

Avis sur l'impact de la baisse du prix maximal payable sur la classe des inhibiteurs de la pompe à protons

Juin 2015

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

Rapport rédigé par
Cédric Jehanno
Julie Robitaille

Sous la direction de
Sylvie Bouchard

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

Équipe de projet

Auteurs

Cédric Jehanno, B. Sc., M.B.A.

Julie Robitaille, inf., M. Sc.

Direction

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

Édition

Responsable

Renée Latulippe

Coordination

Véronique Baril

Révision linguistique

Révision Littera Plus

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2015

Bibliothèque et Archives Canada, 2015

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-73360-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2015

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 l'impact de la baisse du prix maximal payable sur la classe des inhibiteurs de la pompe à protons. Avis rédigé par Cédric Jehanno et Julie Robitaille. Québec, Qc : INESSS; 2015. 16 p.

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

Autres contributions

L'INESSS tient à remercier les organisations suivantes qui ont contribué à la préparation de cet avis en fournissant soutien, information et conseils clés, à savoir la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et la Direction des services pharmaceutiques et du médicament (DAPM) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

Déclaration de conflit d'intérêts

L'INESSS ne déclare aucun conflit d'intérêts.

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 l'opinion des lecteurs externes ou celle des autres personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet

Président-directeur-général

D^r Luc Boileau

Membres

D^r Howard Bergman

D^r James Brophy

M^{me} Sylvie Dupras

M. Carl Lacharité

M^{me} Patricia Lefebvre

D^r Robert Maguire

M^{me} Louise Nadeau

M^{me} Angèle St-Jacques

D^{re} Maryse Turcotte

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
SIGLES ET ACRONYMES.....	ii
GLOSSAIRE	iii
INTRODUCTION.....	1
1 IMPACTS SUR LE PLAN CLINIQUE.....	2
1.1 Les inhibiteurs de la pompe à protons inscrits sur la Liste de médicaments	2
1.2 Indications couvertes par les deux dénominations communes d’inhibiteurs de la pompe à protons remboursées.....	2
1.3 Les clientèles particulières.....	4
1.3.1 Pédiatrie.....	5
1.3.2 Grossesse	6
1.3.3 Allaitement	6
1.4 Les interactions médicamenteuses.....	7
1.5 Analyse complémentaire	7
2 IMPACTS SUR LES PATIENTS	9
2.1 Patients exemptés du PMP	9
2.2 Patients non exemptés du PMP	9
3 IMPACTS SUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTE.....	13
4 RECOMMANDATIONS.....	14
RÉFÉRENCES.....	15

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Indications des inhibiteurs de la pompe à protons approuvées par Santé Canada	3
Tableau 2	Recommandations des monographies canadiennes de chaque inhibiteur de la pompe à protons concernant certaines populations particulières	5
Tableau 3	Portrait des personnes assurées par le RPAM le 8 avril 2015 avec une prescription active d'IPP selon la dénomination commune et selon qu'elles sont exemptées ou non du PMP.....	10
Tableau 4	Montant additionnel par comprimé que les personnes non exemptées du PMP et assurées par le RPAM auraient à payer si elles décidaient de conserver leur IPP	11

RÉSUMÉ

En mars 2015, le ministre Barrette envisage de réduire de 0,5500 \$ à 0,3628 \$ par comprimé le prix maximal payable (PMP) applicable à la classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), réduisant ainsi à deux le nombre de dénominations communes remboursées. C'est dans ce contexte qu'il a été demandé à l'INESSS de produire un avis soulignant les conséquences de ce changement, notamment sur les patients.

Suite à l'analyse effectuée, **l'INESSS donne un avis favorable à la demande du ministre de réduire le PMP à 0,3628 \$ par comprimé**. Cette modification a un **impact clinique limité** sur les patients. Par contre, afin de bien encadrer ce changement, qui dans les meilleurs délais pourrait s'appliquer le 15 juillet prochain lors de la mise à jour des listes de médicaments, l'INESSS recommande de :

1. Annoncer la mise en place de la mesure afin de permettre aux médecins qui verront leurs patients d'ici ce délai, d'apporter les modifications nécessaires aux ordonnances des patients ciblés;
2. Inviter les fabricants touchés par cette mesure à soumettre un prix révisé applicable pour la mise à jour des listes afin de limiter les retombées de la mesure sur la somme excédentaire qui sera payée par les patients ou pour éviter la substitution par le pharmacien;
3. Maintenir les exemptions pour les patients avec dysphagie grave et ceux porteurs d'une sonde nasogastrique ou gastro-jéjunale en utilisant un formulaire d'exemption prévu à cette fin;
4. Rendre disponible l'ordonnance collective permettant aux pharmaciens de substituer un IPP assujéti au nouveau PMP pour lequel le patient ne voudrait pas payer un excédent; diffuser l'ordonnance collective avant la mise en place de la mesure afin d'éviter de possibles visites médicales relatives à sa mise en application; et, idéalement, prévoir une signature unique pour couvrir le plus grand nombre de patients touchés par le Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS), le Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) et les autres établissements (ce sujet devrait faire l'objet d'un point à l'ordre du jour d'un Comité de gestion du réseau (CGR) précédant la mise en place);
5. Reprendre le plan de communication initialement déployé en 2013 afin d'aviser les professionnels de la santé ainsi que leur ordre, fédération et association respectif, les assureurs privés et enfin les utilisateurs;
6. Assurer un suivi conjoint entre l'INESSS et la RAMQ relativement à l'implantation de cette mesure.

SIGLES ET ACRONYMES

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
CGR	Comité de gestion du réseau
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
DAPM	Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
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
NPS	Ne pas substituer
PAFDR	Prestataire d'une aide financière de dernier recours
PMP	Prix maximal payable
PPB	Prix le plus bas
PVG	Prix de vente garanti
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
SRG	Supplément de revenu garanti

GLOSSAIRE

Indication de paiement

Indications thérapeutiques ou cas et circonstances d'emploi des médicaments d'exception dont 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 en application du 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.

Ne pas substituer

La mention « Ne pas substituer » (NPS) 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 NPS, accompagnée d'un code justificatif et inscrite de la main du prescripteur sur l'ordonnance est ainsi une interdiction de changement de marque de commerce pour une même dénomination commune.

Dès le 24 avril prochain, la mention NPS verra son application réduite aux cas suivants :

- NPS A : Allergie documentée à un ingrédient non médicinal présent dans la composition des médicaments génériques, mais absent de celle du produit innovateur (un médicament innovateur est un ancien médicament unique dont le brevet est expiré et qui peut être remplacé par un générique, moins coûteux);
- NPS B : Intolérance documentée à un ingrédient non médicinal présent dans la composition des médicaments génériques, mais absent de celle du produit innovateur;
- NPS C : Forme pharmaceutique essentielle à l'atteinte des résultats cliniques escomptés lorsque le produit innovateur est le seul inscrit à la Liste de médicaments sous cette forme;
- NPS D (valide jusqu'au 3 octobre 2016): Compte tenu de son état de santé et de la distance séparant son domicile du centre de perfusion où est administré l'Inflectra^{MC}, cette personne assurée doit se rendre au centre de perfusion le plus accessible, soit celui où est administré le Remicade^{MC}.

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 PVG pour un maximum de quatre formats. Conformément à l'engagement qu'il a souscrit lorsqu'il a été reconnu comme fournisseur, le fabricant s'engage à maintenir les PVG pour la période de validité de la Liste de médicaments. Le PVG peut être différent pour les ventes aux pharmaciens et aux grossistes. Il est à noter que c'est le PVG aux pharmaciens qui est inscrit à la Liste de médicaments du RGAM.

Prix le plus bas (méthode)

Le prix le plus bas (PPB) est obtenu par une méthode qui sert à établir le prix payable pour certaines dénominations communes inscrites à la Liste de médicaments et produites par deux fabricants ou plus. 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 et a précisé l'un des quatre codes justificatifs. 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.

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, payer l'écart entre le prix réclamé par le fabricant et le PMP, en plus de la contribution habituelle pour ce produit. Par ailleurs, 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 sont exemptés de cette mesure.

INTRODUCTION

Depuis 2001, le gouvernement du Québec a mis en place des mesures pour réduire les coûts associés à l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans le régime public d'assurance médicaments (RPAM) et favoriser un usage optimal des IPP.

En 2012, le ministre Hébert avait demandé à l'INESSS de formuler un avis afin de réduire les coûts de cette classe de médicaments dans le RPAM. Après analyse de différents scénarios, l'INESSS avait suggéré de privilégier un scénario couvrant quatre IPP dont le PMP était fixé à 0,5500 \$. Cette mesure mise en place par le ministre en octobre 2013 était accompagnée de diverses recommandations qui ont fait l'objet d'une évaluation après 6 mois. Des économies de 34,4 M\$ ont ainsi été documentées dans le RPAM sur 6 mois.

Le 12 février dernier, le ministre annonçait de nouvelles règles touchant la mention « Ne pas substituer » pour les personnes couvertes par le RPAM, qui seront en vigueur dès le 24 avril 2015 pour toutes les nouvelles ordonnances [RAMQ, 2015]. Ce changement touche les utilisateurs d'IPP. Ainsi, à défaut de l'inscription par le prescripteur d'un code justificatif pour des considérations thérapeutiques reconnues, le patient qui voudra poursuivre sa thérapie avec un médicament innovateur devra payer un excédent.

En 2015, le ministre Barrette envisage de réduire ce PMP à 0,3628 \$ (scénario à 2 IPP) et il demande à l'INESSS de produire un avis soulignant les conséquences de ce changement, notamment sur les patients. Ainsi, l'INESSS, de concert avec la RAMQ et en étroite collaboration avec la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM), a produit un avis dans lequel diverses recommandations sont énoncées.

1 IMPACTS SUR LE PLAN CLINIQUE

L'application d'un prix maximal payable (PMP) de 0,3628 \$ par comprimé au lieu de 0,5500 \$ tel qu'en vigueur depuis octobre 2013 aurait pour effet que seul deux dénominations communes seraient remboursées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Il s'agit des génériques de rabéprazole et du pantoprazole. Les éléments présentés dans cette partie sont tirés de la section portant sur les aspects cliniques de l'*Avis sur le remboursement des inhibiteurs de la pompe à protons*, paru en mars 2013 [INESSS, 2013].

1.1 Les inhibiteurs de la pompe à protons inscrits sur la Liste de médicaments

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 disponibles 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).

1.2 Indications couvertes par les deux dénominations communes d'inhibiteurs de la pompe à protons remboursées

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont utilisés pour le traitement d'affections où une réduction de la sécrétion de l'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, y compris le syndrome de Zollinger-Ellison;
- éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Tel qu'illustré dans le tableau 1, les indications approuvées par Santé Canada diffèrent d'un IPP à l'autre. Chaque fabricant choisit les indications qu'il veut obtenir pour son produit et conséquemment, il soumet les données requises à Santé Canada pour l'évaluation de ces indications. Généralement, des indications s'ajoutent progressivement au cours des années. Les principales différences observées concernant les indications approuvées ou non pour les IPP sont les suivantes :

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

Tableau 1 Indications des inhibiteurs de la pompe à protons approuvées par Santé Canada

Indications 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

Sigles : 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.

L'application d'un PMP à 0,3628 \$ par comprimé n'aura pas de répercussions sur les indications approuvées par Santé Canada : le rabéprazole et le pantoprazole seront les seules dénominations communes remboursées. Sauf l'indication de dyspepsie, le rabéprazole et le pantoprazole couvrent à eux deux toutes les indications de Santé Canada nécessitant l'utilisation d'un IPP.

Concernant l'absence d'indication de ces deux dénominations communes pour la dyspepsie, un groupe d'experts cliniciens composé de pharmaciens, gastroentérologues, rhumatologues, gériatres, omnipraticiens et internistes avait indiqué en 2013 que l'efficacité des IPP était équivalente pour l'ensemble des indications, indépendamment des autorisations obtenues de Santé Canada, chez la population adulte.

1.3 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 différente pour certaines clientèles.

Une recherche dans les monographies de chacun des IPP inscrits à la Liste de médicaments, présentée au tableau 2, révèle que :

- Seulement deux IPP ont reçu une approbation de Santé Canada pour leur usage chez les enfants : l'ésooméprazole et le lansoprazole.
- Les monographies ne recommandent aucun IPP pour l'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, car bien des médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain.
- Dans l'ensemble, aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité des IPP 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 d'un ajustement en cas 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 les enfants. Des recherches supplémentaires ont été réalisées pour quelques-unes des clientèles particulières déjà établies afin d'approfondir le sujet.

Tableau 2 Recommandations des monographies canadiennes de chaque inhibiteur de la pompe à protons concernant certaines populations particulières

Clientèle particulière	Dexlansoprazole (Dexilant ^{MC})	Esomeprazole (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

Sigle : 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.

1.3.1 Pédiatrie

Concernant l'usage des IPP en pédiatrie, il existe des données cliniques sur l'usage de l'ésoméprazole, du lansoprazole, de l'oméprazole, du pantoprazole et du rabéprazole chez l'enfant [Carroll et Jacobson, 2012; Van der Pol *et al.*, 2011]. Cependant, seul l'ésoméprazole et le lansoprazole sont approuvés par Santé Canada pour cet usage. Ces deux dénominations communes sont ainsi les mieux documentées chez cette population.

L'Avis sur le remboursement des IPP réalisé par l'INESSS en 2013 révélait, d'après l'analyse des statistiques de facturation de la RAMQ, que le lansoprazole est l'IPP de choix chez les 0-5 ans (99 % des utilisateurs), les 6-12 ans (87 % des utilisateurs) et les 13-17 ans (41 % des utilisateurs). Cependant, pour cette dernière tranche d'âge, le pantoprazole est aussi très utilisé (40 % des utilisateurs). Les statistiques actuelles d'utilisation révèlent qu'en date du 8 avril 2015 environ 74 % des enfants utilisant un IPP avaient une prescription active pour le lansoprazole. Près des deux tiers des utilisateurs de lansoprazole prenaient la forme pharmaceutique à

libération prolongée se dissolvant sur la langue (Prevacid^{MC} FasTab), forme présentant une plus grande facilité d'administration.

L'application d'un PMP à 0,3628 \$ par comprimé n'aura pas de répercussions sur la clientèle pédiatrique puisque, même si le rabéprazole et le pantoprazole sont les seules dénominations communes remboursées, les enfants font partie de la catégorie d'assurés exemptés du PMP. Ainsi, pour cette population, le lansoprazole générique est remboursé entièrement, de même que le Prevacid^{MC} FasTab et le Nexium^{MC} si l'ordonnance pour ces médicaments comporte la mention « Ne pas substituer » accompagnée du code justificatif NPS C.

Grossesse

L'Avis sur le remboursement des IPP (2013) présente une analyse des données cliniques disponibles sur l'usage des IPP par cette population. Cette analyse révèle que les recommandations concernant l'usage des IPP par 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 ses collaborateurs [2011] et celles du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)¹, il apparaît que le lansoprazole, l'oméprazole et le pantoprazole sont des choix appropriés pour la femme enceinte. Les avis sont plus partagés concernant l'ésooméprazole et le dexlansoprazole, alors que le rabéprazole semble un choix moins favorisé.

L'application d'un PMP à 0,3628 \$ par comprimé n'aura pas de répercussions chez les femmes enceintes, puisque le pantoprazole, une des deux dénominations communes remboursées, est documenté et recommandé pour cette population.

Allaitement

Une analyse similaire a été réalisée concernant l'usage des IPP en cours d'allaitement afin de recueillir une information plus précise [INESSS, 2013]. Comme c'est le cas pour les femmes enceintes, l'analyse révèle que les recommandations 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, celles du manuel de Briggs et ses collaborateurs [2011] 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'ésooméprazole 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.

L'application d'un PMP à 0,3628 \$ par comprimé n'aura pas de répercussions chez les femmes qui allaitent, puisque le pantoprazole, une des deux dénominations communes remboursées, est documenté et recommandé pour cette population.

¹ Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT). Recherche par nom de substance ou de spécialité [site Web]. Disponible à : <http://www.lecrat.org/medicament.php3>.

1.4 Les interactions médicamenteuses

L'analyse des interactions médicamenteuses associées aux IPP, qui est présentée dans l'avis sur le remboursement des IPP [INESSS, 2013], souligne certains constats :

- L'oméprazole est l'IPP qui interagit le plus souvent avec d'autres médicaments. Plusieurs interactions se produisent seulement avec cet IPP.
- Plusieurs interactions médicamenteuses se produisent indifféremment avec tous les IPP.
- Les interactions avec le dexlansoprazole sont peu documentées.
- 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, soit celles avec le clopidogrel, le pimozide et la rifampicine. Toutefois, dans tous les cas, plusieurs choix d'IPP sont possibles.
 - Santé Canada et la Société canadienne de cardiologie recommandent 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.
 - Avec le pimozide, l'usage de l'ésooméprazole et du pantoprazole serait préférable à celui des autres IPP. Il est recommandé d'éviter l'usage concomitant de pimozide et des IPP suivants : lansoprazole, oméprazole et rabéprazole [UpToDate, 2012].
 - Avec la rifampicine, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole pourraient être privilégiés. Il est recommandé d'éviter l'usage concomitant de rifampicine et des IPP suivants : ésooméprazole et oméprazole [UpToDate, 2012].
- Les autres interactions présentent plus de variabilité entre les IPP et méritent une attention individuelle de la part des praticiens.

L'application d'un PMP à 0,3628 \$ par comprimé aura plusieurs répercussions concernant les interactions médicamenteuses. Bien que le pantoprazole fasse partie des IPP recommandés pour éviter les interactions médicamenteuses majeures, certaines interactions peuvent se produire indifféremment avec tous les IPP. L'accès aux deux seules dénominations communes retenues (pantoprazole et rabéprazole) pourrait être insuffisant dans les cas où une interaction concernerait ces deux dénominations. Compte tenu de son potentiel plus élevé d'interaction, la substitution de l'oméprazole à un autre IPP pourrait dans certains cas déstabiliser le patient. Une attention particulière devra alors être portée si une telle substitution devait être faite.

1.5 Analyse complémentaire

L'INESSS s'est également penché sur l'application d'un PMP à 0,2408 \$ par comprimé, soit l'équivalent du prix le plus bas (PPB), du rabéprazole. Ce scénario aurait de multiples répercussions, tant sur le plan clinique que sur celui du nombre de patients touchés :

- Le rabéprazole n'a pas d'indication officielle pour les enfants. Même s'il semble exister tout de même des données cliniques pour son usage chez cette population, il n'est pas du tout utilisé en pédiatrie au Québec.
- Le rabéprazole ne figure pas parmi les IPP les mieux documentés pour certaines populations particulières telles que les femmes enceintes ou qui allaitent.

- L'accès à une seule dénomination commune pourrait être insuffisant dans le cas où une interaction médicamenteuse concernerait cette dénomination.
- Un PMP à 0,2408 \$ alourdirait la somme additionnelle que devrait payer le patient en cas de non substitution au rabéprazole.
- Le rabéprazole étant l'IPP le moins utilisé parmi les six dénominations communes disponibles, un grand nombre d'utilisateurs d'IPP pourraient y être transférés. Ce changement aurait des conséquences sur les professionnels de la santé, notamment les pharmaciens, par l'application de l'ordonnance collective.
- Le risque de rupture d'approvisionnement avec un seul IPP indiqué à la Liste de médicaments serait aussi très grand.

À la lumière de ces éléments, l'analyse du scénario pour un PMP à 0,2408 \$ ne fera pas l'objet d'une discussion ultérieure et ne sera pas considérée dans la perspective d'une recommandation future.

2 IMPACTS SUR LES PATIENTS

L'analyse antérieure des données cliniques et de l'efficacité comparative des IPP permet d'établir deux constats [INESSS, 2013]. D'une 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. D'autre part, il n'y a pas de données validées qui favorisent un IPP par rapport à un autre chez des 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 conséquences néfastes sur la santé des personnes. Les conséquences, pour un patient donné, seront principalement la somme additionnelle à payer ou le changement du produit initialement prescrit. L'impact financier sur les patients est cependant très différent selon qu'ils sont exemptés ou non du PMP.

2.1 Patients exemptés du PMP

Les prestataires d'une aide financière de dernier recours (PAFDR), les enfants, les adultes de 18 à 25 ans qui sont aux études et qui habitent chez leurs parents ainsi que les personnes âgées de 65 ans et plus qui reçoivent au moins 94 % du supplément de revenu garanti (SRG) sont exemptés du paiement excédentaire relatif au PMP. Ainsi, la RAMQ leur rembourse le prix total des versions génériques de toutes les dénominations communes d'IPP. Concernant les médicaments innovateurs, la RAMQ leur rembourse le prix total si l'ordonnance comporte la mention « Ne pas substituer » suivie d'un des trois premiers codes justificatifs.

2.2 Patients non exemptés du PMP

Ne bénéficiant pas de l'exemption du PMP, ces patients sont ceux qui seront les plus touchés par la mesure. En date du 8 avril 2015, il y avait 258 687 personnes assurées par le RPAM qui avaient une ordonnance active (en cours) pour une des six dénominations communes d'IPP. Parmi ces utilisateurs, 224 978 étaient des personnes non exemptées du PMP. Ainsi, si le changement du PMP avait été fait le 8 avril dernier, 89 625 personnes (utilisateurs distincts des cellules indiquées en vert du tableau 3) auraient été touchées par cette nouvelle mesure, dont près de la moitié consomment du dexlansoprazole (41 178).

Tableau 3 Portrait des personnes assurées par le RPAM le 8 avril 2015 avec une prescription active d'IPP selon la dénomination commune et selon qu'elles sont exemptées ou non du PMP

Dénomination commune	Tous les utilisateurs	Tous les utilisateurs sauf ceux exemptés du PMP	Utilisateurs exemptés du PMP					Total exemptés du PMP
			Enfant	18-25 aux études chez parents	Handicapé	PAFDR	+ 65 ans SRG 94 %	
Dexlansoprazole - Dexilant	46 042	41 178	36	72		3 977	779	4 864
Esoméprazole - générique	14 331	10 127	31	20	1	3 476	676	4 204
Esoméprazole - Nexium	5 275	4 727	5	6		415	122	548
Lansoprazole - générique	19 946	17 183	186	39		2 069	469	2 763
Lansoprazole - Prevacid	681	504	35	1		111	30	177
Lansoprazole - Prevacid FasTab	1 092	492	388	5		182	25	600
Oméprazole - générique	17 020	14 899	28	10		1 631	452	2 121
Oméprazole - Losec	815	657	0	1		116	41	158
Pantoprazole - générique	144 878	127 476	116	177	3	13 841	3 265	17 402
Pantoprazole - Pantoloc	1 906	1 632	2	3		187	82	274
Pantoprazole - Tecta	66	60	0	1		5	0	6
Rabéprazole - générique	6 930	6 241	1	4		569	115	689
Rabéprazole - Pariet	388	359	0	0		17	12	29
Total des utilisateurs distincts	258 687	224 978	828	335	4	26 493	6 049	33 709

Source : environnement informationnel, RAMQ

Sigles : PMP : prix maximal payable; PPB : prix le plus bas; RPAM : régime public d'assurance médicament; SRG : supplément de revenu garanti.

Ces mêmes patients auraient été confrontés à deux options possibles :

1. Ils auraient pu accepter d'assumer un paiement excédentaire dont le montant par dénomination commune et par comprimé est présenté au tableau 4;

2. Leur médicament habituel aurait pu être substitué par un pharmacien ou faire l'objet d'une nouvelle ordonnance par un médecin afin d'être remplacé par du pantoprazole ou du rabéprazole, soit un IPP dont le PMP est égal ou inférieur à 0,3628 \$.

Tableau 4 Montant additionnel par comprimé que les personnes non exemptées du PMP et assurées par le RPAM auraient à payer si elles décidaient de conserver leur IPP

Dénomination commune	PVG unitaire	PPB unitaire	PMP en vigueur	Sans NPS		Avec NPS	
				Prix remboursé par la RAMQ ¹	Excédent payé par l'assuré	Prix remboursé par la RAMQ ²	Excédent payé par l'assuré
Dexlansoprazole - Dexilant	0,5500 \$		0,3628 \$	0,3628 \$	0,1872 \$	0,3628 \$	0,1872 \$
Esoméprazole - générique	1,4298 \$	1,4298 \$	0,3628 \$	0,3628 \$	1,0670 \$	0,3628 \$	1,0670 \$
Esoméprazole - Nexium	1,8690 \$	1,4298 \$	0,3628 \$	0,3628 \$	1,5062 \$	0,3628 \$	1,5062 \$
Lansoprazole - générique	0,5000 \$	0,5000 \$	0,3628 \$	0,3628 \$	0,1372 \$	0,3628 \$	0,1372 \$
Lansoprazole - Prevacid	2,0000 \$	0,5000 \$	0,3628 \$	0,3628 \$	1,6372 \$	0,3628 \$	1,6372 \$
Lansoprazole - Prevacid FasTab	2,0000 \$	0,5000 \$	0,3628 \$	0,3628 \$	1,6372 \$	0,3628 \$	1,6372 \$
Oméprazole - générique	0,4117 \$	0,4117 \$	0,3628 \$	0,3628 \$	0,0489 \$	0,3628 \$	0,0489 \$
Oméprazole - Losec	1,1000 \$	0,4117 \$	0,3628 \$	0,3628 \$	0,7372 \$	0,3628 \$	0,7372 \$
Pantoprazole - générique	0,3628 \$	0,3628 \$	0,3628 \$	0,3628 \$	0 \$	0,3628 \$	0 \$
Pantoprazole - Pantoloc	2,0416 \$	0,3628 \$	0,3628 \$	0,3628 \$	1,6788 \$	0,3628 \$	1,6788 \$
Pantoprazole - Tecta	0,7500 \$	0,3628 \$	0,3628 \$	0,3628 \$	0,3872 \$	0,3628 \$	0,3872 \$
Rabéprazole - générique	0,2408 \$	0,2408 \$	0,3628 \$	0,2408 \$	0 \$	0,2408 \$	0 \$
Rabéprazole - Pariet	1,3000 \$	0,2408 \$	0,3628 \$	0,2408 \$	1,0592 \$	0,2408 \$	1,0592 \$

Source : environnement informationnel, RAMQ

Sigles : PMP : prix maximal payable; PPB : prix le plus bas; RPAM : régime public d'assurance médicaments; SRG : supplément de revenu garanti.

1 : La RAMQ rembourse le prix unitaire le moins élevé entre le PPB et le PMP (si les deux s'appliquent sur le même produit).

2 : La RAMQ rembourse au prix unitaire du PMP.

Cependant, la RAMQ ne remboursant que le prix du PMP pour ces populations, les personnes prenant un IPP autre que ceux remboursés dans le cadre d'un PMP à 0,3628 \$, et dont la condition médicale ne permet pas de le substituer à un IPP remboursé, **seront obligées de payer** un supplément, qu'il y ait présence ou non de la mention NPS sur l'ordonnance. Cette situation existait déjà depuis la mise en application de la mesure visant les IPP en 2013. La baisse du PMP aura pour effet, d'une part, d'accroître la somme que ces patients auront à payer et, d'autre part, d'augmenter le nombre de personnes potentiellement touchées par cette situation avec le non-remboursement du lansoprazole et de l'oméprazole. Toutefois, même si cela semble marginal, il n'est pas possible aujourd'hui d'estimer le nombre de personnes qui se trouveront dans cette situation.

L'application d'un PMP à 0,3628 \$ par comprimé aura des répercussions principalement sur les patients non exemptés du PMP. Les patients consommant un IPP dont le PVG est supérieur au PMP pourront cependant bénéficier d'une substitution par un pharmacien, dans le cadre d'une ordonnance collective, ou se faire prescrire par un médecin une des deux dénominations communes visées. En cas de refus, les patients auront à déboursé une somme additionnelle, qui différera selon leur IPP.

Ainsi, les patients consommant des génériques d'oméprazole et de lansoprazole qui ne veulent pas changer pour une des deux dénominations communes visées devront payer une somme excédentaire qu'ils ne payaient pas auparavant et qui représente respectivement 1,50 \$ et 4,10 \$ par mois.

Les patients consommant déjà des innovateurs ou des génériques d'ésoméprazole et qui ne souhaitent pas de substitution auront quant à eux à assumer un paiement excédentaire additionnel à ce qu'ils payaient déjà, soit la différence entre le nouveau et l'ancien PMP. Ce montant additionnel mensuel sera de 5,60 \$.

Certains patients dont la condition médicale nécessite le maintien d'un IPP non remboursé devront payer une somme additionnelle.

Les patients exemptés du PMP, soit les PAFDR, les enfants, les adultes de 18 à 25 ans qui sont aux études et qui habitent chez leurs parents ainsi que les personnes âgées de 65 ans et plus qui reçoivent au moins 94 % du SRG ne seront pas touchés par cette mesure.

3 IMPACTS SUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Les pharmaciens, et plus précisément ceux du milieu communautaire, se trouveront en première ligne pour assurer la mise en application de la baisse du PMP. Ils interviendront auprès 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 nationale et devront communiquer avec le médecin traitant selon les circonstances qui y sont prévues. La mise à jour de l'ordonnance collective touchant la classe des IPP pourrait donc permettre aux pharmaciens de substituer un IPP à une des deux dénominations communes remboursées si le patient ne désire pas payer une somme excédentaire. L'individualisation de l'ordonnance collective pour un grand nombre de patients pourrait avoir un impact considérable sur la charge de travail des pharmaciens.

Pour leur part, les pharmaciens d'établissement seront moins concernés. Ils répondront certainement à un grand nombre de questions des patients et des médecins touchés par la mesure. Les établissements, dans leur prochain processus d'achats regroupés, devraient prendre en considération l'impact de l'application de ce nouveau PMP sur cette classe de médicaments. Le bilan comparatif des médicaments (BCM) devrait cependant atténuer l'enjeu de la continuité des soins.

Après les pharmaciens, les médecins seront aussi touchés par la nouvelle mesure. Comme nous l'avons indiqué 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 de l'ordonnance collective. De plus, ils seront sollicités par certains de leurs patients. Ces changements pourraient donc entraîner des visites médicales supplémentaires dans le cas des patients qui ne voudraient pas payer une somme additionnelle et pour lesquels l'ordonnance collective ne pourrait pas être appliquée.

RECOMMANDATIONS

Suite à l'analyse effectuée, l'INESSS donne un avis favorable à la demande du ministre de réduire le PMP à 0,3628 \$ par comprimé. Cette modification a un impact clinique limité sur les patients. Par contre, afin de bien encadrer ce changement, qui dans les meilleurs délais pourrait s'appliquer le 15 juillet prochain lors de la mise à jour des listes de médicaments, l'INESSS recommande de:

1. Annoncer la mise en place de la mesure afin de permettre aux médecins qui verront leurs patients d'ici ce délai, d'apporter les modifications nécessaires aux ordonnances des patients ciblés;
2. Inviter les fabricants touchés par cette mesure à soumettre un prix révisé applicable pour la mise à jour des listes afin de limiter les retombées de la mesure sur la somme excédentaire qui sera payée par les patients ou pour éviter la substitution par le pharmacien;
3. Maintenir les exemptions pour les patients avec dysphagie grave et ceux porteurs d'une sonde nasogastrique ou gastro-jéjunale en utilisant un formulaire d'exemption prévu à cette fin;
4. Rendre disponible l'ordonnance collective permettant aux pharmaciens de substituer un IPP assujéti au nouveau PMP pour lequel le patient ne voudrait pas payer un excédent; diffuser l'ordonnance collective avant la mise en place de la mesure afin d'éviter de possibles visites médicales relatives à sa mise en application; et, idéalement, prévoir une signature unique pour couvrir le plus grand nombre de patients touchés par le CISSS, le CIUSSS et les autres établissements (ce sujet devrait faire l'objet d'un point à l'ordre du jour d'un CGR précédant la mise en place);
5. Reprendre le plan de communication initialement déployé en 2013 afin d'aviser les professionnels de la santé ainsi que leur ordre, fédération et association respectif, les assureurs privés et enfin les utilisateurs;
6. Assurer un suivi conjoint entre l'INESSS et la RAMQ relativement à l'implantation de cette mesure.

RÉFÉRENCES

- 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; 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; 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; 2012c.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. 9^e éd. Philadelphie, PA : Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
- Carroll MW et Jacobson K. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: When and how to treat. Paediatr Drugs 2012;14(2):79-89.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis sur le remboursement des inhibiteurs de la pompe à protons. 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.
- Janssen Inc. Monographie de produit : ^{Pr}PARIET[®] rabéprazole sodique. Comprimés entérosolubles à 10 mg et à 20 mg. Inhibiteur de H⁺, K⁺-ATPase. Toronto, ON : Janssen Inc.; 2012.
- 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.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Nouvelles règles concernant le recours à la mention « ne pas substituer ». Infolettre 265. Québec, Qc : RAMQ; 2015. Disponible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2015/info265-4.pdf>.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments. 40^e éd. Québec, Qc : RAMQ; 2012. Disponible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/pages/liste-medicaments.aspx>.

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; 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; 2012.

UpToDate. Lexi-Comp OnlineTM. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2012. Disponible à : <http://www.uptodate.com>.

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.