Nycomed Canada, 2012a; Nycomed Canada, 2012b; Takeda Canada, 2012; Takeda Pharmaceuticals America, 2012]. Or, un tel mode d'administration peut être difficile, notamment chez les jeunes enfants, les personnes qui présentent une dysphagie grave ou celles qui sont porteuses d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale. L'annexe H regroupe certaines caractéristiques des IPP relatives à leur mode d'administration.

Certaines formulations d'IPP ont été conçues pour faciliter leur administration chez ces clientèles. Cependant, aucune solution orale d'IPP n'est accessible commercialement au Canada. Voici les formulations d'IPP, inscrites sur la *Liste de médicaments*, qui sont recommandées au Canada pour une administration chez les enfants et adultes qui ont de la difficulté à avaler des capsules ou des comprimés entiers :

- Dexilant^{MC} en capsule : on recommande d'ouvrir la capsule, de saupoudrer les granules intactes sur de la compote de pommes et avaler rapidement le tout. Il ne faut pas croquer ni écraser les granules [Takeda Canada, 2012].

- Nexium^{MC} en comprimé : il est possible de disperser un comprimé dans 125 ml d'eau non gazéifiée. Il faut rincer le verre avec 125 ml d'eau et boire l'eau. Il ne faut pas croquer ni écraser les granules [AstraZeneca Canada, 2012c].
- Prevacid^{MC} en capsule : on peut ouvrir la capsule, saupoudrer les granules intactes sur de la compote de pommes et avaler rapidement le tout. Il ne faut pas croquer ni écraser les granules [Takeda Pharmaceuticals America, 2012].
- Prevacid^{MC} FasTab : on recommande de placer le comprimé sur la langue et de le laisser se désintégrer avec ou sans eau jusqu'à ce que les granules puissent être avalées. Il ne faut pas croquer ni écraser les granules. On peut aussi mettre un comprimé dans une seringue pour administration orale et aspirer un peu d'eau. Une fois le comprimé dispersé, on peut administrer le contenu de la seringue au patient [Takeda Pharmaceuticals America, 2012].

Voici les formulations d'IPP, inscrites sur la *Liste de médicaments*, qui sont recommandées au Canada pour une administration par sonde nasogastrique :

- Nexium^{MC} en comprimé : il est possible de disperser un comprimé dans de l'eau et d'administrer le tout par la sonde de calibre 8-20 French [AstraZeneca Canada, 2012c].
- Prevacid^{MC} en capsule : on peut ouvrir la capsule, ajouter les granules intactes à un volume d'eau ou de jus de pomme et administrer le tout par la sonde [Takeda Pharmaceuticals America, 2012]. Il n'y a cependant pas de précision sur le calibre de la sonde pour laquelle cette administration est possible.
- Prevacid^{MC} FasTab : on peut mettre un comprimé dans une seringue et aspirer un peu d'eau. Une fois le comprimé dispersé, on peut administrer le contenu de la seringue au patient par la sonde, qui doit être de calibre 8 ou plus French [Takeda Pharmaceuticals America, 2012].

Il est à noter que les versions génériques de lansoprazole actuellement inscrites sur la *Liste de médicaments* sont des capsules tout comme Prevacid^{MC}. Les monographies de ces produits ne font pas référence à la possibilité d'ouvrir les capsules pour faciliter l'administration orale ou permettre l'administration par sonde nasogastrique du médicament chez certaines clientèles [Sivem produits pharmaceutiques, 2012; Apotex Inc., 2011; Mylan Pharmaceuticals ULC, 2011; Pro Doc Ltée, 2011; Sanis Health, 2010; Novopharm Limited, 2009]. Par ailleurs, il n'y a pas de version générique de Prevacid^{MC} FasTab inscrite sur la *Liste de médicaments* présentement. Enfin, les monographies des versions génériques d'ésoméprazole, qui sont inscrites ou en voie de l'être en mars prochain, recommandent de ne pas disperser les granules pour en faciliter l'administration [Pro Doc Ltée, 2012; Apotex Inc., 2010]. Elles ne pourraient donc pas être administrées par sonde nasogastrique ou gastrojéjunale. Ces considérations sont importantes compte tenu des conséquences possibles d'une occlusion d'une sonde.

Les données de facturation révèlent des éléments intéressants, qui ne peuvent permettre de conclure clairement, mais qui soulèvent néanmoins des pistes de réflexion quant aux implications du mode d'administration :

- Chez les enfants de 0 à 5 ans, le lansoprazole est utilisé chez 99 % des enfants faisant usage d'un IPP; il compte aussi pour 98 % des ordonnances d'IPP chez cette clientèle.
- Chez les enfants de 6 à 12 ans, le lansoprazole est utilisé chez 87 % des enfants faisant usage d'un IPP; il compte aussi pour 84 % des ordonnances d'IPP chez cette clientèle. Pour sa part, l'ésoméprazole est utilisé chez 5 % des enfants de ce groupe d'âge; il compte pour 4 % des ordonnances.
- Le lansoprazole comprend la plus grande proportion de mention « Ne pas substituer », soit 74 % des ordonnances avec cette mention. Il s'agit également de la dénomination commune

qui comprend la plus forte proportion de cette mention parmi les ordonnances de sa dénomination commune. En effet, 11 % des ordonnances de lansoprazole portent la mention « Ne pas substituer ». L'oméprazole suit avec 7 % des ordonnances.

- Prevacid^{MC} FasTab est la formulation qui comprend la plus forte proportion de mention « Ne pas substituer » parmi les ordonnances la concernant, soit 67 % des ordonnances.
- Parmi les médecins apposant la mention « Ne pas substituer » sur les ordonnances d'IPP, les pédiatres sont ceux qui le font le plus, soit chez 38 % de leurs patients et pour 34 % des ordonnances.

Ces différents résultats soutiennent une place privilégiée de Prevacid^{MC}, et plus particulièrement de Prevacid^{MC} FasTab, notamment pour usage en pédiatrie. Il est raisonnable de conclure qu'il existe un besoin réel pour des formulations d'IPP autres que des capsules et des comprimés conventionnels.

1.7 Contextualisation des données probantes à la pratique clinique québécoise

L'INESSS a réuni un groupe d'experts québécois le 9 janvier 2013 pour discuter des données probantes portant sur l'efficacité comparative des IPP. L'annexe I fait état de la composition de ce groupe d'experts.

Les experts ont discuté des données probantes concernant l'efficacité des IPP et de leur expérience clinique avec ces médicaments. Les principaux éléments qui sont ressortis des discussions sont :

- L'efficacité des IPP est jugée équivalente, et ce, tant pour les personnes qui consultent en première ligne de traitement que pour les personnes orientées vers un spécialiste.
- L'efficacité des IPP est jugée équivalente pour l'ensemble des indications, indépendamment des autorisations obtenues de Santé Canada, chez la population adulte.
- Chez les enfants, les femmes enceintes et celles qui allaitent, d'autres données doivent être prises en considération.
- Au besoin, pour certains cas particuliers, on peut obtenir une efficacité supérieure en utilisant un IPP à raison de 2 fois par jour, plutôt qu'une fois.
- Le profil d'effets indésirables des IPP est jugé équivalent.
- Il existe des variations interindividuelles concernant tant l'efficacité que l'innocuité des IPP. Il s'avère donc important d'offrir un certain nombre d'options thérapeutiques.
- L'interaction avec le clopidogrel est préoccupante. Cette interaction est remise en cause. Enfin, l'accès à différents IPP aiderait à la gérer.
- Le remboursement de formulations d'IPP conçues pour permettre une administration par sonde nasogastrique ou gastrojéjunale est important, de même que celui de formulations d'IPP destinées aux enfants et aux personnes atteintes de dysphagie grave.
- Le besoin est encore présent pour le développement et l'implantation de mesures d'usage optimal concernant les IPP.
- Il est nécessaire d'accorder une place importante à la gestion des changements relatifs aux modalités de remboursement des IPP.

1.8 Sommaire des aspects cliniques

Les IPP sont jugés d'efficacité similaire sur le plan thérapeutique dans le traitement du RGO symptomatique, du RGO négatif à l'endoscopie, de l'œsophagite par RGO, pour la cicatrisation des ulcères consécutifs à la prise d'AINS et la prévention de ces ulcères et enfin, lors d'usage en thérapie pour l'éradication de l'infection par *H. pylori*. De plus, les différences ponctuelles repérées entre des IPP n'ont pas de traduction clinique significative, sauf dans quelques exceptions mentionnées plus loin. Enfin, il n'y a pas de données permettant de démontrer la supériorité d'un IPP par rapport à un autre dans l'ensemble des indications. Il importe cependant de rappeler que l'usage des IPP pour une pathologie digestive haute confirmée représenterait, au Québec en 2010, moins de 20 % des utilisateurs, alors que la majorité des études d'efficacité portent sur ces pathologies [INESSS, 2012].

L'INESSS a de plus présenté l'ensemble de ces données cliniques à des experts lors d'une rencontre tenue le 9 janvier 2013. Les experts sont d'accord avec ces conclusions, qui concordent d'ailleurs aussi avec leur expérience clinique avec cette classe de médicaments.

Toutefois, certaines données permettent de cibler certaines clientèles particulières, notamment les enfants ainsi que les femmes enceintes ou qui allaitent. Chez ces populations, l'usage de certaines dénominations communes d'IPP est mieux documenté. En effet, ce sont l'ésoméprazole et le lansoprazole qui sont approuvés chez l'enfant, au Canada. Par ailleurs, pendant la grossesse, ce sont le lansoprazole, l'oméprazole et le pantoprazole qui sont les plus recommandés, alors que pendant l'allaitement, ce sont l'oméprazole et le pantoprazole. Enfin, certaines populations requièrent l'usage d'une formulation particulière d'IPP, notamment les jeunes enfants, les personnes avec une dysphagie grave et celles qui sont porteuses d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale. Certaines formulations d'IPP ont d'ailleurs été conçues pour faciliter leur administration chez ces clientèles, en l'occurrence l'ésoméprazole (le produit Nexium^{MC} uniquement) et le lansoprazole, sous sa formulation de comprimé à dissolution orale (FasTab). Ces besoins particuliers doivent être tenus en compte.

2 STATUT DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS DANS LES PROVINCES CANADIENNES

Le statut actuel de remboursement des IPP varie d'une province à l'autre. Globalement, on peut faire les constats suivants sur la situation actuelle dans les autres provinces :

- Le dexlansoprazole (Dexilant^{MC}) est remboursé seulement au Québec; il n'est inscrit sur aucune autre liste de médicaments remboursés dans les autres provinces.
- L'ésoméprazole (Nexium^{MC}) est remboursé dans quatre provinces, alors que les six autres provinces ne le remboursent pas.
- Deux provinces remboursent sans restriction une majorité des IPP accessibles au Canada : l'Alberta et le Québec.
- Sept provinces ont instauré un système dans lequel deux ou trois IPP sont privilégiés comparativement à d'autres. Le remboursement de ces derniers IPP est généralement autorisé après échec ou intolérance aux IPP privilégiés. On exige habituellement un essai de huit à douze semaines avec les IPP de première intention.
- Quelques provinces ont mis en place un système permettant d'accepter le remboursement d'un IPP en dehors des critères ou du système établis, plusieurs provinces ne semblent pas avoir ce type d'exemption en place.

Le tableau suivant expose la situation de remboursement actuellement en vigueur dans chacune des provinces canadiennes.

Tableau 3 Statut de remboursement des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans le système public des provinces canadiennes

IPP	CB	AB	SK	MB	ON	QC	NB	NE	IPE	TN
Dexlansoprazole (Dexilant)						1 ^{er}				
Ésoméprazole (Nexium)	2 ^{e*} †		1 ^{er} \$*	2 ^e		1 ^{er}				
Lansoprazole (Prevacid)	2 ^{e*} †	1 ^{er}	1 ^{er} \$*	2 ^e	1 ^{er}	1 ^{er}	2 ^e	2 ^e	2 ^e	2 ^e
Oméprazole (Losec)	2 ^{e*} †	1 ^{er}	1 ^{er} \$*	1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}
Pantoprazole mg (Tecta)	1 ^{er*}	1 ^{er}	1 ^{er} \$*		1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}
Pantoprazole na (Pantoloc)	2 ^{e*} †	1 ^{er}	1 ^{er} \$*	2 ^e	1 ^{er}	1 ^{er}	2 ^e	2 ^e	2 ^e	2 ^e
Rabéprazole (Pariet)	1 ^{er*}	1 ^{er}	1 ^{er} \$*	1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}	1 ^{er}

Abréviations : CB= Colombie-Britannique; AB=Alberta; SK=Saskatchewan; MB=Manitoba; ON=Ontario; QC=Québec; NB=Nouveau-Brunswick; NE=Nouvelle-Écosse; IPE= Ile-du-Prince-Édouard; TN=Terre-Neuve-et-Labrador

Légende : ■ IPP accessible sans restriction; □ IPP accessible avec restriction (médicament d'exception); ■ IPP non couvert; 1^{er} = IPP qui peut être remboursé sans qu'un autre IPP ait préalablement été utilisé; 2^e = IPP qui n'est remboursé qu'après un autre IPP donné en première intention; \$ = mesure de prix en vigueur qui limite le montant remboursé par la province.

*Possibilité d'exemption pour certains groupes de patients (p. exemple les enfants, les femmes enceintes ou qui allaitent, ou encore les personnes requérant une administration par sonde nasogastrique ou gastrojéjunale) ou de médecins (p. exemple les gastroentérologues).

†Pour certaines affections gastro-intestinales moins communes, une exemption de faire l'essai avec le rabéprazole et le pantoprazole Mg peut être obtenue.

Sources : CB : British Columbia Ministry of Health; AB : Alberta Health and Wellness; SK : Saskatchewan Health; MB : Manitoba Health; ON : Ontario Ministry of Health and Long-Term Care; NB : New Brunswick Department of Health; NE : Nova Scotia Department of Health; IPE : Prince Edward Island Department of Health; TN : Newfoundland and Labrador Health and Community Services.

La situation actuelle dans les provinces canadiennes est issue d'un processus qui date parfois de plusieurs années. Ainsi, au fil du temps, des modifications ont été apportées quant au remboursement des IPP dans la plupart de ces provinces. Quelques publications ont fait état de ces expériences vécues relativement à l'implantation de diverses mesures de contrôle concernant les IPP ainsi qu'aux résultats obtenus [Skinner *et al.*, 2009; Gaebel *et al.*, 2008; Schneeweiss *et al.*, 2006]. On peut en ressortir les constats suivants :

- Une mesure de remboursement où un seul IPP est privilégié est difficile à mettre en place compte tenu du nombre important de patients devant transférer à la molécule de référence.
- Les économies anticipées liées au choix de l'IPP le moins cher comme produit de référence sont souvent inférieures aux prévisions dans les premiers mois suivant l'implantation de la mesure, puisque certains paramètres sont à considérer, comme l'augmentation possible de visites chez le médecin si l'utilisation de la molécule de référence est un prérequis à l'accès aux autres IPP.
- Des options de traitement sont nécessaires, afin notamment de limiter les changements de médication chez les patients stables avec leur IPP, de prendre en compte les populations particulières et d'éviter des arrêts de traitement par les patients qui ne voudraient ou ne pourraient payer pour les IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi.

3 ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût mensuel de traitement avec un IPP varie selon la dénomination commune choisie et selon la dose, soit de 5,02 \$ à 47,66 \$. Au Québec, depuis le 14 janvier 2013, à la suite de l'abolition de la règle de 15 ans, la méthode du prix le plus bas (PPB) s'applique intégralement à toutes les classes de médicaments inscrits sur la *Liste de médicaments*, incluant les IPP. Le tableau suivant regroupe le coût de traitement avec chacun des IPP inscrits sur la *Liste de médicaments*.

Tableau 4 Comparaison du coût des inhibiteurs de la pompe à protons

DÉNOMINATION COMMUNE NOM COMMERCIAL, FABRICANT	POSOLOGIE	COÛT UNITAIRE*	COÛT MENSUEL †
Dexlansoprazole Dexilant ^{MC} , Takeda	30 mg à 60 mg par jour	1,10 \$	33,00 \$
Esoméprazole Nexium ^{MC} , AZC et versions génériques	20 mg à 40 mg par jour	1,59 \$	47,66 \$
Lansoprazole Prevacid ^{MC} , Abbott et versions génériques	15 mg à 30 mg par jour	0,50 \$	15,00 \$
Oméprazole Losec ^{MC} , AZC et versions génériques	20 mg à 40 mg par jour	0,55 \$	16,50 \$
Pantoprazole Pantoloc ^{MC} , Tecta ^{MC} , Nycomed et versions génériques	40 mg par jour	0,51 \$	15,16 \$
Rabéprazole Pariet ^{MC} , J.O.I. et versions génériques	10 mg à 20 mg par jour	0,17 \$ à 0,33 \$	5,02 \$ à 10,03 \$

*Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de mars 2013. La méthode du PPB s'applique sur tous les produits depuis le 14 janvier 2013.

† Ce coût n'inclut pas celui des services professionnels du pharmacien, ni celui de la marge bénéficiaire du grossiste.

Source : RAMQ, 2012.

Du point de vue pharmacoéconomique, en considérant une équivalence d'efficacité des IPP inscrits à la *Liste de médicaments*, laquelle est appuyée par l'analyse des données probantes et par un consensus d'experts, une analyse de minimisation des coûts peut être réalisée entre les IPP. Dans la perspective du MSSS, elle est réalisée sur un horizon temporel d'un mois. Tenant compte du coût de la dose usuelle de chaque IPP, les produits les plus coût-efficaces sont en ordre décroissant : le rabéprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, l'oméprazole, le dexlansoprazole et l'ésoméprazole. Les scénarios de remboursement développés tiendront compte de cet ordonnancement des IPP selon leur efficacité relative.

Par ailleurs, pour les jeunes enfants ainsi que les personnes atteintes de dysphagie grave ou porteuses d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale, certains produits sont particulièrement recommandés, soit la version innovatrice de l'ésoméprazole (Nexium^{MC}) ainsi que le lansoprazole sous sa formulation Prevacid^{MC} FasTab. Du point de vue pharmacoéconomique, pour ces clientèles, en considérant une équivalence d'efficacité des IPP visés, une analyse de minimisation des coûts peut être réalisée entre ces IPP. Dans la perspective du MSSS, elle est réalisée sur un horizon temporel d'un mois. Tenant compte du coût de la dose usuelle de ces IPP, les produits les plus coût-efficaces sont en ordre décroissant : l'ésoméprazole (Nexium^{MC}) et le lansoprazole (Prevacid^{MC} FasTab) dans leur forme novatrice pour des considérations de solubilité.

4 MODE D'OPÉRATIONNALISATION

Plusieurs modes d'opérationnalisation des différents scénarios ont été analysés. Dans le contexte où les IPP sont des médicaments utilisés par un très grand nombre d'assurés, deux modes d'opérationnalisation ont émergé des réflexions.

4.1 Application d'une mesure de prix à certaines dénominations communes d'inhibiteurs de la pompe à protons

Cette méthode vise à appliquer, pour la classe des IPP, un montant maximum au prix unitaire d'un médicament, tel qu'indiqué à la *Liste de médicaments*¹. Ce montant maximum, dont la valeur varie d'un scénario à l'autre, prendrait une forme semblable à celle d'un prix maximal payable (PMP). Des PMP sont déjà appliqués sur plus d'une centaine de produits inscrits sur la *Liste de médicaments*. Leur application a été recommandée après l'analyse de demandes de hausse de prix hors balises ou de demandes non conformes aux balises des prix des versions génériques multisources [MSSS, 2007, p. 38-39]. Concrètement, les IPP dont le prix de vente garanti (PVG) excéderait le montant maximum remboursable, se verraient attribuer un prix maximum qui limiterait le remboursement de ces produits à ce seuil.

Notons que dans le cas d'une telle opérationnalisation, les prestataires d'une assistance financière de dernier recours (PAFDR), les enfants, les adultes de 18 ans à 25 ans aux études qui habitent chez leurs parents ainsi que les personnes âgées de 65 ans ou plus recevant au moins 94 % du supplément de revenu garanti seraient exemptés de toute contribution monétaire additionnelle. Pour les enfants, par exemple, le remboursement de n'importe quel IPP serait possible, sans frais additionnel. En effet, ils n'ont pas à assumer les coûts additionnels liés aux médicaments soumis au PMP. Cependant, ce même mode d'opérationnalisation ne permettrait pas d'exempter de paiement additionnel, même exceptionnellement, d'autres assurés utilisant des IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi pour des cas, des conditions ou des circonstances particulières. Par exemple, les adultes porteurs d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale ne pourraient en aucun cas recevoir le plein remboursement d'un IPP qui est recommandé pour ce type d'administration². Une modalité particulière devra être développée pour permettre ce type d'exception, laquelle est jugée coût-efficace pour ces patients.

Ce mode d'opérationnalisation présente l'avantage d'être simple à gérer d'un point de vue administratif, tant pour la RAMQ que pour l'INESSS. De plus, il permet d'opérer facilement des changements de prix qui pourraient survenir. L'implantation de ce mode d'opérationnalisation présente aussi certains défis. En effet, pour chaque patient faisant usage d'un IPP qui serait soumis à un montant maximum, le pharmacien devrait intervenir pour expliquer la situation et offrir les deux options possibles. Considérant le grand nombre d'assurés susceptibles de transférer à un autre IPP, le développement d'ordonnances collectives apparaît comme une mesure à privilégier afin d'alléger le fardeau de ces transferts sur les professionnels de la santé.

¹ Section 5.3 des Renseignements généraux du format papier et section 2.3 de l'Établissement du prix payable de la version électronique.

² Depuis l'abolition de la règle de 15 ans, certains patients doivent déjà assumer un montant excédentaire pour conserver le rabéprazole et l'ésoméprazole dans leur forme innovatrice.

4.2 Transfert de certaines dénominations communes à la section des médicaments d'exception

Ce mode d'opérationnalisation impliquerait de transférer à la section des médicaments d'exception les dénominations communes d'IPP qui ne seraient pas favorisées par les scénarios proposés. Il s'agit alors de restreindre l'accès des IPP les moins efficaces. Une indication reconnue pour le paiement devrait alors être rédigée pour les IPP inscrits dans la section des médicaments d'exception. Une telle indication pourrait par exemple requérir l'usage préalable du ou des IPP inscrits dans la section régulière de la *Liste de médicaments*. Habituellement, un transfert à la section des médicaments d'exception nécessite que l'INESSS :

- informe les fabricants visés de son intention de réévaluer le statut d'inscription d'un de leur médicament;
- permette aux fabricants de soumettre un dossier;
- procède à la réévaluation des médicaments selon les cinq critères prévus par la loi;
- prépare l'avis au ministre qui justifie la recommandation et présente une proposition d'indication reconnue pour le paiement, le cas échéant;
- procède à une réévaluation, dans le cadre d'une mise à jour des listes, chaque fois qu'un changement de prix entraîne une modification de son statut d'inscription. Dans le cas des IPP, cela pourrait impliquer de revoir le statut d'inscription de plus d'un produit si une dénomination commune devient moins coûteuse qu'une autre qui n'a pas le même statut d'inscription. Cette situation pourrait notamment survenir lors de l'arrivée d'une version générique du dexlansoprazole ou lors de baisse de prix d'un IPP.

Ce mode d'opérationnalisation procure l'avantage de donner accès à la mesure du patient d'exception et d'offrir ainsi, sur une base exceptionnelle, le remboursement complet de tous les IPP pour des cas, conditions et circonstances particulières le requérant.

L'implantation de ce mode d'opérationnalisation présente cependant certains défis. En effet, chaque patient faisant usage d'un IPP transféré dans la section des médicaments d'exception devrait maintenant satisfaire à une indication reconnue pour le paiement de cet IPP afin de recevoir le remboursement de son médicament. Or, plusieurs d'entre eux risquent de ne pas y satisfaire initialement et devraient transférer à un autre IPP ou bien payer entièrement leur médicament. Pour toute personne qui satisfait à l'indication de paiement, un formulaire de demande d'autorisation, papier ou électronique, devrait être rempli par le médecin afin d'obtenir le remboursement d'un IPP inscrit comme médicament d'exception. Il s'agit d'une avenue fastidieuse pour le clinicien, qui requiert une communication avec le médecin (visite ou appel) et qui est difficile à mettre en place à la RAMQ étant donné le volume potentiel important de demandes à traiter. En effet, pour la RAMQ, un tel volume de demandes impliquerait une réorganisation de l'offre de services et l'ajout de ressources. La codification pourrait être une avenue à privilégier devant ce nombre possiblement élevé de demandes à traiter. Cela permettrait d'alléger le fardeau des médecins touchés. La codification est un processus mis en place par la RAMQ selon certains critères parmi lesquels on trouve toutefois une inscription dans la section des médicaments d'exception depuis plus d'un an. La présente situation ne satisfait pas à ce critère. La codification peut aussi faciliter le contournement de la mesure de remboursement et par conséquent limiter les économies monétaires anticipées. Enfin, une clause dérogatoire pourrait faciliter l'implantation, mais pourrait empêcher la réalisation d'une proportion des économies anticipées.

5 ANALYSES D'IMPACT BUDGÉTAIRE DES SCÉNARIOS DE REMBOURSEMENT

Afin de contenir la progression des coûts associés à l'utilisation des IPP, plusieurs stratégies de remboursement ont été étudiées. Les analyses d'impact budgétaire correspondantes ont été réalisées en considérant divers modes d'opérationnalisation et certaines hypothèses.

Les analyses d'impact budgétaire sont calculées en tenant compte de l'abolition de la règle de 15 ans appliquée depuis le 14 janvier 2013. Cela implique que tous les produits seront remboursés à la valeur du PPB de leur encadré. Les analyses d'impact budgétaire ont été réalisées à partir des quantités de comprimés des médicaments ciblés et sur la base historique de la plus récente période de 12 mois disponible selon les statistiques de facturation à la RAMQ (du 1^{er} octobre 2011 au 30 septembre 2012). La méthodologie utilisée comporte quatre étapes.

Étape 1

Une estimation des coûts annuels en médicaments pour l'ensemble des IPP est réalisée sur la base historique énoncée précédemment. Il est présumé que la facturation de ces médicaments resterait stable pour la prochaine période annuelle à venir.

Étape 2

Une prévision de ce que seraient ces coûts en médicaments si la mesure proposée était appliquée est alors calculée. Les prix retenus sont les PVG inscrits à la *Liste de médicaments* au 15 mars 2013, soit le PVG du produit le moins coûteux pour le dexlansoprazole, le lansoprazole, l'oméprazole et le pantoprazole, de même que pour l'ésoméprazole et le rabéprazole (depuis l'abolition de la règle de 15 ans). Pour chaque scénario, un prix maximal ainsi qu'un prix minimal pouvant être remboursés par le RPAM sont déterminés. Dans le cas des scénarios présentant une opérationnalisation par l'application d'un PMP, il est supposé que les ordonnances d'IPP dont le coût est au-dessus de ce prix seraient transférées vers une autre dénomination commune. Une première hypothèse est qu'elles seraient toutes redirigées vers la dénomination commune dont le PVG est le plus élevé parmi ceux qui satisfont au seuil du montant maximum (estimation conservatrice). Une seconde hypothèse (estimation optimiste) est que les ordonnances seraient toutes transférées à l'IPP dont le PVG est le plus bas. La situation réelle devrait se trouver entre ces deux prévisions. La méthode est similaire dans le cas des scénarios présentant une mesure de transfert vers la section des médicaments d'exception.

Étape 3

Les différences entre les montants de l'étape 2 et celui de l'étape 1 représentent les économies brutes (conservatrice et optimiste lorsqu'applicable) associées au scénario correspondant.

Étape 4

Plusieurs postulats ont ensuite été formulés afin de mieux rendre compte des économies qui seraient réalisées sur le budget médicament de la RAMQ pour le RPAM. À cette étape, les hypothèses retenues diffèrent selon que l'opérationnalisation serait par application d'un PMP ou par un transfert à la section des médicaments d'exception.

- **Postulat 1** : L'analyse d'impact budgétaire des différents scénarios présentant une opérationnalisation par application d'un PMP doit prendre en considération certaines catégories de personnes assurées du RPAM qui bénéficient d'une exemption de paiement des contributions monétaires. Ces populations exemptées ne paieraient pas la différence entre le PMP et le PVG si l'assuré ne désire pas changer de produit. Ce coût additionnel est assumé par la RAMQ. Pour tous les scénarios impliquant une opérationnalisation par application d'un PMP, l'hypothèse retenue est que toutes les personnes visées se prévaudraient d'une exemption. L'estimé obtenu est ainsi la perte maximale d'économies.
- **Postulat 2** : La mention « Ne pas substituer » n'intervient pas directement lors du transfert d'une dénomination commune à une autre. Toutefois, afin de prendre en considération une proportion de refus d'un prescripteur qu'un patient transfère à un autre IPP, un pourcentage de « Ne pas transférer » a été établi. Il est supposé que ce pourcentage serait semblable à celui de « Ne pas substituer » actuel pour la classe des IPP et que le coût additionnel qui en découlerait serait remboursé par la RAMQ dans le cas de l'opérationnalisation impliquant un transfert à la section des médicaments d'exception. En conséquence, selon ce qui a été observé par l'analyse de la facturation pour la période du 1er octobre 2011 au 30 septembre 2012 :
 - Pour les dénominations communes qui ont des versions génériques inscrites depuis longtemps, soit le lansoprazole et l'oméprazole, les proportions de refus de transfert considérées sont différentes selon qu'il s'agit de versions innovatrices ou génériques. Pour les versions innovatrices, la proportion de refus de transfert considérée est de 70 % des ordonnances (ce qui représente 73 % des comprimés). Pour les versions génériques, la proportion de refus de transfert considérée est de 9,5 % (ce qui représente 10,7 % des quantités de comprimés).
 - Pour les IPP qui ont des versions génériques inscrites et pour lesquels la méthode du PPB s'applique depuis peu (soit l'ésoméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole), il est considéré que 9,5 % des ordonnances ne seront pas transférées à un autre IPP (ce qui représente 10,7 % des quantités de comprimés).
- **Postulat 3** : Dans le cas d'une opérationnalisation par application d'un PMP sur les produits (marques de commerce, que ce soient des innovateurs ou des génériques), la mention « Ne pas substituer » ne permettra pas la prise en charge des coûts additionnels par la RAMQ des produits soumis à un PMP. En effet, ces coûts additionnels ne seront remboursés qu'aux assurés exemptés de PMP, soit les PAFDR, les enfants, les adultes de 18 ans à 25 ans qui sont aux études et qui habitent chez leurs parents ainsi que les personnes âgées de 65 ans ou plus recevant au moins 94 % du supplément de revenu garanti.
- **Postulat 4** : Pour tout type de scénario retenu, la contribution monétaire des personnes assurées participantes, soit la franchise et la coassurance appliquées à chaque ordonnance, doit être déduite des économies. Cette contribution est évaluée, pour l'ensemble des médicaments, à 19 % du coût des médicaments³. L'hypothèse retenue pour la classe des IPP est que cette contribution monétaire serait aussi de 19 %. Étant donné que ces médicaments sont utilisés largement dans la population, cette valeur apparaît réaliste pour cette classe de médicaments spécifique également.

³ Estimation obtenue à partir des données statistiques de la RAMQ : Bienvenue sur St@tRAMQ [site Web], disponible à : https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsInfoStats/CDF1_CnsullInfoStatsCNC_iut/DifsInfoStats.aspx.

- **Postulat 5** : Un pourcentage de succès de chaque scénario a aussi été appliqué, en tenant compte de la part de marché de chaque IPP, en 2011, pour les régimes d'assurance médicaments publics dans les provinces canadiennes où un scénario similaire est en vigueur. Ainsi, ces pourcentages sont appliqués aux économies nettes afin de mesurer l'étendue des économies potentiellement réalisables en utilisant les parts de marché minimales et maximales observées. Ces taux de succès ne s'appliquent qu'aux scénarios avec opérationnalisation par transfert à la section des médicaments d'exception.
- **Postulat 6** : Le scénario proposé est calculé en retenant les PVG inscrits à la Liste de médicaments du 15 mars 2013, soit le PVG du produit le moins coûteux de chacune des dénominations communes d'IPP. À ces PVG est ajouté le coût correspondant à la marge bénéficiaire du grossiste, en supposant que cet élément demeure constant pour les années à venir.

6 SCÉNARIOS DE REMBOURSEMENT ÉTUDIÉS

L'INESSS a procédé à l'analyse de plusieurs types de scénarios. D'une part, des scénarios privilégiant le remboursement d'un nombre variable de dénominations communes d'IPP en fonction de leur efficacité ont été analysés. D'autre part, des scénarios préconisant le recours à des appels d'offre ou à l'utilisation d'un prix de référence (calculé sur la base d'un coût moyen pondéré) ont aussi été regardés. Le scénario du recours à des appels d'offre n'a pas été retenu, parce que l'estimation des économies potentielles est difficile et peu fiable. Enfin, l'utilisation d'un prix de référence correspondant à un coût moyen pondéré n'a pas été non plus retenu. Il a été jugé que les inconvénients supplantent les avantages de l'application d'une telle mesure, et ainsi il a été décidé de ne pas considérer cette option dans la présente analyse.

6.1 Remboursement au prix des versions génériques des quatre inhibiteurs de la pompe à protons les plus coût-efficaces

Ce scénario favorise le remboursement de quatre dénominations communes, à savoir le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole. Le montant unitaire maximal remboursable est ainsi fixé au prix du générique de la quatrième dénomination commune la moins chère, soit les versions génériques de l'oméprazole à 0,5500 \$ le comprimé. Ces quatre dénominations communes représentent actuellement 75 % des ordonnances d'IPP dans le RPAM.

Tableau 5 Économies annuelles liées au remboursement au prix des versions génériques des quatre inhibiteurs de la pompe à protons les plus coût-efficaces

Mode d'opérationnalisation	Économies brutes	Économies liées à l'abolition du 15 ans*	Économies non réalisées liées aux exemptions du PMP†	Économies non réalisées liées au NPS/NPT	Économies pour le patient (franchise et co-assurance)	Économies nettes (min. et max.)
Transfert en médicaments d'exception	78 M\$ à 90 M\$	18 M\$	0	15 M\$ à 17 M\$	12 M\$ à 14 M\$	33 M\$ à 41 M\$ (28 M\$ à 40 M\$)
Application d'un PMP	78 M\$ à 90 M\$	18 M\$	17 M\$	0‡	12 M\$ à 14 M\$	32 M\$ à 41 M\$

NPS : mention « Ne pas substituer »; NPT : Indication de ne pas transférer; PMP : Prix maximal payable

* Les économies liées à l'abolition de la règle de 15 ans n'ont pas été considérées puisque cette mesure est déjà en application.

† Coût relatif à l'exemption maximale si toutes les personnes assurées exemptées de contribution monétaire désirent conserver un IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi par le scénario retenu.

‡ La possibilité d'une mention de ne pas transférer d'un IPP à un autre n'est pas prise en considération puisque cela ne s'applique pas dans le cas d'une opérationnalisation par application d'un PMP. De plus, la mention « Ne pas substituer » ne permet pas la prise en charge des coûts additionnels par la RAMQ des produits soumis à un PMP.

Source : environnement informationnel, RAMQ.

Dans l'analyse de sensibilité des économies nettes selon l'opérationnalisation par transfert à la section des médicaments d'exception, un pourcentage de succès⁴ minimal de 84 % et maximal de 97 % a été considéré, reflétant ainsi les parts de marché observées dans les provinces canadiennes ayant adopté un scénario à trois IPP puisqu'aucune province ne favorise le remboursement de quatre dénominations communes.

6.2 Remboursement au prix des versions génériques des trois inhibiteurs de la pompe à protons les plus coût-efficaces

Ce scénario favorise le remboursement de trois dénominations communes, à savoir le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole. Le montant unitaire maximal remboursable est ainsi fixé au prix du générique de la troisième dénomination commune la moins chère, soit les versions génériques du pantoprazole à 0,5054 \$ le comprimé. Ces trois dénominations communes représentent actuellement 68 % des ordonnances d'IPP dans le RPAM.

Tableau 6 Économies annuelles liées au remboursement au prix des versions génériques des trois inhibiteurs de la pompe à protons les plus coût-efficaces

Mode d'opérationnalisation	Économies brutes	Économies liées à l'abolition du 15 ans*	Économies non réalisées liées aux exemptions du PMP [†]	Économies non réalisées liées au NPS/NPT	Économies pour le patient (franchise et co-assurance)	Économies nettes (min. et max.)
Transfert en médicaments d'exception	82 M\$ à 93 M\$	18 M\$	0	16 M\$ à 17 M\$	13 M\$ à 14 M\$	35 M\$ à 44 M\$ (29 M\$ à 41 M\$)
Application d'un PMP	82 M\$ à 93 M\$	18 M\$	18 M\$	0 [‡]	12 M\$ à 14 M\$	35 M\$ à 44 M\$

NPS : mention « Ne pas substituer »; NPT : Indication de ne pas transférer; PMP : Prix maximal payable

* Les économies liées à l'abolition de la règle de 15 ans n'ont pas été considérées puisque cette mesure est déjà en application.

† Coût relatif à l'exemption maximale si toutes les personnes assurées exemptées de contribution monétaire désirent conserver un IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi par le scénario retenu.

‡ La possibilité d'une mention de ne pas transférer d'un IPP à un autre n'est pas prise en considération puisque cela ne s'applique pas dans le cas d'une opérationnalisation par application d'un PMP. De plus la mention « Ne pas substituer » ne permet pas la prise en charge des coûts additionnels par la RAMQ des produits soumis à un PMP.

Source : environnement informationnel, RAMQ.

Dans l'analyse de sensibilité des économies nettes selon l'opérationnalisation par transfert à la section des médicaments d'exception, un pourcentage de succès⁵ minimal de 84 % et maximal de 97 % a été considéré, reflétant ainsi les parts de marché observées dans les provinces canadiennes ayant adopté un scénario similaire.

⁴ Calculé à partir de la banque de données IMS-Brogan.

⁵ Calculé à partir de la banque de données IMS-Brogan.

6.3 Remboursement au prix des versions génériques des deux inhibiteurs de la pompe à protons les plus coût-efficaces

Ce scénario favorise le remboursement de deux dénominations communes, à savoir le lansoprazole et le rabéprazole. Le montant unitaire maximal remboursable est ainsi fixé au prix du générique de la deuxième dénomination commune la moins chère, soit les versions génériques du lansoprazole à 0,5000 \$ le comprimé. Ces deux dénominations communes représentent actuellement 14 % des ordonnances d'IPP dans le RPAM.

Tableau 7 Économies annuelles liées au remboursement au prix des versions génériques des deux inhibiteurs de la pompe à protons les plus coût-efficaces

Mode d'opérationnalisation	Économies brutes	Économies liées à l'abolition du 15 ans *	Économies non réalisées liées aux exemptions du PMP †	Économies non réalisées liées au NPS/NPT	Économies pour le patient (franchise et co-assurance)	Économies nettes (min. et max.)
Transfert en médicaments d'exception	83 M\$ à 109 M\$	18 M\$	0	16 M\$ à 19 M\$	13 M\$ à 17 M\$	36 M\$ à 55 M\$ (16 M\$ à 37 M\$)
Application d'un PMP	83 M\$ à 109 M\$	18 M\$	18 M\$	0 ‡	12 M\$ à 17 M\$	35 M\$ à 56 M\$

NPS : mention « Ne pas substituer »; NPT : Indication de ne pas transférer; PMP : Prix maximal payable

* Les économies liées à l'abolition de la règle de 15 ans n'ont pas été considérées puisque cette mesure est déjà en application.

† Coût relatif à l'exemption maximale si toutes les personnes assurées exemptées de contribution monétaire désirent conserver un IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi par le scénario retenu.

‡ La possibilité d'une mention de ne pas transférer d'un IPP à un autre n'est pas prise en considération puisque cela ne s'applique pas dans le cas d'une opérationnalisation par application d'un PMP. De plus, la mention « Ne pas substituer » ne permet pas la prise en charge des coûts additionnels par la RAMQ des produits soumis à un PMP.

Source : environnement informationnel, RAMQ.

Dans l'analyse de sensibilité des économies nettes selon l'opérationnalisation par transfert à la section des médicaments d'exception, un pourcentage de succès⁶ minimal de 44 % et maximal de 68 % a été considéré, reflétant ainsi les parts de marché observées dans les provinces canadiennes ayant adopté un scénario similaire.

6.4 Remboursement au prix de la version générique de l'inhibiteur de la pompe à protons le plus coût-efficace

Ce scénario favorise le remboursement d'une seule dénomination commune, à savoir le rabéprazole. Le montant unitaire maximal remboursable est ainsi fixé au prix du générique du rabéprazole 20 mg à 0,3344 \$ le comprimé pour les IPP à teneur correspondante et du rabéprazole 10 mg à 0,1672 \$ le comprimé pour les faibles teneurs des IPP correspondants. Cette dénomination commune représente actuellement 3 % des ordonnances d'IPP dans le RPAM.

⁶ Calculé à partir de la banque de données IMS-Brogan.

Tableau 8 Économies annuelles liées au remboursement au prix de la version générique de l'inhibiteur de la pompe à protons le plus coût-efficace

Mode d'opérationnalisation	Économies brutes	Économies liées à l'abolition du 15 ans *	Économies non réalisées liées aux exemptions du PMP †	Économies non réalisées liées au NPS/NPT	Économies pour le patient (franchise et co-assurance)	Économies nettes (min. et max.)
Transfert en médicaments d'exception	112 M\$	18 M\$	0	19 M\$	18 M\$	57 M\$ (21 M\$ à 33 M\$)
Application d'un PMP	112 M\$	18 M\$	20 M\$	0‡	17 M\$	57 M\$

NPS : mention « Ne pas substituer »; NPT : Indication de ne pas transférer; PMP : Prix maximal payable

* Les économies liées à l'abolition de la règle de 15 ans n'ont pas été considérées puisque cette mesure est déjà en application.

† Coût relatif à l'exemption maximale si toutes les personnes assurées exemptées de contribution monétaire désirent conserver un IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi par le scénario retenu.

‡ La possibilité d'une mention de ne pas transférer d'un IPP à un autre n'est pas prise en considération puisque cela ne s'applique pas dans le cas d'une opérationnalisation par application d'un PMP. De plus, la mention « Ne pas substituer » ne permet pas la prise en charge des coûts additionnels par la RAMQ des produits soumis à un PMP.

Source : environnement informationnel, RAMQ.

Dans l'analyse de sensibilité des économies nettes concernant la section des médicaments d'exception, un pourcentage de succès⁷ minimal de 36 % et maximal de 58 % a été considéré, reflétant ainsi les parts de marché observées dans les provinces canadiennes ayant adopté un scénario similaire.

⁷ Calculé à partir de la banque de données IMS-Brogan.

7 CONSÉQUENCES SUR LA POPULATION ET SUR LE SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Afin de bien déterminer et apprécier les répercussions d'un changement des modalités de remboursement des IPP pour la population et pour le système de santé, les fédérations, les associations et les ordres concernés ont été rencontrés. Entre le 10 et le 12 décembre 2012, la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ), l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP), l'Association des gastro-entérologues du Québec (AGEQ), la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ), le Collège des médecins du Québec (CMQ), l'Association des pharmaciens en établissements de santé (APES) et l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) ont été rencontrés.

Parmi les grands messages reçus lors de ces consultations préliminaires avec les parties concernées, on retient que :

- Les fédérations, les associations professionnelles et les ordres rencontrés se sont dits d'accord avec la démarche effectuée pour contenir les coûts élevés reliés au remboursement des IPP.
- Les changements envisagés auront des impacts sur tous les praticiens et le fardeau de l'implantation de ces changements reposera principalement sur les pharmaciens du milieu communautaire. De plus, compte tenu du grand nombre de personnes touchées par les changements envisagés, il est impératif qu'une période de transition de plusieurs mois soit accordée pour permettre de toutes les joindre et d'effectuer les changements progressivement.
- L'ordonnance collective est un outil privilégié pour aider à gérer ce changement. Il ne faut cependant pas sous-estimer les difficultés d'opérationnaliser de telles ordonnances collectives.

De plus, l'INESSS a rencontré le 14 décembre 2012, les fabricants d'IPP de Rx&D pour les informer de la demande d'avis du ministre. Nous avons recueilli leurs commentaires et leurs suggestions

Enfin, l'INESSS a consulté l'AGEQ afin de recueillir ses commentaires au regard de l'avis sur le remboursement des IPP. Il ressort de cette consultation plusieurs interrogations notamment sur le mécanisme de transfert d'un IPP vers un autre ; sur la présence d'un mode d'exemption pour les patients nécessitant un IPP particulier ; et enfin sur le maintien du remboursement pour les deux IPP présentement approuvés chez les enfants.

7.1 Conséquences sur les patients

L'analyse des données cliniques et de l'efficacité comparative des IPP a permis d'établir deux constats. D'une part, il n'y a pas de différence cliniquement importante entre les IPP à dose habituelle pour le traitement de plusieurs affections. Les différences ponctuelles repérées entre les IPP n'ont pas de traduction clinique significative, sauf dans quelques exceptions mentionnées plus loin. D'autre part, il n'y a pas de données permettant de démontrer la supériorité d'un IPP par rapport à un autre dans l'ensemble des indications. Enfin, il n'y a pas de données validées qui favorisent un IPP par rapport à un autre dans les populations particulières, mis à part chez les

enfants et les femmes enceintes ou qui allaitent. Un changement d'IPP ne devrait donc pas avoir de conséquence néfaste sur la santé des personnes. Le recours à un scénario à plusieurs dénominations communes permettrait d'en réduire au minimum les répercussions. Pour un patient donné, les conséquences seront surtout les inconvénients reliés au changement possible du montant à payer ou du produit reçu. Toutefois, les répercussions sur les patients seront significatives considérant particulièrement le grand nombre d'assurés qui devront possiblement changer de dénomination commune d'IPP pour ne pas encourir de coûts additionnels.

Entre le 1^{er} octobre 2011 et le 30 septembre 2012, 681 644 personnes assurées au RGAM ont reçu une ordonnance d'IPP. Les répercussions de la décision de favoriser le remboursement de certains IPP sur les patients varient grandement selon le nombre de dénominations communes favorisées par les scénarios.

Tableau 9 Nombre d'assurés touchés selon les scénarios de remboursement des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Scénario de remboursement	Dénominations communes (DC) favorisées	Nombre de patients touchés* par un changement de DC (% †)
4 IPP	Lansoprazole, oméprazole, pantoprazole et rabéprazole	196 023 (28,8 %)
3 IPP	Lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole	251 469 (36,9 %)
2 IPP	Lansoprazole et rabéprazole	594 778 (87,3 %)
1 IPP	Rabéprazole	662 817 (97,2 %)

* Un patient touché aura à choisir de payer le montant excédentaire ou de transférer à un IPP dont le coût est couvert entièrement par le RPAM.

† Pourcentage d'assurés touchés par rapport à l'ensemble des assurés faisant usage d'un IPP au cours de la période.

Source : environnement informationnel, RAMQ.

Un très grand nombre de patients sera touché quel que soit le scénario retenu. L'ajout ou le retrait d'une dénomination commune favorisée peut cependant avoir des conséquences importantes sur le nombre de patients touchées. Par exemple, l'ajout du pantoprazole parmi les dénominations communes favorisées dans le scénario à trois IPP permet de diminuer le nombre de personnes touchées de plus de la moitié comparativement au scénario à deux IPP.

Pour ce qui est de certaines clientèles particulières comme les personnes atteintes de dysphagie grave ou celles qui sont porteuses d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale, les conséquences pourraient être plus importantes si le scénario retenu ne permet pas le remboursement complet d'un IPP adapté à leur condition. En effet, certaines personnes pourraient ne pas être en mesure de déboursier les coûts additionnels et choisir de cesser leur traitement. Les conséquences pourraient alors être sérieuses sur leur état de santé. Par ailleurs, l'usage de formulations d'IPP non conçues pour administration par sonde nasogastrique ou gastrojéjunale peut aussi avoir des répercussions significatives, voire graves pour les patients et le système de santé. En effet, l'occlusion d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale peut résulter en une pneumonie d'aspiration ou une infection intra-abdominale dont la conséquence peut même être fatale. Des soins de santé seront aussi requis pour le remplacement de la sonde.

7.2 Conséquences sur les pharmaciens

Les pharmaciens, et plus spécifiquement la quasi-totalité des pharmaciens du milieu communautaire, se retrouveront en première ligne pour assurer la mise en application de tous les scénarios analysés et selon les deux modes d'opérationnalisation. Cela représenterait potentiellement 5 758 pharmaciens propriétaires et pharmaciens salariés d'officines privées en 2012 [OPQ, 2012, p. 48]. Ils interviendront avec l'ensemble des assurés touchés pour les informer des changements et les aider à faire un choix éclairé. Le cas échéant, ils verront à l'application individuelle d'une ordonnance collective et devront vraisemblablement communiquer avec le médecin traitant dans certaines circonstances. Les répercussions sur les pharmaciens seront considérables. Ils auront besoin de temps pour rejoindre leurs patients et les aider à cheminer dans cette réflexion.

Pour leur part, les pharmaciens d'établissements seront moins touchés. Ils répondront certainement à un grand nombre de questions provenant des patients et médecins touchés par la mesure. Ils seront aussi confrontés à l'enjeu de la continuité des soins, et ce, tout particulièrement lorsqu'un patient quittera le milieu hospitalier après une hospitalisation. Le déploiement des activités liées au bilan comparatif des médicaments à l'arrivée et au départ d'un patient devrait prendre la nouvelle mesure de remboursement des IPP en considération.

Entre le 1^{er} octobre 2011 et le 30 septembre 2012, 1 987 pharmacies ont délivré des IPP au Québec, soit la quasi-totalité des pharmacies.

Tableau 10 Nombre de pharmacies dispensatrices d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) touchées selon les scénarios de remboursement

Scénario de remboursement	Dénominations communes (DC) favorisées	Pharmacies touchées par un changement de DC (% *)
4 IPP	Lansoprazole, oméprazole, pantoprazole et rabéprazole	1 982 (99,7 %)
3 IPP	Lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole	1 983 (99,8 %)
2 IPP	Lansoprazole et rabéprazole	1 986 (99,9 %)
1 IPP	Rabéprazole	1 987 (100 %)

* Pourcentage de pharmacies touchées par rapport à l'ensemble des pharmacies ayant délivré au moins un IPP au cours de la période.
Source : environnement informationnel, RAMQ.

L'ensemble des pharmacies communautaires sera touché quel que soit le scénario retenu. De plus, dans tous les cas, chacune devra intervenir auprès de nombreux utilisateurs d'IPP.

7.3 Conséquences sur les médecins

Les médecins seront aussi affectés par la mesure retenue, probablement plus en deuxième ligne, après les pharmaciens. Comme discuté plus haut, ils seront interpellés par les pharmaciens pour discuter de cas particuliers ou répondre à diverses questions pour leurs patients relativement à l'application des ordonnances collectives, par exemple. De plus, ils seront vraisemblablement sollicités par certains de leurs patients. Dans le cas d'une opérationnalisation impliquant le

transfert de certaines dénominations communes à la section des médicaments d'exception, ils devront également veiller à obtenir les autorisations requises pour le remboursement des IPP inscrits à cette section.

Entre le 1^{er} octobre 2011 et le 30 septembre 2012, 13 208 médecins de famille ont prescrit des IPP (soit 44 % des médecins de famille), 235 gastroentérologues (92 %) et 7 247 médecins d'autres disciplines (60 %). Les répercussions de la décision de favoriser le remboursement de certains IPP sur les médecins varient selon le nombre de dénominations communes favorisées.

Tableau 11 Nombre de médecins prescripteurs d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) touchés selon les scénarios de remboursement

Scénario de remboursement	Dénominations communes favorisées	Médecins de famille (% [*])	Gastroentérologues (% [*])	Autres spécialistes (% [*])
4 IPP	Lansoprazole, oméprazole, pantoprazole rabéprazole	9 979 (75,6 %)	221 (94 %)	4 233 (58,4 %)
3 IPP	Lansoprazole, pantoprazole rabéprazole	10 653 (80,7 %)	226 (96,2 %)	4 919 (67,9 %)
2 IPP	lansoprazole rabéprazole	12 942 (98 %)	231 (98,3 %)	6 773 (93,5 %)
1 IPP	Rabéprazole	13 169 (99,7 %)	234 (99,6 %)	7 220 (99,6 %)

* Représente le pourcentage de médecins de familles, gastroentérologues et médecins d'autres spécialités touchés, par rapport au même groupe de médecins ayant prescrit au moins un IPP au cours de la période.

Source : environnement informationnel, RAMQ

Un grand nombre de médecins sera touché quel que soit le scénario retenu, et ce, tant les médecins de famille, les gastroentérologues que les autres spécialistes. Les gastroentérologues ayant prescrit des IPP seront touchés à plus de 94 %. Les médecins de famille ayant prescrit des IPP seront touchés à plus de 75 %. Dans le cas des médecins d'autres disciplines, la proportion varie particulièrement entre les scénarios à deux ou trois IPP.

Les médecins pratiquant en établissement seront également interpellés dans les activités relatives au bilan comparatif des médicaments, particulièrement au départ des patients.

7.4 Conséquences sur le système de santé

Les conséquences potentielles sur le système de santé en général découlant des changements dans les modalités de remboursement des IPP doivent aussi être prises en compte. Ces conséquences iront croissantes à mesure que le nombre de dénominations communes non favorisées augmentera. Bien qu'il n'y ait pas de différence cliniquement importante entre les IPP à dose habituelle pour le traitement de plusieurs affections, il est possible qu'un patient donné réponde moins bien au traitement par une dénomination commune que par une autre. Le cas échéant, un tel patient pourrait communiquer avec son médecin ou son pharmacien et peut-être devoir prendre un rendez-vous médical. Ces cas devraient toutefois être peu nombreux. Par ailleurs, certains patients pourraient plutôt choisir d'arrêter tout simplement de prendre leur médicament. Cela pourrait amener le patient à consulter son médecin de famille ou même consulter à l'urgence, voire être hospitalisé. Conséquemment, le nombre de visites médicales en cabinet et à l'urgence pourrait augmenter. Il est difficile d'estimer les coûts de même que les répercussions de ces visites sur le système de santé.

En contrepartie, la mise en place d'une nouvelle modalité de remboursement des IPP sera peut-être l'occasion pour plusieurs praticiens de réévaluer l'indication justifiant l'usage d'un IPP chez un patient et d'envisager l'arrêt du traitement chez certains lorsque les circonstances le permettent.

8 DISCUSSION

Concernant les aspects cliniques, la classe des IPP jouit d'un avantage important puisque les dénominations communes qui la composent sont jugés d'efficacité équivalente au plan thérapeutique dans le traitement du RGO symptomatique, du RGO négatif à l'endoscopie, de l'œsophagite par RGO, pour la cicatrisation des ulcères consécutifs à la prise d'AINS et la prévention de ces ulcères et enfin lors d'usage pour l'éradication de l'infection par *H. pylori*. En effet, il n'y a pas de différence cliniquement importante entre les IPP à dose habituelle pour le traitement de ces affections. De plus, les différences ponctuelles repérées entre les IPP n'ont pas de traduction clinique significative, sauf dans quelques exceptions mentionnées plus loin. Enfin, il n'y a pas de données permettant de démontrer la supériorité d'un IPP par rapport à un autre dans l'ensemble des indications. Il importe cependant de rappeler que l'utilisation des IPP pour une pathologie digestive haute confirmée représenterait, au Québec, moins de 20 % des utilisateurs, alors que la majorité des études d'efficacité portent sur ces pathologies.

Par ailleurs, il n'y a pas de données d'efficacité et d'innocuité validées qui favorisent un IPP par rapport à un autre dans les populations particulières. Cependant, chez les enfants et les femmes enceintes ou qui allaitent, l'usage de certains IPP est mieux documenté que pour d'autres. Des recommandations spécifiques sur le choix d'un IPP existent chez ces dernières populations. Il apparaît important d'en tenir compte. De même, il importe d'offrir une option de traitement dont le mode d'administration convient aux enfants, aux personnes atteintes de dysphagie grave et à celles qui sont porteuses d'une sonde nasogastrique ou d'un autre type.

Relativement aux aspects économiques, le coût mensuel de traitement avec les IPP varie selon la dénomination commune et selon la dose, soit de 5,02 \$ à 47,66 \$. Du point de vue pharmacoéconomique, en considérant une équivalence d'efficacité des IPP inscrits à la *Liste de médicaments*, laquelle est appuyée par l'analyse des données probantes et par un consensus d'experts, une analyse de minimisation des coûts peut être réalisée entre les IPP. Les scénarios de remboursement développés tiennent compte de cet ordonnancement des IPP selon leur efficacité relative, soit en ordre décroissant : le rabéprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, l'oméprazole, le dexlansoprazole et l'ésoméprazole. Selon une analyse semblable, mais considérant les IPP recommandés pour administration chez les enfants, les personnes dysphagiques ou celles qui sont porteuses d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale, ce sont l'ésoméprazole et le lansoprazole qui s'avèrent les options les plus coût-efficaces, en ordre décroissant.

Pour ce qui est du choix du mode d'opérationnalisation, il s'agit d'un élément important. En effet, comme il a été mentionné précédemment, ce choix entraîne des répercussions significatives, notamment pour les patients, les professionnels de la santé, le gouvernement, la RAMQ et l'INESSS. Ces conséquences sont de nature clinique, économique, organisationnelle et administrative. Toutefois, il est important de rappeler que dans tous les scénarios, tous les IPP demeurent accessibles. Dans le cas de l'opérationnalisation par application d'un PMP, c'est le montant du remboursement par la RAMQ qui varierait pour chaque IPP selon le scénario regardé, alors que dans le cas de l'opérationnalisation par transfert d'IPP à la section des médicaments d'exception, ce sont des essais préalables, ou d'autres considérations, qui limiteraient l'accès à certains IPP. Le tableau suivant présente les différences entre les deux modes d'opérationnalisation étudiés.

Tableau 12 Analyse comparative des avantages et inconvénients des deux modes d'opérationnalisation

Mode d'opérationnalisation	Avantages	Inconvénients
Transfert à la section des médicaments d'exception des dénominations communes des IPP non favorisées	Les cas d'exception peuvent être pris en charge grâce à la mesure du patient d'exception. Mise en place possible de la codification, processus facilitant le processus de demande d'autorisation des médicaments d'exception par les prescripteurs et facilitant le traitement de ces demandes par la RAMQ. Toutefois, la codification n'est habituellement possible qu'un an après l'inscription d'un produit à la section des médicaments d'exception.	Lourdeur administrative pour les médecins pour faire autoriser des demandes. Très lourd administrativement à gérer à la RAMQ et à l'INESSS. Très coûteux à implanter puisque la gestion des demandes d'autorisation doit être réalisée par des employés à la RAMQ. Impossible à mettre en œuvre d'ici le 15 mars 2013. La codification pourrait faciliter le contournement de la mesure touchant la classe des IPP.
Application d'un montant maximum pour les dénominations communes des IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi	Les cas d'exception peuvent être pris en charge pour les assurés exemptés du PMP. Opérationnalisation simple, lourdeur moindre au point de vue administratif pour la RAMQ et l'INESSS. Implantation peu coûteuse. Applicable rapidement.	Les cas, conditions et circonstances particulières, autres que ceux touchant les personnes exemptées d'une contribution additionnelle comme pour les PMP, ne sont pas pris en charge dans le cas des IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi.

Il ressort de cette analyse que c'est l'opérationnalisation par application d'un PMP sur les IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi qui semble la plus avantageuse dans le contexte actuel. Parmi les avantages de ce mode d'opérationnalisation, on retient : la prise en charge possible de certains cas d'exception, sa plus grande souplesse dans la gestion de la mesure à court et moyen termes, son implantation rapide et son coût moindre.

Toutefois, ce mode d'opérationnalisation ne permet pas d'accorder exceptionnellement un remboursement complet d'un IPP dont le PVG est supérieur au seuil établi pour des cas, des conditions ou des circonstances particulières, autres que pour les patients exemptés. Dans ce contexte, des difficultés éventuelles sont prévisibles pour les scénarios où peu de dénominations communes sont favorisées compte tenu des variations interindividuelles dans la réponse et la tolérance au traitement par les IPP et des besoins spécifiques pour différentes populations particulières déterminées préalablement. Le problème demeure entier pour les patients dysphagiques graves, les patients porteurs d'une sonde nasogastrique et gastrojéjunale pour lesquels l'INESSS reconnaît l'usage du Nexium^{MC} et du Prevacid^{MC} FasTab comme des options de traitement acceptables en fonction des critères prévus à la loi.

Les conséquences sur la santé de la population qui résulteront de l'implantation de cette mesure devraient être minimales étant donné l'efficacité similaire des différents IPP. Un grand nombre de personnes risquent cependant d'être touchées par des modifications dans leur traitement. Par ailleurs, les conséquences sur le système de santé seront plus importantes. Le tableau suivant présente une analyse comparative entre les différents scénarios.

Tableau 13 Analyse comparative des avantages et inconvénients des scénarios de remboursement

Scénario	Avantages	Inconvénients
<p>Remboursement de 4 IPP au prix des génériques : lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole</p>	<p>Les IPP favorisés représentent 75 % des ordonnances d'IPP. Impact minimal sur les parties concernées : 29 % des patients*, 76 % des médecins de famille†, 94 % des gastroentérologues† et 58 % des autres disciplines†. Remboursement complet d'un IPP indiqué en pédiatrie et dont le mode d'administration est facilitant. Remboursement complet d'IPP recommandés chez les femmes enceintes ou qui allaitent.</p>	<p>Économies anticipées les plus faibles.</p>
<p>Remboursement de 3 IPP au prix des génériques : lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole</p>	<p>Les IPP favorisés représentent 68 % des ordonnances d'IPP. Impact parmi les plus faibles sur les parties concernées : 37 % des patients*, 81 % des médecins de famille†, 96 % des gastroentérologues† et 68 % des autres disciplines†. Remboursement complet d'un IPP indiqué en pédiatrie et dont le mode d'administration est facilitant. Remboursement complet d'IPP recommandés chez les femmes enceintes ou qui allaitent.</p>	<p>Deuxième scénario le plus faible en économies anticipées.</p>
<p>Remboursement de 2 IPP au prix des génériques : lansoprazole, rabéprazole</p>	<p>Remboursement complet d'un IPP indiqué en pédiatrie et dont le mode d'administration est facilitant. Remboursement complet d'un IPP recommandé chez les femmes enceintes. Deuxième scénario permettant d'aller chercher le plus d'économies.</p>	<p>Les IPP favorisés représentent seulement 14 % des ordonnances d'IPP. Économies anticipées de même ampleur que celles générées si 3 ou 4 IPP sont favorisés. Impact important sur les parties concernées, 87 % des patients*, 98 % des médecins de famille†, 98 % des gastroentérologues† et 93 % des autres disciplines†. Pas de remboursement complet d'un des IPP privilégiés chez les femmes qui allaitent.</p>

Scénario	Avantages	Inconvénients
Remboursement d'un seul IPP au prix des génériques : rabéprazole	Scénario générant le plus d'économies si appliqué par une mesure de prix.	L'IPP privilégié ne touche que 3 % des ordonnances d'IPP. Impact majeur sur les parties concernées, 97 % des patients*, 100 % des médecins de famille [†] , 100 % des gastroentérologues [†] et 100 % des autres disciplines [†] . Pas de remboursement complet d'un IPP indiqué en pédiatrie et dont le mode d'administration est facilitant. Pas de remboursement complet d'IPP recommandés chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

IPP = inhibiteur de la pompe à protons; PMP = prix maximal payable

* Un patient touché aura à choisir de payer le montant excédentaire ou de transférer à un IPP dont le coût est couvert entièrement par le RPAM. Le pourcentage d'assurés touchés par rapport à l'ensemble des assurés faisant usage d'un IPP au cours de la période.

† Représente le pourcentage de médecins de familles, gastroentérologues et médecins d'autres spécialités touchés, par rapport au même groupe de médecins ayant prescrit au moins un IPP au cours de la période.

Des quatre scénarios étudiés, il apparaît que les scénarios de remboursement à moins de trois dénominations communes soient les plus difficiles à mettre en place dans le contexte actuel. Malgré les économies importantes qu'il génère, le scénario où seul le rabéprazole serait favorisé présente des embûches importantes. D'abord, cette dénomination commune ne faisant pas partie des IPP recommandés pour usage chez certaines populations particulières, le choix d'un scénario ne favorisant que le rabéprazole requiert un système de gestion des cas particuliers. Ce système de gestion des cas particuliers, possible dans le cas de l'opérationnalisation par un transfert de certaines dénominations communes à la section des médicaments d'exception, est toutefois beaucoup plus difficile à mettre en œuvre dans le cas de l'opérationnalisation par application d'un PMP. Par ailleurs, l'implantation d'un tel scénario entraînerait des conséquences sur un très grand nombre de patients puisque cette dénomination commune ne représentait que 3 % des ordonnances durant la dernière année.

Le scénario de remboursement à deux IPP, soit le lansoprazole et le rabéprazole, présente peu d'avantages en comparaison avec celui à trois IPP. Pour des économies relativement similaires, le scénario de remboursement de trois IPP touche 340 000 patients de moins et permet de favoriser une dénomination commune bien documentée pour le traitement des femmes enceintes ou qui allaitent.

L'implantation d'un scénario de remboursement de trois ou quatre IPP aura des conséquences sur un grand nombre de patients, de pharmaciens et de médecins. Pour les patients, les conséquences seront surtout liées au paiement d'un montant excédentaire s'ils veulent maintenir leur IPP actuel ou au changement d'un IPP pour un autre. Pour leur part, les pharmaciens d'officines privées devront expliquer aux assurés touchés les changements et, le cas échéant, verront à l'application individuelle d'une ordonnance collective.

Une période de transition apparaît nécessaire afin de déployer un plan de communication qui permettra de rejoindre l'ensemble des personnes touchées par cette nouvelle mesure de remboursement. Il sera également important de développer et de mettre en place des ordonnances collectives afin de faciliter le transfert vers d'autres IPP. Le délai permettra aux pharmaciens de joindre leurs patients, de les aider à cheminer dans cette réflexion et de faire un choix éclairé d'ici l'entrée en vigueur de la nouvelle mesure. Il permettra aux médecins d'assurer le transfert d'IPP, le cas échéant, pour certains de leurs patients qu'ils verront en consultation d'ici l'entrée en vigueur. Enfin, le délai leur permettra aussi de revoir certains cas particuliers et de convenir de la meilleure approche de traitement pour ces personnes.

Enfin, du fait de la méthode de gestion actuelle des PMP, aucun des scénarios opérationnalisés par l'application d'un montant maximum ne permet le remboursement complet d'un IPP dont le mode d'administration est adapté aux personnes atteintes de dysphagie grave ou à celles qui sont porteuses d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale.

9 RECOMMANDATIONS

Les recommandations de l'INESSS s'appuient principalement sur les éléments suivants :

1. L'utilisation efficace des ressources en soins de santé constitue une mission importante de l'INESSS.
2. Les dépenses liées à la classe des IPP représentent près de 7 % des dépenses du RPAM (197 millions de dollars), dont près de 64 % sont attribués aux médicaments novateurs.
3. Les médicaments de la classe des IPP présentent une efficacité thérapeutique similaire.
4. L'équivalence thérapeutique des IPP ayant été reconnue par l'INESSS, une approche de minimisation des coûts est à privilégier du point de vue pharmacoéconomique. De nouvelles modalités de remboursement fondées sur ce principe assureraient l'usage de médicaments jugés plus coût-efficaces, assurant ainsi une utilisation plus efficiente des deniers publics.
5. De nouveaux modes de remboursement, fondés sur une approche de minimisation des coûts, pourraient réduire les dépenses en santé de 16 à 57 millions de dollars sur une base annuelle et de façon récurrente, selon le scénario retenu par le ministre.
6. L'INESSS reconnaît cependant, du point de vue clinique, des différences interindividuelles pour l'obtention d'une réponse clinique jugée adéquate ou, dans certaines circonstances cliniques particulières (notamment dans le cas des interactions médicamenteuses, des femmes enceintes et des enfants), la nécessité de privilégier un IPP par rapport à un autre; supportant des scénarios à plusieurs IPP remboursés dans le RPAM.
7. L'instauration d'un montant maximum, opéré par l'application d'un PMP, est la mesure d'opérationnalisation recommandée pour des considérations d'efficacité systémique et pour permettre aux patients qui le désirent de poursuivre leur thérapie actuelle à condition qu'ils assument le coût excédentaire d'acquisition comparativement au montant maximal payable remboursé par le RGAM.
8. Le scénario visant le remboursement de deux dénominations communes d'IPP ne devrait pas être favorisé compte tenu des faibles économies qu'il génère comparativement aux autres scénarios en contrepartie du nombre beaucoup plus grand d'assurés et de professionnels de la santé pour lesquels il entraîne des répercussions.
9. Les scénarios de remboursement de trois ou quatre dénominations communes réduisent au minimum les répercussions sur les patients et les professionnels de la santé, bien que nombre d'entre eux demeurent touchés. Les principales différences entre ces scénarios se situent d'une part au plan des économies générées et d'autre part, au plan du nombre d'assurés et de professionnels touchés. Le scénario favorisant trois dénominations communes permet de réaliser environ 3 M\$ d'économies supplémentaires, mais toucherait en contrepartie 55 000 assurés additionnels.
10. Pour un nombre limité de patients, dont il est difficile d'évaluer la prévalence au sein du RPAM, une valeur thérapeutique différentielle doit être reconnue aux formes de Nexium^{MC} et de Prevacid^{MC} FasTab, afin de permettre que le médicament soit aisément avalé ou qu'il soit administré par une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale; tel que stipulé dans les monographies de Santé Canada. Ces formes pharmaceutiques d'ésoméprazole et de lansoprazole doivent être considérées pour les patients présentant une dysphagie grave ou étant porteurs d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale ainsi que pour les clientèles pédiatriques.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre :

- De privilégier les scénarios de remboursement de trois ou quatre dénominations communes d'IPP selon un mode d'opérationnalisation impliquant l'instauration d'un montant maximum, opéré par l'application d'un PMP.
- D'instaurer cette mesure avec un délai d'application de la décision d'au moins six mois afin de :
 - Développer et déployer un plan de communication permettant de joindre les assurés et de soutenir les pharmaciens, les médecins et les autres professionnels de la santé touchés par ces changements.
 - Développer avec les différents groupes de professionnels interpellés des ordonnances collectives permettant de faciliter l'implantation du scénario choisi ou encore, permettre pour cette classe spécifique de médicaments, la substitution thérapeutique par les pharmaciens dans le cadre de la loi 41, et ce, afin de favoriser la mise en place progressive de la mesure et d'éviter des visites médicales relatives à cette mesure.
 - Donner aux citoyens et aux professionnels de la santé le temps de bien comprendre cette nouvelle mesure et de faire un choix éclairé la concernant, et ce, avant son entrée en vigueur.
 - Effectuer des communications auprès des assureurs privés afin de les informer de la nouvelle mesure en vigueur concernant la classe des IPP.
- Pour les patients atteints de dysphagie grave ou étant porteurs d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale ayant besoin de recourir à des formes de Nexium^{MC} et de Prevacid^{MC} FasTab; évaluer, en collaboration avec le MSSS et la RAMQ, la meilleure modalité administrative pour assurer un remboursement de ces formes pour garantir un accès équitable et raisonnable à ces patients ayant un besoin de santé particulier.

Enfin, si l'application de mesures spécifiques de remboursement pour la classe des IPP est une avenue pour mieux encadrer le coût des médicaments de cette classe, l'INESSS entend assurer un suivi de l'implantation de cette mesure. L'INESSS croit également que des économies significatives peuvent être générées par des actions favorisant un usage optimal des IPP, notamment au regard des durées de traitement prescrites.

ANNEXE A

Indications des inhibiteurs de la pompe à protons approuvées par Santé Canada

Indication de Santé Canada	Dexlansoprazole (Dexilant ^{MC})	Esoméprazole (Nexium ^{MC})	Lansoprazole (Prevacid ^{MC})	Oméprazole (Losec ^{MC})	Pantoprazole (Pantoloc ^{MC})	Pantoprazole (Tecta ^{MC})	Rabéprazole (Pariet ^{MC})
Ulcère gastrique*†			√	√	√	√	√
Ulcère duodéal*†			√	√	√	√	√
Ulcère gastroduodéal associé aux AINS*†		Traitement + prévention UG	Traitement + prévention UG	Traitement + prévention UG + UD	Prévention UG + UD		
Œsophagite par reflux*	Traitement + maintien	Traitement + maintien	√	Traitement + maintien	Traitement + maintien	√	Traitement + maintien
Reflux gastro-œsophagien symptomatique*†	√	√	√	√	√	√	√
Dyspepsie*†				√‡			
Syndrome de Zollinger-Ellison		√	√	√			√
Éradication de <i>H. pylori</i> *†		√ UD	√ UD	√ UG + UD	√ UD	√ UD	√ UD

Abréviations : AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; UD = ulcère duodéal; UG = ulcère gastrique

* Indications évaluées par l'ACMTS dans les travaux portant sur les IPP en 2007.

† Indications évaluées par le Conseil du médicament dans les travaux portant sur les IPP en 2010.

‡ Les gélules de Losec^{MC} ne sont pas approuvées au Canada pour le traitement de la dyspepsie.

Sources : AstraZeneca Canada, 2012a; AstraZeneca Canada, 2012b; AstraZeneca Canada, 2012c; Janssen Inc., 2012; Nycomed Canada, 2012a; Nycomed Canada, 2012b; Takeda Canada, 2012; Takeda Pharmaceuticals America, 2012.

ANNEXE B

Stratégie de recherche d'information scientifique

Recherche effectuée dans Medline via PubMed le 5 décembre 2012

Limites : 2007-2012; anglais, français

- #1 (((("Proton Pump Inhibitors"[Mesh]) OR ("Omeprazole"[Mesh] OR "omeprazole acid" [Supplementary Concept])) OR "lansoprazole" [Supplementary Concept]) OR "pantoprazole" [Supplementary Concept]) OR "rabeprazole" [Supplementary Concept])
- #2 (((proton pump inhibit*[tiab] OR omeprazole[tiab] OR lansoprazole[tiab] OR esomeprazole[tiab] OR pantoprazole[tiab] OR rabeprazole[tiab] OR dexlansoprazole[tiab])))
- #3 #1 OR #2
- #4 "therapeutic Equivalency"[Mesh]
- #5 ((therapeutic equivalen*[tiab] OR equivalence[tiab] OR equivalency[tiab] OR compar*[ti]))
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6
- #8 practice guideline OR systematic reviews OR (meta-analys*[tiab] OR metaanal*[tiab])
- #9 #3 AND #8
- #10 #7 OR #9

Recherche effectuée dans EMBASE via OVID le 5 décembre 2012

Limites : 2007-2012; anglais, français

- #1 (proton pump inhibit* OR dexlansoprazole OR lansoprazole OR esomeprazole OR omeprazole OR pantoprazole OR rabeprazole).ti,ab.
- #2 (therapeutic equivalenc* OR equivalence OR equivalency OR bioequivalenc* OR compar*).ti,ab.
- #3 #1 AND #2
- #4 (guideline* OR guidance).ti,ab.
- #5 (systematic ADJ (review* OR overview*)).ti,ab.
- #6 ((meta ADJ analy*) OR metaanaly*).ti,ab.

#7 #4 OR #5 OR #6

#8 #3 AND #7

Recherche effectuée dans PubMed le 6 décembre 2012

Limite 2008-2012; anglais, français

#1 (((("Proton Pump Inhibitors"[Mesh]) OR ("Omeprazole"[Mesh] OR "omeprazole acid" [Supplementary Concept])) OR "lansoprazole" [Supplementary Concept]) OR "pantoprazole" [Supplementary Concept]) OR "rabeprazole" [Supplementary Concept])

#2 (((proton pump inhibit*[tiab] OR omeprazole[tiab] OR lansoprazole[tiab] OR esomeprazole[tiab] OR pantoprazole[tiab] OR rabeprazole[tiab] OR dexlansoprazole[tiab])))

#3 #1 OR #2

#4 "Comparative Effectiveness Research"[Mesh] OR "Clinical Trials, Phase III as Topic"[Mesh]

#5 comparative effectiveness[tiab]

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 ((peptic*[tiab] OR stomach[tiab] OR duoden* [tiab] OR gastroduoden* [tiab] OR gastric[tiab]) AND ulcer*[tiab]) OR esophagiti*[tiab] OR oesophagiti*[tiab] OR dyspepsia*[tiab] OR dyspeptic[tiab] OR gastroesophageal reflux[tiab] esophageal reflux[tiab] OR gerd[tiab] OR zollinger-ellison[tiab] OR helicobacter[tiab] OR heartburn[tiab] OR acid regurgitation[tiab]))

#9 compar* effect*[tiab]

#10 #3 AND #8 AND #9

#11 #7 OR #10

ANNEXE C

Recommandations des monographies canadiennes de chaque inhibiteur de la pompe à protons concernant certaines populations particulières

Clientèle particulière	Dexlanso-prazole (Dexilant ^{MC})	Esoméprazole (Nexium ^{MC})	Lansoprazole (Prevacid ^{MC})	Oméprazole (Losec ^{MC})	Pantoprazole (Pantoloc ^{MC})	Pantoprazole (Tecta ^{MC})	Rabéprazole (Pariet ^{MC})
Pédiatrie	Pas établi	1 à 17 ans Œsophagite et RGO	1 à 17 ans Œsophagite et RGO	Pas établi	Pas établi	Pas établi	Pas établi
Femmes enceintes	Pas établi	Pas établi	Pas établi	Pas établi	Pas établi	Pas établi	Pas établi
Femmes qui allaitent	Pas établi	Pas établi	Pas établi	Pas établi	Pas établi	Pas établi	Pas établi
Gériatrie	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement Maximum 30 mg	Pas d'ajustement Maximum 20 mg	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement
Insuffisance rénale légère	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement
Insuffisance rénale modérée	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement
Insuffisance rénale grave	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement
Insuffisance hépatique légère	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement
Insuffisance hépatique modérée	Maximum 30 mg	Pas d'ajustement	Maximum 30 mg	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement
Insuffisance hépatique grave	Pas établi	Maximum 20 mg	Maximum 30 mg	Pas d'ajustement Maximum 20 mg	Maximum 20 mg	Maximum 20 mg	Réduire la dose

Abréviation : RGO= reflux gastro-œsophagien

Sources : AstraZeneca Canada, 2012a; AstraZeneca Canada, 2012b; AstraZeneca Canada, 2012c; Janssen Inc., 2012; Nycomed Canada, 2012a; Nycomed Canada, 2012b; Takeda Canada, 2012; Takeda Pharmaceuticals America, 2012.

ANNEXE D

Recommandations concernant l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez la femme enceinte

IPP	RECOMMANDATION
COTE DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)	
Dexlansoprazole Ésoméprazole Lansoprazole Pantoprazole Rabéprazole	Cote B : Les études animales n'ont pas montré de risque pour le fœtus et il n'y a pas d'études contrôlées menées chez la femme enceinte, ou les études animales ont montré des effets néfastes pour le fœtus, mais ces effets n'ont pas été confirmés lors d'études contrôlées chez la femme enceinte au premier trimestre, et il n'y a pas de preuve de risque lors des autres trimestres.
Oméprazole	Cote C : Les études animales ont montré des risques pour le fœtus, mais aucune étude contrôlée chez la femme enceinte n'est disponible, ou aucune étude contrôlée chez l'animal ou chez la femme enceinte n'est disponible. Le médicament ne devrait être administré que si les bienfaits attendus justifient les risques pour le fœtus.
MANUEL DE RÉFÉRENCE SPÉCIALISÉ : DRUGS IN PREGNANCY AND LACTATION, BRIGGS ET AL.	
Dexlansoprazole Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole	Recommandation : Des données chez l'humain suggèrent un risque faible. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Concernant le dexlansoprazole, bien qu'il n'y ait pas de données chez l'humain, il existe des données concernant le lansoprazole racémique. Ces informations, combinées à celles sur les autres IPP, portent à croire que le risque de toxicité développementale, incluant les anomalies structurelles, est faible. ▪ Concernant le lansoprazole, bien que l'expérience pendant la grossesse chez l'humain soit limitée, les données chez l'animal et l'humain portent à croire que les IPP peuvent être considérés comme de faible risque pendant la grossesse. Si l'usage du lansoprazole est requis ou si on découvre une grossesse en cours de traitement, le risque pour l'embryon ou le fœtus apparaît faible. ▪ Concernant l'oméprazole, l'absence de tératogénicité chez l'animal et l'ampleur des données au 1^{er} trimestre de la grossesse chez l'humain portent à croire que ce produit peut être classé comme de faible risque pendant la grossesse. Si l'usage est requis ou si on découvre une grossesse en cours de traitement, le risque pour l'embryon ou le fœtus apparaît faible. ▪ Concernant le pantoprazole, les données chez l'animal et les données limitées chez l'humain portent à croire que ce produit représente un risque faible pendant la grossesse. Si l'usage est requis ou si on découvre une grossesse en cours de traitement, le risque pour l'embryon ou le fœtus apparaît faible.

IPP	RECOMMANDATION
COTE DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)	
Ésoméprazole Rabéprazole	<p>Recommandation : Aucune donnée chez l'humain – des données chez l'animal laissent croire à un risque faible.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Concernant l'ésoméprazole, aucune donnée disponible pendant la grossesse chez l'humain. Les données chez l'animal et la grande expérience lors de grossesse chez l'humain avec l'oméprazole suggèrent un risque faible. Le risque concernant l'ésoméprazole ne peut cependant être bien évalué. Si un IPP est requis, l'usage d'un IPP pour lequel des données chez l'humain existent est à privilégier, soit l'oméprazole, le lansoprazole ou le pantoprazole. Si on découvre une grossesse en cours de traitement, le risque pour l'embryon ou le fœtus apparaît faible. ▪ Concernant le rabéprazole, aucune donnée disponible pendant la grossesse chez l'humain. Si l'usage est requis ou si on découvre une grossesse en cours de traitement, le risque pour l'embryon ou le fœtus apparaît faible, selon les données animales sur le rabéprazole et l'expérience publiée avec d'autres IPP.
CENTRE DE RÉFÉRENCE SUR LES AGENTS TÉRATOGENÈS CHEZ LA FEMME ENCEINTE (CRAT)	
Ésoméprazole Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les données publiées chez les femmes exposées en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes. ▪ Il n'est pas justifié de remplacer ou d'arrêter ces IPP en prévision d'une grossesse ou lorsqu'une grossesse est découverte en cours de traitement. ▪ Il est possible d'utiliser ces IPP quel que soit le terme de la grossesse.
Rabéprazole	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les données publiées chez les femmes exposées en cours de grossesse sont peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. ▪ En prévision d'une grossesse, pour traiter une femme enceinte ou si la grossesse est découverte en cours de traitement, on préférera si possible l'oméprazole, l'ésoméprazole, le lansoprazole ou le pantoprazole, mieux connus chez la femme enceinte.
Dexlansoprazole	Aucune information disponible.

Sources : UpToDate, 2012a; Briggs *et al.*, 2011; Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT).

ANNEXE E

Recommandations concernant l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez la femme qui allaite

IPP	RECOMMANDATION
BASE DE DONNÉES LACTMED	
Oméprazole * Pantoprazole †	<p>Recommandation : Des données limitées indiquent que des doses quotidiennes de 20 mg d'oméprazole ou de 40 mg de pantoprazole chez la mère produisent des niveaux faibles de médicaments dans le lait maternel qui ne sont pas susceptibles d'entraîner des effets indésirables chez l'enfant allaité. Des données limitées permettent d'estimer que les enfants allaités recevraient des quantités très faibles, soit 0,9 % d'oméprazole et 0,14 % de pantoprazole.</p> <p>Aucune information pertinente publiée n'a été recensée sur les niveaux de médicaments chez l'enfant allaité.</p> <p>Un seul cas est rapporté; l'enfant allaité se portait bien à l'âge d'un an.</p>
Ésoméprazole *	<p>Recommandation : Des données limitées indiquent que des doses de 20 mg par jour chez la mère produisent des niveaux faibles de médicaments dans le lait maternel qui ne sont pas susceptibles d'entraîner des effets indésirables chez l'enfant allaité. Actuellement, l'information accessible sur les niveaux de médicaments dans le lait maternel ne porte que sur l'oméprazole racémique.</p> <p>Aucune information pertinente publiée n'a été recensée sur les niveaux de médicaments chez l'enfant allaité.</p> <p>Un seul cas est rapporté; l'enfant allaité se portait bien à l'âge d'un an.</p>
Dexlansoprazole ‡ Lansoprazole ‡ Rabéprazole §	<p>Recommandation : Étant donné l'absence d'information pertinente concernant l'usage du lansoprazole, du dexlansoprazole ou du rabéprazole pendant l'allaitement, un autre choix de traitement pourrait être préférable, particulièrement lors de l'allaitement d'un nourrisson ou d'un enfant né prématurément. Parmi les autres options thérapeutiques à considérer, on trouve l'oméprazole et le pantoprazole.</p> <p>Aucune information pertinente publiée n'a été recensée sur les niveaux de médicaments dans le lait maternel, ni chez l'enfant allaité.</p> <p>Aucune information pertinente publiée n'a été recensée concernant les effets chez l'enfant allaité.</p>
MANUEL DE RÉFÉRENCE SPÉCIALISÉ : DRUGS IN PREGNANCY AND LACTATION, BRIGGS ET AL.	
Pantoprazole	<p>Recommandation : Données limitées chez l'humain – probablement compatible</p> <p>De petites quantités sont excrétées dans le lait maternel.</p>
Oméprazole	<p>Recommandation : Données limitées chez l'humain – toxicité possible</p> <p>De petites quantités sont excrétées dans le lait maternel.</p>
Ésoméprazole	<p>Recommandation : Aucune donnée chez l'humain – toxicité possible</p> <p>Aucune publication portant sur l'usage de cet IPP pendant l'allaitement n'a été trouvée. La masse moléculaire du produit porte à croire que cet IPP sera excrété dans le lait maternel. Les effets possibles chez l'enfant allaité ne sont pas connus.</p>

IPP	RECOMMANDATION
BASE DE DONNÉES LACTMED	
Dexlansoprazole Lansoprazole Rabéprazole	Recommandation : Aucune données chez l'humain – toxicité possible Aucune publication portant sur l'usage de cet IPP pendant l'allaitement n'a été trouvée. La masse moléculaire du produit porte à croire que ces IPP seront excrétés dans le lait maternel. Les effets possibles chez l'enfant allaité ne sont pas connus. Étant donné la carcinogénicité observée chez l'animal et le potentiel de suppression de la sécrétion d'acide gastrique, l'usage de ces IPP devrait être évité si possible.
CENTRE DE RÉFÉRENCE SUR LES AGENTS TÉRATOGENES CHEZ LA FEMME ENCEINTE (CRAT) [¶]	
Oméprazole Pantoprazole	La quantité d'oméprazole ou de pantoprazole ingérée par le lait est faible : l'enfant reçoit moins de 1 % de la dose maternelle. Aucun événement particulier n'est signalé à ce jour chez les enfants allaités. Au vu de ces éléments, l'utilisation de l'oméprazole ou du pantoprazole est possible en cours d'allaitement.
Ésoméprazole	Il n'y a pas de données sur le passage dans le lait de l'ésoméprazole. La quantité d'oméprazole ingérée par le lait est faible : l'enfant reçoit moins de 1 % de la dose maternelle. Aucun événement particulier n'est signalé à ce jour chez les enfants allaités. Au vu de ces éléments, l'utilisation de l'ésoméprazole est possible chez une femme qui allaite.
Lansoprazole Rabéprazole	Il n'y a pas de données sur le passage dans le lait du lansoprazole ou du rabéprazole. On préférera utiliser l'oméprazole ou le pantoprazole en cours d'allaitement.
Dexlansoprazole	Aucune information disponible.

*La date de révision de la recommandation est le 3 avril 2012.

†La date de révision de la recommandation est le 2 octobre 2012.

‡La date de révision de la recommandation est le 1^{er} novembre 2010.

§La date de révision de la recommandation est le 27 février 2007.

¶ La date de la recommandation est le 27 avril 2011.

Sources : NLM, 2012; Briggs *et al.*, 2011; Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT).

ANNEXE F

Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons : importance clinique, gravité potentielle et niveau de preuve

Médicament ou classe avec lequel l'IPP interagit	Importance clinique*						Gravité†	Niveau de preuve‡	Précision sur les médicaments interagissant avec l'IPP	Recommandation
	Omé-prazole	Lanso-prazole	Panto-prazole	Rabé-prazole	Ésomé-prazole	Dexlanso-prazole				
Clopidogrel	1§	1§	1	1§	1	1	majeure	soupçonné	s.o.	Utiliser avec prudence
Inhibiteur de la protéase	1§	1§	1§	1§	1§		majeure	soupçonné	atazanavir§, indinavir§, nelfinavir§, saquinavir§	Monitorer et ajuster la dose si nécessaire; éviter l'association avec l'atazanavir
Antifongiques azolés	2§	2	2	2	2		modérée	soupçonné	itraconazole§, kétoconazole§, posaconazole§	Éviter l'association si possible
Macrolides		2§			2§		modérée	soupçonné	clarithromycine§	Monitorer
Mycophénolate	2	2§	2§				modérée	soupçonné	s.o.	Utiliser le rabéprazole ou monitorer et ajuster la dose si nécessaire
Benzodiazépines	3§						mineure	soupçonné	diazépam§, flurazépam§, triazolam§, alprazolam, chlordiazépoxyde, clonazépam, clorazépate, midazolam	Monitorer et ajuster la dose si nécessaire
Clarithromycine	3§						mineure	soupçonné	s.o.	Aucune action particulière
Salicylates	3§	3§	3§	3§	3§		mineure	soupçonné	acide acétylsalicylique§, sodium salicylate§	Monitorer; éviter l'usage concomitant si risque de problème gastrique grave
Anticoagulants	4§						modérée	possible	warfarine	Monitorer et ajuster la

Médicament ou classe avec lequel l'IPP interagit	Importance clinique*						Gravité†	Niveau de preuve‡	Précision sur les médicaments interagissant avec l'IPP	Recommandation
	Omé-prazole	Lanso-prazole	Panto-prazole	Rabé-prazole	Ésomé-prazole	Dexlanso-prazole				
										dose si nécessaire
Sels de calcium	4§	4	4	4	4		modérée	possible	carbonate de calcium§	Ajuster la dose au besoin
Cyclosporine	4§						modérée	possible	s.o.	Monitorer et ajuster la dose si nécessaire
Digoxine	4§	4	4	4§	4		modérée	possible	s.o.	Monitorer et ajuster la dose si nécessaire
Fluvoxamine	4	4§	4	4§	4		modérée	possible	s.o.	Monitorer
Hydantoïnes	4§						modérée	possible	phénytoïne§	Monitorer et ajuster la dose si nécessaire
Lopinavir/ritonavir	4§	4	4		4		modérée	possible	s.o.	Monitorer et ajuster la dose si nécessaire
Méthotrexate	4§						majeure	possible	s.o.	Éviter l'association si possible
Méthotrexate			4§				modérée	possible	s.o.	Monitorer
Inhibiteur du recaptage de la sérotonine	4§						modérée	possible	escitalopram§, citalopram, sertraline	Monitorer et ajuster la dose si nécessaire
Sulfonylurées	4§						modérée	possible	tolbutamide§, glyburide, glipizide, acétohexamide, chlorpropamide	Aucune action particulière
Tacrolimus	4§	4§		4§			modérée	possible	s.o.	Monitorer et ajuster la dose si nécessaire
Théophyllines	4§						modérée	possible	théophylline§	Monitorer et ajuster la dose si nécessaire
Toltérodine	4§	4	4	4	4		modérée	possible	s.o.	Monitorer et ajuster la dose si nécessaire

Médicament ou classe avec lequel l'IPP interagit	Importance clinique*						Gravité†	Niveau de preuve‡	Précision sur les médicaments interagissant avec l'IPP	Recommandation
	Omé-prazole	Lanso-prazole	Panto-prazole	Rabé-prazole	Ésomé-prazole	Dexlanso-prazole				
Nifédipine	5§						mineure	improbable	s.o.	Aucune action particulière
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	5§						mineure	possible	étravirine§	Aucune action particulière
Théophyllines		5§					mineure	improbable	théophylline§, aminophylline, oxtriphylline	Aucune action particulière
Vitamine B12	5§						mineure	possible	s.o.	Considérer la voie parentérale (vitamine), si usage chronique des 2 médicaments

*L'importance clinique de chaque interaction est évaluée comme suit : 1 : gravité majeure, niveau de preuve soupçonné ou supérieur (c'est-à-dire, probable ou établi); 2 : gravité modérée, niveau de preuve soupçonné ou supérieur; 3 : gravité mineure, niveau de preuve soupçonné ou supérieur; 4 : gravité majeure ou modérée, niveau de preuve possible; 5: gravité mineure, niveau de preuve possible; ou niveau de preuve improbable indépendamment de la gravité.

†La gravité, soit la gravité possible de l'interaction, se définit comme « majeure » ■, soit qui menace la vie ou peut entraîner des dommages permanents; « modérée » □, soit qui entraîne une détérioration de l'état du patient; « mineure » □, soit qui entraîne un effet dérangeant ou léger.

‡Le niveau de preuve, soit la certitude que l'interaction peut provoquer une altération de la réponse clinique (fondée sur l'évaluation de la qualité et de la pertinence clinique de la littérature scientifique), se définit comme « établi », soit démontré dans des essais contrôlés; « probable », soit vraisemblable, mais non prouvé cliniquement; « soupçonné », soit peut se produire, certaines données de qualité, mais requiert plus d'études; « possible », soit pourrait se produire, mais les données sont limitées; « improbable », soit douteux, aucune preuve de bonne qualité.

§Médicaments qui ont été signalés dans la littérature. Cela exclut les médicaments qui pourraient interagir, car ayant des caractéristiques pharmacologiques ou pharmacocinétiques similaires, mais qui n'ont pas été spécifiquement étudiés. S'il n'y a aucune information sur une interaction possible, la cellule est vide.

Source : Tatro, 2012.

ANNEXE G

Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons : évaluation des risques

Médicament ou classe avec lequel l'IPP interagit	Oméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole	Esoméprazole	Dexlansoprazole
Amphétamines	C	C	C	C	C	C
Antagoniste de la vitamine K (ex. warfarine)	C	C		B	C	
Aripiprazole	C	C		C		
Atazanavir	D	D	D	D	D	D
Benzodiazépines	C				C	C
Bisphosphonates	C	C	C	C	C	C
Carvédilol	C					
Citalopram	D	D	D	D	D	
Clopidogrel	X	D	D	D	X	D
Clozapine	C					
Cyclosporine	C					
Dabigatran	C	C	C	C	C	C
Dasatinib	X	X	X	X	X	X
Déférasirox		C		C		
Delavirdine	X	X	X	X	X	X
Desvenlafaxine				B		
Digoxin				B		
Erlotinib	X	X	X	X	X	X
Escitalopram	D					
Fluconazole	C	C	C	C	C	C
Fosamprénavir				B		

Médicament ou classe avec lequel l'IPP interagit	Oméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole	Esoméprazole	Dexlansoprazole
Fosphénytoïne	C					
Gefitinib	C	C	C	C	C	C
Imatinib		C				
Inhibiteur de HMG-CoA réductase				C		
Indinavir	C	C	C	C	C	C
Itraconazole	D	D	D	D	D	D
Kétoconazole	D	D	D	D	D	D
Mésalamine	D	D	D	D	D	D
Méthotrexate	C	C	C	C	C	C
Méthylphénidate	C	C	C	C	C	C
Multivitamines/minéraux (avec ADEK, folates, fer)	C	C	C	C	C	C
Mycophénolate	C	C	C	C	C	C
Nelfinavir	X	X	X	X	X	X
Nilotinib	D	D	D	D	D	D
Peginterféron Alfa-2b	C		C			
Phénytoïne	C					
Pimozide	X	X		X		
Posaconazole	X	X	X	X	X	X
Prasugrel				B		
Raltégravir	C	C	C	C	C	C
Rifampin	X				X	
Rilpivirine	X	X	X	X	X	X
Risétronate	X	X	X	X	X	X
Saquinavir	C	C	C	C	C	C

Médicament ou classe avec lequel l'IPP interagit	Oméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole	Esoméprazole	Dexlansoprazole
Sels de fer	C	C	C	C	C	C
Tacrolimus	D	D		D	D	D
Tipranavir	C	C	C	C	C	C
Tocilizumab	C	C	C	C	C	
Topotécan			D			
Voriconazole	C	C	C	C	C	C

Légende : B : aucune action nécessaire, aucune preuve de risque clinique; C : surveiller le traitement, des ajustements du dosage peuvent être requis (les données montrent qu'il pourrait y avoir une interaction, mais les bénéfices surpassent généralement les risques; D : envisager de modifier le traitement (les données montrent qu'il pourrait y avoir une interaction et les risques pourraient surpasser les bénéfices); X : éviter de combiner (les données montrent qu'il pourrait y avoir une interaction et les risques surpassent généralement les bénéfices).

Source : UpToDate, 2012b.

ANNEXE H

Modalités d'administration des inhibiteurs de la pompe à protons innovateurs

Modalités d'administration	Dexlanso-prazole (Dexilant^{MC})	Esoméprazole (Nexium^{MC})	Lansoprazole (Prevacid^{MC})	Oméprazole (Losec^{MC})	Pantoprazole (Pantoloc^{MC})	Pantoprazole (Tecta^{MC})	Rabéprazole (Pariet^{MC})
Prendre avec repas	Avec/sans aliments	Avec/sans aliments	Avant les repas	Avec/sans aliments	Avec/sans aliments	Avec/sans aliments	Avec/sans aliments
Avaler entier	Oui	Oui	Oui*	Oui	Oui	Oui	Oui
Ne pas croquer/mâcher	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Ouvrir et saupoudrer ou disperser dans l'eau	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
Sonde nasogastrique	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non

Abréviations : ND = information non disponible

*Pour les comprimés FasTab : placer le comprimé sur la langue et le laisser se désintégrer avec ou sans eau jusqu'à ce que les granules puissent être avalées.

Sources : AstraZeneca Canada, 2012a; AstraZeneca Canada, 2012b; AstraZeneca Canada, 2012c; Janssen Inc., 2012; Nycomed Canada, 2012a; Nycomed Canada, 2012b; Takeda Canada, 2012; Takeda Pharmaceuticals America, 2012.

ANNEXE I

Cliniciens présents* lors de la réunion du groupe d'experts tenue le 9 janvier 2013

EXPERTS INVITÉS	DISCIPLINES
D ^r Stéphane Ahern	Soins intensifs, président du comité d'experts
D ^r Gilles Boire	Rhumatologie
M. Stéphane Côté	Pharmacie
D ^{re} Julie Couture	Gériatrie
D ^r Jean Cusson	Médecine interne
D ^r Roger Ladouceur	Médecine familiale
D ^r Charles Ménard	Gastroentérologie
D ^r Gaetano Morelli	Gastroentérologie
D ^r Pierre Paré	Gastroentérologie
M. Stéphane Roux	Pharmacie

*Voir la page des déclarations d'intérêts au début du document.

RÉFÉRENCES

- Abittan G et Martin B. Ces cotes qui n'ont plus la cote... Québec Pharmacie 2008;55(3):17-20.
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Evidence for PPI use in gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease: Scientific report. Optimal Therapy Report – COMPUS 2007;1(2).
- Al Ameri MN, Nayuni N, Anil Kumar KG, Perrett D, Tucker A, Johnston A. The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: In-vitro dissolution testing. Results in Pharma Sciences 2012;2:1-8.
- Alberta Health and Wellness. Health Care Insurance Plan. Interactive Drug Benefit List (iDBL) [ressource électronique]. Edmonton, AB : Alberta Health and Wellness. Disponible à : <http://www.ab.bluecross.ca/dbl/publications.html> (consulté le 22 novembre 2012).
- Apotex Inc. Monographie de produit : ^{Pr}APO-LANSOPRAZOLE. Lansoprazole en capsules à libération prolongée. USP 15 mg et 30 mg. Inhibiteur de l'H⁺ K⁺-ATPase. Weston, ON : Apotex Inc.; 2011.
- Apotex Inc. [Dossier incluant plusieurs informations sur Apo-Esomeprazole delayed-release tablets, 20 mg and 40 mg. Québec liste des médicaments. Benefit]. Toronto, ON : Apotex Inc.; 2010.
- Association des pharmaciens du Canada (APC). Abilify^{MC Pr} aripiprazole : monographie canadienne (Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS)). Ottawa, ON : APC; 2011.
- AstraZeneca Canada. Monographie : ^{Pr}LOSEC[®] (oméprazole en gélules à libération retardée) oméprazole à 10 mg et à 20 mg. Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase. Date de révision : 26 octobre 2012. Mississauga, ON : AstraZeneca Canada Inc.; 2012a.
- AstraZeneca Canada. Monographie : ^{Pr}LOSEC[®] (oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée) oméprazole à 10 mg et à 20 mg. Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase. Date de révision : 26 octobre 2012. Mississauga, ON : AstraZeneca Canada Inc.; 2012b.
- AstraZeneca Canada. Product monograph: ^{Pr}NEXIUM[®] esomeprazole delayed release tablets: 20 and 40 mg esomeprazole (as esomeprazole magnesium trihydrate); esomeprazole delayed release granules for oral suspension (sachet): 10 mg esomeprazole (as esomeprazole magnesium trihydrate) per sachet. H⁺, K⁺-ATPase inhibitor. Mississauga, ON : AstraZeneca Canada Inc.; 2012c.
- Beckwith MC, Feddema SS, Barton RG, Graves C. A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: Dosage from selection and administration methods. Hosp Pharm 2004;39(3):225-37.

- Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2011;27(Suppl A):S1-59.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9^e éd. Philadelphia, PA : Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
- British Columbia Ministry of Health. Limited coverage drug program criteria information [site Web]. Victoria, BC : Ministry of Health. Disponible à : <http://www.healthservices.gov.bc.ca/pharme/sa/criteria/restricted/restrictedtable.html> (consulté le 22 novembre 2012).
- Carroll MW et Jacobson K. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: When and how to treat. *Paediatr Drugs* 2012;14(2):79-89.
- Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Recherche par nom de substance ou de spécialité [site Web]. Paris, France : CRAT. Disponible à : <http://www.lecrat.org/medicament.php3>.
- Chey WD et Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102(8):1808-25.
- Chow DK et Sung JJ. Non-NSAID non-H. pylori ulcer disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23(1):3-9.
- Conseil du médicament (CDM). Principes d'usage optimal des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Québec, Qc : CDM; 2010. Disponible à : <http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/AINS-IPP/CdM-Principes-IPP.pdf>.
- Fass R, Inadomi J, Han C, Mody R, O'Neil J, Perez MC. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(3):247-53.
- Fass R, Johnson DA, Orr WC, Han C, Mody R, Stern KN, et al. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol* 2011;106(3):421-31.
- Fass R, Chey WD, Zakko SF, Andhivarothai N, Palmer RN, Perez MC, Atkinson SN. Clinical trial: The effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(12):1261-72.
- Gaebel K, Toeg N, Levine M. Clinical and economic effects of a therapeutic substitution policy for proton pump inhibitors in aboriginal patients in northern communities in Canada's Northwest Territories. *Dis Manage Health Outcomes* 2008;16(3):175-82.
- Gerson LB, McMahon D, Olkin I, Stave C, Rockson SG. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: Meta-analysis of existing literature. *Dig Dis Sci* 2012;57(5):1304-13.

- Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: Insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 2012;125(8):978-86.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation. Saint-Denis La Plaine, France : HAS, Commission de la transparence; 2009. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf.
- Horn JR et Howden CW. Review article: Similarities and differences among delayed-release proton-pump inhibitor formulations. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl 3):20-4.
- Hungin AP, Hill C, Molloy-Bland M, Raghunath A. Systematic review: Patterns of proton pump inhibitor use and adherence in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(2):109-16.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments. Rapport rédigé par Éric Tremblay et Mélanie Turgeon. *ETMIS* 2012;8(5):1-51.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dexilant. Février 2011 – Oesophagite érosive – Reflux gastro-oesophagien. Dans : Capsules CdM. Québec, Qc : INESSS; 2011a : 19-20. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/Inscription_medicaments/Capsules_CDM/CdM-CapsulesCdM-20110201.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dexilant^{MC} – Oesophagite érosive – Reflux gastro-oesophagien. Dans : Avis au ministre de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux pour la mise à jour des listes de médicaments de juin 2011 Québec, Qc : INESSS; 2011b : 8-11. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2011/_W_AvisMinistre_11_06_final_02.pdf.
- Ip S, Chung M, Moorthy D, Yu WW, Lee J, Chan JA, et al. Comparative effectiveness of management strategies for gastroesophageal reflux disease: Update. *Comparative Effectiveness Review*, No. 29. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2011. Disponible à : http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/165/755/CER29-GERD_20110926.pdf.
- Janssen Inc. Monographie de produit : PARIET[®] rabéprazole sodique. Comprimés entérosolubles à 10 mg et à 20 mg. Inhibiteur de H⁺, K⁺-ATPase. Date de révision : 27 août 2012. Toronto, ON : Janssen Inc.; 2012.
- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135(4):1392-413, 1413.e1-5.

- Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, Brockmoller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(1):19-31.
- Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(2):230-43.
- Laine L et Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012;107(3):345-60.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):728-38.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—The Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61(5):646-64.
- Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374(9699):1449-61.
- Manitoba Health. Manitoba Drug Benefits and Interchangeability Formulary [site Web]. Winnipeg, MB : Manitoba Health. Disponible à : <http://www.gov.mb.ca/health/mbdif/index.html> (consulté le 22 novembre 2012).
- Metz DC, Howden CW, Perez MC, Larsen L, O'Neil J, Atkinson SN. Clinical trial: Dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(7):742-54.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). La politique du médicament. Québec, Qc : MSSS, Gouvernement du Québec; 2007. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-728-01.pdf>.
- Mylan Pharmaceuticals ULC. Monographie de produit : ^{Pr}MYLAN-LANSOPRAZOLE. Lansoprazole en capsules à libération prolongée. USP 15 mg et 30 mg. Inhibiteur de l'H⁺ K⁺-ATPase. Etobicoke, ON : Mylan Pharmaceuticals ULC; 2011.
- New Brunswick Department of Health. Prescription Drug Program [site Web]. Fredericton, NB : Department of Health. Disponible à : <http://www.gnb.ca/0051/0212/index-e.asp> (consulté le 22 novembre 2012).
- Newfoundland and Labrador Health and Community Services. Prescription Drug Program (NLPDP) [site Web]. St. John's, NL : Newfoundland and Labrador Health and Community Services. Disponible à : <http://www.health.gov.nl.ca/health/prescription/index.html> (consulté le 22 novembre 2012).

- Nova Scotia Department of Health. Nova Scotia Pharmacare. Drug Formulary [ressource électronique]. Halifax, NS : Department of Health. Disponible à : <http://www.gov.ns.ca/health/pharmacare/formulary.asp> (consulté le 22 novembre 2012).
- Novopharm Limited. Product monograph: ^{Pr}NOVO-LANSOPRAZOLE. Lansoprazole delayed-release capsules, Novopharm Standard, 15 mg and 30 mg. H⁺, K⁺-ATPase inhibitor. Toronto, ON : Novopharm Limited; 2009.
- Nycomed Canada. Monographie de produit : ^{Pr}PANTOLOC[®]. Comprimés à enrobage entéro-soluble de pantoprazole sodique (pantoprazole à 20 mg et 40 mg). Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase. Oakville, ON : Nycomed Canada; 2012a.
- Nycomed Canada. Monographie de produit : ^{Pr}TECTA[®]. Comprimés à enrobage entéro-soluble de pantoprazole magnésien pantoprazole à 40 mg par comprimé. Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase. Oakville, ON : Nycomed Canada; 2012b.
- Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Drugs Funded by Ontario Drug Benefit (ODB) Program. E-Formulary [ressource électronique]. Toronto, ON : Ministry of Health and Long-Term Care. Disponible à : http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/odbf_iformulary.html (consulté le 22 novembre 2012).
- Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Rapport annuel 2011-2012. Montréal, Qc : OPQ; 2012. Disponible à : http://www.opq.org/cms/Media/1270_38_fr-CA_0_rapport_annuel_2011_12_opq.pdf.
- Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Scarcelli C, D'Ambrosio LP, Paris F, et al. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. *World J Gastroenterol* 2007;13(33):4467-72.
- Prince Edward Island Department of Health. PEI Pharmacare Formulary [ressource électronique]. Charlottetown, PE : Department of Health. Disponible à : <http://www.healthpei.ca/formulary> (consulté le 22 novembre 2012).
- Pro Doc Ltée. Product monograph: ^{Pr}ESOMEPRAZOLE. Esomeprazole magnesium delayed-release tablets. 20 mg and 40 mg esomeprazole (as esomeprazole magnesium). H⁺, K⁺-ATPase inhibitor. Laval, Qc : Pro Doc Ltée; 2012.
- Pro Doc Ltée. Product monograph: ^{Pr}LANSOPRAZOLE. Lansoprazole delayed-release capsules. USP 15 mg and 30 mg. H⁺, K⁺-ATPase inhibitor. Laval, Qc : Pro Doc Ltée; 2011.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments. Québec, Qc : RAMQ; 2012. Disponible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/pages/liste-medicaments.aspx>.
- Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: Benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(5):481-96.

- Sanis Health. Product monograph: ^{Pr}LANSOPRAZOLE. Lansoprazole delayed-release capsules, Sanis Standard. 15 mg and 30 mg. H⁺, K⁺-ATPase inhibitor. Dieppe, NB : Sanis Health; 2010.
- Saskatchewan Health. Drug Plan and Extended Benefits Branch. Online Formulary Database [ressource électronique]. Regina, SK : Saskatchewan Health. Disponible à : <http://formulary.drugplan.health.gov.sk.ca/> (consulté le 22 novembre 2012).
- Schneeweiss S, Maclure M, Dormuth CR, Glynn RJ, Canning C, Avorn J. A therapeutic substitution policy for proton pump inhibitors: Clinical and economic consequences. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79(4):379-88.
- Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, Pilmer BL, Lee M, Atkinson SN, Peura D. Clinical trials: Healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation—Results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(7):731-41.
- Shimatani T, Hirokawa S, Tawara Y, Hamai K, Matsumoto M, Tazuma S, Inoue M. Comparing the acid-suppressive effects of three brands of generic lansoprazole with the original: Pharmacokinetic bioequivalence tests do not necessarily guarantee pharmacodynamic equivalence. *Dig Dis Sci* 2009;54(11):2385-90.
- Sivem produits pharmaceutiques. [Dossier incluant plusieurs informations sur Lansoprazole delayed-release capsules, 15 mg and 30 mg. Québec liste de médicaments. Benefit]. Saint-Laurent, Qc : Sivem produits pharmaceutiques; 2012.
- Skinner BJ, Gray JR, Attara GP. Increased health costs from mandated Therapeutic Substitution of proton pump inhibitors in British Columbia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(8):882-91.
- Takeda Canada. Monographie de produit : ^{Pr}DEXILANT : Dexlansoprazole. Capsules de 30 mg et 60 mg à libération retardée. Inhibiteur de H⁺, K⁺-ATPase. Oakville, ON : Takeda Canada Inc.; 2012.
- Takeda Pharmaceuticals America. Monographie : ^{Pr}PREVACID[®] lansoprazole en capsules à libération prolongée (norme du fabricant) à 15 mg et à 30 mg ; ^{Pr}PREVACID[®] FasTab lansoprazole en comprimés à libération prolongée à 15 mg et à 30 mg. Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase. Deerfield, IL : Takeda Pharmaceuticals America Inc.; 2012.
- Talley NJ et Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2324-37.
- Tatro DS. Drug interaction facts 2011: The authority on drug interactions. St-Louis, MO : Wolters Kluwer Health; 2012.
- U.S. National Library of Medicine (NLM). Drugs and Lactation Database (LactMed) [site Web]. Bethesda, MD : NLM; 2012. Disponible à : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>.
- UpToDate. UpToDate [site Web]. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2012a. Disponible à : <http://www.uptodate.com>.

UpToDate. Lexi-Comp Online™ Interaction Lookup [site Web]. Wolters Kluwer Health; 2012b.
Disponible à : <http://www.uptodate.com> (consulté le 15 novembre 2012).

Van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Pediatrics* 2011;127(5):925-35.

Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(4):498-547.

Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(24):2347-57.

Zheng RN. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009;15(8):990-5.



Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié
Choix environnemental, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz et par un procédé sans chlore.