

Usage optimal à long terme des inhibiteurs de la pompe à protons

Avis

Mai 2016

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

Avis rédigé par
Marie-Claude Breton et Éric Tremblay

avec la collaboration de
Mélanie Tardif

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

Ce document et ses annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteurs

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Direction scientifique

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

Recherche d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M. Sc. (information)

Soutien documentaire

Micheline Paquin, *tech. doc.*

Édition

Responsable

Renée Latulippe

Coordination

Véronique Baril

Révision linguistique

Madeleine Fex

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2016

Bibliothèque et Archives Canada, 2016

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-75901-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2016

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). Usage optimal à long terme des inhibiteurs de la pompe à protons. Avis rédigé par Marie-Claude Breton et Éric Tremblay. Québec, Qc : INESSS; 31p.

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

Lecteurs externes

La lecture externe est l'un des mécanismes 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 respectif. Les lecteurs externes du présent avis sont :

D^r Bernard Martineau, médecin de famille, professeur titulaire, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Lydjie Tremblay, professeure agrégée de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal (UdeM)

D^r Charles Ménard, gastroentérologue, vice-président de l'Association des gastroentérologues du Québec (AGEQ), directeur sortant du DPC-AGEQ, professeur agrégé, Université de Sherbrooke

Autres contributions

L'INESSS tient également à remercier la D^{re} Vivian Loo et le D^r Carlo Fallone, qui ont contribué à l'élaboration de cet avis en fournissant des informations et des conseils clés.

Comité de suivi

Alain Albert, représentant de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)

Dominic Bélanger, représentant du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

Pierre Blain, représentant du Regroupement provincial des comités d'usagers (RPCU)

Caroline Robert (a remplacé Ian Bourgoïn), représentant de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP)

Joël Brodeur, représentant de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)

Michel Caron, représentant de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)

D^r Claude Guimond, représentant de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ)

François E. Lalonde, représentant de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES)

D^r Marc Girard, représentant de la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ)

D^r Ernest Prigent, représentant du Collège des médecins du Québec (CMQ)

Éric St-Gelais, représentant du MSSS

Comité consultatif

D^r Gilles Boire, rhumatologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), professeur titulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^r Marc Bradette, interniste et gastroentérologue, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec, Hôtel-Dieu de Québec

Stéphane Coté, pharmacien, président de Covapharm inc.

Kim Dupuis, infirmière praticienne spécialisée, Clinique familiale des Basses-Laurentides, Saint-Jérôme

D^r Dominic Gauthier, médecin de famille, Clinique familiale des Basses-Laurentides, Saint-Jérôme

Annie Gervais, infirmière clinicienne bachelière, Groupe de médecine de famille (GMF), secteur Saint-Jérôme et Des sommets

D^r Gilles Jobin, gastroentérologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur agrégé, Faculté de médecine, UdeM

D^r Roger Ladouceur, médecin de famille, Hôpital de Verdun du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, responsable du Plan d'autogestion de DPC au CMQ, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, UdeM

D^r Pierre Paré, interniste et gastroentérologue, CHU de Québec, Hôpital du Saint-Sacrement

Stéphane Roux, pharmacien, gestionnaire de l'Unité d'évaluation et d'information des médicaments, Département de pharmacie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Comité de gouvernance

Luc Boileau, président-directeur général, INESSS

Luc Castonguay, sous-ministre adjoint, Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité (DGPPQ), MSSS

Jacques Cotton, président-directeur général, RAMQ

Louis Couture, sous-ministre adjoint, Direction générale des services de santé et de médecine universitaire (DGSSMU), MSSS

Manon Lambert, directrice générale, OPQ

Yves Robert, secrétaire général, CMQ

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de cet avis déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis. Les membres du comité consultatif qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^r Gilles Boire : contribution sans restriction relative à la rémunération d'une infirmière clinicienne pour le service de rhumatologie par Amgen, Abbvie, BMS, Hoffman-LaRoche, Janssen; rémunération à titre de consultant ou d'expert, participation et présentation à des comités aviseurs nationaux et québécois de BMS, Abbvie, Amgen, Celgene, Pfizer, UCB; projets de recherche commandités par Amgen, Abbvie, BMS, Celgene, UCB; financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche : OPTIMUS : Alliance pour la santé des os (Sanofi-Aventis et P&G), Amgen, Merck, Novartis, Servier, Warner-Chillcot; Telomere shortening in early arthritis : Janssen Canada; contribution obligatoire d'un projet

subventionné par l'IRSC – Programme d'amélioration des soins de santé : Partnership for Applied Research in Fracture Prevention for the Elderly : contribution de Merck, Amgen et Novartis.

D^r Marc Bradette : rémunération à titre de consultant ou d'expert d'Abbvie, Janssen, Actavis, Shire et Takeda; financement ou versement d'honoraires pour des activités personnelles de formation de Janssen.

D^r Gilles Jobin : rémunération à titre de consultant ou d'expert d'Abbvie, Janssen, Amgen, Shire, Takeda et Olympus; rémunération pour des charges de cours de l'Université de Montréal.

D^r Pierre Paré : financement ou versement d'honoraires pour l'organisation ou la réalisation de communications orales ou écrites d'Abbvie, Janssen et Actavis; rémunération à titre de consultant ou d'expert d'Abbvie, Janssen, Actavis, Shire et Takeda; financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche d'Abbvie et Janssen.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration. Le D^r Dominic Gauthier a souhaité se dissocier des recommandations contenues dans cet avis

TABLE DES MATIÈRES

EN BREF.....	i
RÉSUMÉ.....	ii
SUMMARY.....	vii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	xi
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	2
1.1 Revue systématique de la littérature.....	2
1.1.1 Questions clés de recherche.....	2
1.1.2 Stratégie de recherche d'information.....	2
1.1.3 Critères de sélection des documents.....	3
1.1.4 Sélection des documents.....	4
1.1.5 Extraction des recommandations.....	4
1.1.6 Évaluation de la qualité méthodologique des documents.....	4
1.1.7 Méthodes d'analyse et de synthèse des données.....	4
1.1.8 Processus d'appréciation de la preuve des documents retenus.....	4
1.2 Consultations des parties prenantes – données contextuelles et expérientielles.....	4
1.3 Processus d'élaboration des recommandations.....	5
1.3.1 Recommandations cliniques.....	5
1.3.2 Recommandations relatives au mode de mise en œuvre.....	5
1.4 Validation par les pairs.....	6
2 RÉSULTATS.....	7
2.1 Revue systématique de la littérature.....	7
2.1.1 Description des documents répertoriés.....	7
2.1.2 Recommandations de bonnes pratiques cliniques.....	7
2.2 Consultation des parties prenantes – données contextuelles et expérientielles.....	10
2.2.1 Prescription d'IPP au Québec.....	10
2.2.2 Consultations auprès du comité consultatif.....	10
2.2.3 Consultations auprès du comité de suivi.....	12
2.2.4 Consultations auprès des membres de l'OPQ et de l'APES.....	13
2.2.5 Consultations auprès de la RAMQ, de la DAPM et du comité de gouvernance.....	13
2.2.6 Consultations auprès des fabricants.....	14
DISCUSSION.....	15
RECOMMANDATIONS CLINIQUES.....	21

RECOMMANDATIONS RELATIVES AU MODE DE MISE EN ŒUVRE.....	26
CONCLUSION.....	29
BIBLIOGRAPHIE	31

TABLEAU

Tableau 1 Critères d’inclusion et d’exclusion des documents relatifs aux questions 1 à 3	3
--	---

EN BREF

L'INESSS a reçu du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) le mandat de déterminer les stratégies qui pourraient être envisagées afin d'améliorer l'usage à long terme des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et d'atténuer la pression financière sur le régime général d'assurance médicaments (RGAM).

Des recommandations cliniques sur les durées de traitement à long terme, sur les modalités d'arrêt de traitement ainsi que sur les interventions non pharmacologiques efficaces pour soulager les symptômes de dyspepsie ont été élaborées à partir des données cliniques probantes provenant de recommandations de bonnes pratiques cliniques et d'opinions d'experts. Toutefois, les répercussions de ces recommandations sur l'usage optimal des IPP pourraient être plus ou moins importantes. Selon l'avis des différentes parties prenantes consultées, une simple diffusion d'information et la formation par les pairs ne suffiraient pas à changer la pratique. D'autres moyens ont donc été envisagés afin d'assurer l'application des recommandations, dont la modification des modalités de remboursement des IPP.

Afin de bien déterminer et apprécier les répercussions d'une modification des modalités de remboursement des IPP sur les patients, les professionnels de la santé et le système de santé, l'INESSS, en collaboration avec le comité consultatif, le comité de suivi, la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) du MSSS et le comité de gouvernance, a procédé à l'analyse de quatre modes de mise en œuvre des recommandations. Parmi les quatre modes envisagés, l'instauration de critères de remboursement associés à une durée de traitement a été préconisée pour le RPAM. Les administrateurs des régimes privés d'assurance médicaments seront libre de considérer ou non ce mode de remboursement des IPP. Les IPP demeureraient inscrits dans la section régulière de la Liste de médicaments publiée par la RAMQ, mais des critères associés à une durée de traitement à long terme s'appliqueraient à leur remboursement. Les IPP seraient remboursés pour une durée fixe par année pour tous. Un usage de plus de 90 jours d'un IPP serait couvert seulement dans le cas de patients adultes qui répondent à des critères fondés sur une indication thérapeutique ou sur des conditions particulières. Lorsque le patient ne remplit pas ces critères, qui nécessitent l'inscription d'un code sur son ordonnance, il devra interrompre le traitement par IPP ou pourra obtenir le remboursement, par le régime public d'assurance médicaments (RPAM), d'un traitement n'excédant pas 90 jours. En vue de réduire l'augmentation du nombre de consultations médicales, les nouveaux critères de remboursement concernant les anciens utilisateurs devraient s'appliquer de 6 à 12 mois suivant la date de leur entrée en vigueur.

Dans le cas où ce mode de mise en œuvre serait retenu, les exigences suivantes se poseront :

- Élaborer et diffuser un plan de communication permettant d'informer les assurés et de soutenir les pharmaciens, les médecins et les autres professionnels de la santé touchés par ces modifications.
- Donner aux usagers et aux professionnels de la santé le temps de bien comprendre cette nouvelle mesure, et ce, avant son entrée en vigueur.
- Transmettre des communications aux assureurs privés afin de les informer de la nouvelle mesure en vigueur concernant la classe des IPP.
- Assurer un suivi de l'application de cette mesure à l'aide de banques de données administrées par la RAMQ.

RÉSUMÉ

Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) figurent parmi les médicaments les plus utilisés et les plus coûteux pour le régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec. Plusieurs actions ont été entreprises et diverses mesures ont été appliquées à cette classe de médicaments au cours des dernières années. Toutefois, les durées de traitement à long terme demeurent sous-optimales. L'INESSS a reçu du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) le mandat de proposer les stratégies qui pourraient être envisagées afin d'améliorer l'usage à long terme de cette classe de médicaments et d'atténuer la pression financière sur le régime général d'assurance médicaments (RGAM).

Méthodes

Revue systématique

Une revue systématique de la littérature, des guides de pratique clinique (GPC), des rapports de conférences de consensus et des rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS) publiés de 2005 à 2015 a d'abord été menée afin de déterminer les durées de traitement par IPP, initial et à long terme, les modalités d'arrêt de traitement et les interventions non pharmacologiques efficaces pour soulager les symptômes de dyspepsie chez les adultes. La recherche documentaire a été effectuée à partir des bases de données MEDLINE (PubMed) et Embase et de la littérature grise. La méthodologie utilisée pour mener cette revue systématique respecte les normes de production de l'INESSS. Les monographies officielles ont également été examinées.

Consultation des parties prenantes – données contextuelles et expérientielles

La démarche d'évaluation a été effectuée en collaboration avec trois groupes de travail, soit le comité consultatif, le comité de suivi et le comité de gouvernance. Ces échanges ont contribué, en outre, à intégrer le savoir expérientiel et à élaborer des recommandations. À cela s'ajoutent des consultations avec la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) du MSSS, l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) et l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES) dans le but de proposer des stratégies qui pourraient améliorer l'usage à long terme des IPP. Les fabricants ont également été invités à soumettre de la documentation sur la pertinence clinique de l'usage à long terme des IPP et sur les modalités d'arrêt de traitement.

Résultats

Revue systématique des recommandations relatives à la pratique clinique

La recherche de l'information a permis de répertorier un GPC de bonne qualité méthodologique. De plus, le document sur la conférence consensuelle canadienne a été retenu afin de considérer la pratique courante canadienne et québécoise.

Globalement, dans le GPC, la durée de traitement initial par IPP recommandée varie de 4 à 8 semaines dans le cas de patients souffrant de dyspepsie non investiguée (4 semaines), de reflux gastro-œsophagien (RGO) (4 semaines), d'ulcère gastrique ou duodénal (4 à 8 semaines si *H. pylori* négatif, 8 semaines si *H. pylori* positif ou si ulcère associé à l'usage d'un anti-

inflammatoire non stéroïdien (AINS) et d'ulcères gastroduodénaux dus aux AINS (8 semaines). Un traitement initial par IPP à double dose durant 7 jours combiné à une antibiothérapie pour le traitement d'éradication de *H. pylori* est recommandé. Si le traitement initial échoue, une antibiothérapie de seconde intention, combinée à un IPP à double dose durant 7 jours, est recommandée. Lorsque les symptômes de dyspepsie ont été soulagés par un traitement initial à l'aide d'un IPP, un traitement individualisé en fonction de la fréquence et de l'intensité des symptômes peut être poursuivi.

Par ailleurs, les auteurs du GPC recommandent aux cliniciens d'encourager la personne requérant un traitement à long terme par IPP à en réduire progressivement l'usage en prenant la dose minimale efficace, d'essayer l'usage au besoin lorsque cela est approprié et de recommencer un traitement pharmacologique en vente libre si possible. Ils mentionnent également qu'aucune donnée probante ne soutient la possibilité d'un effet rebond suivant l'arrêt d'un traitement par IPP.

Bien que peu de données scientifiques soient disponibles, il est recommandé que les cliniciens discutent, avec les patients souffrant de symptômes caractéristiques du RGO non investigué et ceux souffrant de dyspepsie non investiguée, des bienfaits de modifier leurs habitudes de vie, notamment en adoptant une saine alimentation, en perdant du poids, si nécessaire, et en abandonnant le tabagisme.

Consultation des parties prenantes – données contextuelles et expérientielles

Un premier échange avec les membres du comité consultatif a permis de déterminer les préoccupations et les éléments à prendre en considération dans les travaux concernant l'usage à long terme des IPP. À la suite de ces échanges, il est ressorti que dans de nombreux cas, la prescription d'IPP est injustifiée et qu'il est nécessaire de mettre en place des stratégies autres que des outils cliniques et des formations, parce que ces mesures ont obtenu peu de succès au cours des dernières années. De plus, il a été mentionné qu'une stratégie qui consisterait à intervenir dès la prescription initiale en sensibilisant les professionnels de la santé et les patients à ne pas considérer l'IPP comme un médicament à prescrire à vie pourrait permettre d'améliorer l'usage des IPP à long terme ainsi que l'encadrement de la prescription. Les rencontres subséquentes avec le comité consultatif ont permis d'élaborer des recommandations relatives aux durées de traitement par IPP, initial et à long terme, aux modalités d'arrêt des traitements par IPP et aux interventions non pharmacologiques efficaces, à partir des recommandations de bonnes pratiques cliniques recensées et du savoir expérientiel.

Les membres du comité de suivi se sont prononcés en faveur des recommandations élaborées par le comité consultatif. Ils étaient également favorables à ce que le mode de mise en œuvre de ces dernières soit l'instauration de critères encadrant la prescription.

À la suite des consultations avec l'OPQ et l'APES, il est également ressorti que l'instauration de critères visant à encadrer la prescription pourrait constituer une stratégie permettant d'améliorer l'usage des IPP à long terme.

Des consultations auprès de la RAMQ ont confirmé la faisabilité de rattacher les recommandations cliniques de l'INESSS à des critères de remboursement des IPP. Afin de bien déterminer et apprécier les répercussions d'une modification des modalités de remboursement des IPP sur les patients, les professionnels de la santé et le système de santé, l'INESSS, en collaboration avec le comité consultatif, le comité de suivi, la RAMQ, la DAPM et le comité de gouvernance, a procédé à l'analyse de quatre modes de mise en œuvre. Le mode qui a été

préconisé est celui où les IPP demeurent inscrits dans la section régulière de la Liste de médicaments publiée par la RAMQ, mais où des critères viennent s'appliquer au remboursement des traitements par IPP de plus de 90 jours, en continu ou non, par période de 12 mois.

Concernant les anciens utilisateurs, il a été recommandé que les nouveaux critères de remboursement s'appliquent au plus tard 6 à 12 mois après la date de leur entrée en vigueur.

Conclusions

Au terme de la collecte d'information issue des recommandations de bonnes pratiques cliniques et de plusieurs consultations, l'INESSS fait les constats suivants :

- Dans de nombreux cas, la prescription d'IPP est injustifiée.
- Il faut plus que des outils cliniques et de la formation pour modifier les habitudes de prescription.
- Un mode de mise en œuvre des recommandations relatif au remboursement des IPP dans un traitement à long terme pourrait constituer une stratégie qui permettrait d'améliorer leur usage.
- La RAMQ confirme la faisabilité de rattacher les recommandations cliniques de l'INESSS à un mode de mise en œuvre des recommandations relatif au remboursement des IPP afin de mieux en guider la prescription.

Recommandations de l'INESSS relatives au mode de mise en œuvre

- Limiter le remboursement des IPP par le RPAM au moyen d'une mesure administrative, sans modifier la procédure de prescription.
- L'instauration de critères de remboursement associés à une durée de traitement en fonction d'indications ou de conditions particulières en conservant les IPP dans la section régulière de la Liste de médicaments de la RAMQ.
 - L'instauration progressive et distinctive de critères de remboursement des IPP ne modifie pas la validité de la durée de l'ordonnance, mais bien la durée relative à son remboursement par le RPAM.
 - Les durées relatives au remboursement par le RPAM sont associées à des indications ou à des conditions particulières établies à partir des données cliniques probantes ou de l'opinion des experts et cliniciens consultés.
 - Les critères d'autorisation proposés relativement au remboursement des IPP s'appliquent aux patients de 18 ans et plus.
 - Le mode de mise en œuvre s'appliquerait comme suit :
 - Un remboursement est accordé, sans l'obligation d'inscrire un code, pour un traitement d'une durée maximale de 90 jours, consécutifs ou non consécutifs, par période de 12 mois. Les indications suivantes sont incluses dans la Liste de médicaments : dyspepsie non investiguée ou sans lésion repérée, avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, l'ulcère gastrique et duodénal et H. pylori positif. Au besoin, le prescripteur devra réévaluer le patient afin de vérifier l'efficacité du traitement. Dans certaines situations, l'un des codes décrits ci-dessous pourrait être inscrit sur une nouvelle ordonnance si le patient répond aux critères relatifs à une indication ou présente une condition particulière nécessitant une durée prolongée du traitement :

- **PP12** – Les indications et les conditions particulières suivantes sont incluses : dyspepsie secondaire associée à la prise d’AINS, prophylaxie cytoprotectrice, grossesse, port d’une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale. La durée maximale de traitement admissible au remboursement est de 12 mois. Lors de chaque demande subséquente, le prescripteur pourra renouveler le traitement par IPP pour une durée maximale de 12 mois en inscrivant ce même code sur l’ordonnance, si le patient répond encore aux critères relatifs à une indication ou présente encore une condition particulière associée à ce code.
 - **PP205** – Les indications et les conditions particulières suivantes sont incluses : dyspepsie non investiguée ou sans lésion repérée lors de l’investigation, avec prédominance de symptômes de RGO ou lorsque les symptômes de RGO ont été soulagés par un traitement initial et que ces derniers reviennent à l’arrêt des IPP et qu’ils sont présents au moins 3 jours par semaine. La durée maximale de traitement admissible à un remboursement est de 12 mois. Lors de chaque demande subséquente, le prescripteur pourra renouveler le traitement par IPP pour une durée maximale de 12 mois en inscrivant ce même code sur l’ordonnance, si le patient répond encore à une indication ou présente encore une condition particulière associée à ce code.
 - **PP999** – Les indications suivantes sont incluses : œsophage de Barrett, syndrome de Zollinger-Ellison, sténose peptique de l’œsophage, œsophagite à éosinophiles. La durée de traitement admissible au remboursement correspondra à celle de l’ordonnance, sans dépasser 24 mois. Lors de chaque demande subséquente, le prescripteur pourra renouveler le traitement IPP pour une durée maximale de 24 mois en inscrivant ce même code sur l’ordonnance, si le patient répond encore aux critères relatifs à une indication ou s’il présente encore une condition particulière associée à ce code.
- Concernant les nouveaux utilisateurs
 - À partir d’une date butoir, toute nouvelle ordonnance d’IPP de 90 jours ou moins dans une période de 12 mois, en traitement continu ou non, sera admissible à un remboursement autorisé, sauf si un code correspondant à une indication de traiter pendant 12 ou 24 mois est inscrit sur l’ordonnance.
 - Au besoin, le prescripteur devra réévaluer le patient ayant reçu un traitement d’une durée de 90 jours ou moins dans une période de 12 mois, afin de vérifier l’efficacité du traitement. Dans certains cas, un code pourrait être inscrit sur une nouvelle ordonnance, si le patient répond aux critères relatifs à une indication ou présente une condition particulière nécessitant un traitement d’une durée prolongée.
 - Concernant les utilisateurs dont l’ordonnance d’IPP est active
 - Dans le contexte où les IPP sont des médicaments utilisés par un très grand nombre de personnes, une mesure progressive s’appliquera aux utilisateurs avec une ordonnance active à la date butoir de mise en application de la mesure. Pour ces utilisateurs, les critères de remboursement devront s’appliquer dans un délai de 6 à 12 mois suivant la date d’entrée en vigueur de ces critères.
 - Appliquer ce mode de mise en œuvre dans un délai d’au moins 6 à 12 mois aux fins suivantes :

- Laisser un délai suffisant pour que les patients puissent revoir un médecin sans causer une augmentation notable du nombre de visites médicales.
 - Diffuser un plan de communication permettant d'informer les assurés et de soutenir les professionnels de la santé touchés par ces modifications.
 - Donner aux usagers et aux professionnels de la santé le temps de bien comprendre cette nouvelle mesure, et ce, avant son entrée en vigueur.
 - Transmettre des communications aux assureurs privés afin de les informer de la nouvelle mesure en vigueur concernant la classe des IPP.
- Afin de faciliter la transition, le pharmacien pourrait aviser le prescripteur lorsqu'un patient aura besoin d'une ordonnance codifiée au cours des 12 mois suivants.
 - Élaborer un outil d'aide à la décision.
 - Assurer un suivi de l'application de cette mesure à l'aide de banques de données administrées par la RAMQ.

SUMMARY

Optimal long-term use of proton pump inhibitors

Introduction

Proton pump inhibitors (PPIs) are some of the most widely used and expensive drugs for Québec's public prescription drug insurance plan (PPDIP). A number of actions have been taken and various measures have been directed at this class of drugs over the past few years. However, the long-term durations of treatment are still suboptimal. The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked INESSS to propose strategies that might be considered for improving the long-term use of this class of drugs and relieving the financial pressure on the Basic Prescription Drug Insurance Plan (BPDIP).

Methods

Systematic review

A systematic review of the literature, clinical practice guidelines (CPGs), consensus conference reports and health technology assessment (HTA) reports published from 2005 to 2015 was first conducted to identify the duration of PPI therapy, both initial and long-term, the procedures for discontinuing PPI therapy, and effective nonpharmacologic interventions for relieving dyspepsia symptoms in adults. The literature search was conducted in the MEDLINE (PubMed) and Embase databases and in the grey literature. The methodology used to perform this systematic review meets INESSS's production standards. The official product monographs were examined as well.

Stakeholder consultation - contextual and experiential data

The assessment was carried out in collaboration with three working groups: an advisory committee, a follow-up committee and a governance committee. These discussions contributed, among other things, to integrating experiential knowledge and developing recommendations. There were also consultations with the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), the Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) of the MSSS, the Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) and the Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES) for the purpose of proposing strategies that might improve long-term PPI use. As well, the manufacturers were asked to submit documentation on the clinical relevance of long-term PPI use and on the procedures for discontinuing PPI therapy.

Results

Systematic review of the clinical practice recommendations

An information search led to the identification of one CPG of good methodological quality. As well, the Canadian consensus conference report was selected in order to review current Canadian and Québec practice.

Overall, in the CPG, the recommended duration of initial PPI treatment varies from 4 to 8 weeks for patients with uninvestigated dyspepsia (4 weeks), gastroesophageal reflux disease (GERD) (4 weeks), gastric or duodenal ulcer (4 to 8 weeks if it is *H. pylori*-negative and 8 weeks if it is *H. pylori*-positive or if the ulcer is associated with the use of nonsteroidal antiinflammatories (NSAIDs)), and NSAID-induced gastroduodenal ulcers (8 weeks). Initial treatment with a double-

dose PPI for 7 days combined with antibiotic therapy for *H. pylori* eradication therapy is recommended. If the initial treatment fails, second-line antibiotic therapy combined with a double-dose PPI for 7 days is recommended. When the dyspepsia symptoms have been relieved with initial PPI treatment, treatment individualized on the basis of the frequency and severity of the symptoms may be undertaken.

In addition, the CPG's authors recommend that clinicians encourage patients requiring long-term PPI therapy to gradually reduce their use of the PPI by taking the minimum effective dose, try as-needed dosing when appropriate, and resume treatment with an over-the-counter medication, if possible. They also mention that there is no evidence supporting the possibility of a rebound effect after discontinuing a PPI.

Although little scientific data is available, it is recommended that clinicians discuss, with patients with symptoms characteristic of uninvestigated GERD and those with uninvestigated dyspepsia, the benefits of lifestyle modifications, such as the adoption of a healthy diet, weight loss, if necessary, and smoking cessation.

Stakeholder consultation - contextual and experiential data

A first discussion with the members of the Advisory Committee helped identify the concerns and elements to be taken into account in work concerning long-term PPI use. It emerged from these discussions that prescribing PPIs is unwarranted in many cases and that strategies other than clinical tools and training need to be put in place because these measures have had limited success in the past few years. Furthermore, it was mentioned that a strategy consisting in intervening from the initial prescription by telling health professionals and patients not to view PPIs as drugs to be prescribed for life could lead to improved long-term PPI use and prescription guidance. The subsequent meetings with the Advisory Committee led to the development of recommendations concerning the duration of PPI treatment, both initial and the long-term, the procedures for discontinuing PPI therapy, and effective nonpharmacological interventions based on the good clinical practice recommendations and on experiential knowledge.

The members of the Follow-up Committee supported the recommendations developed by the Advisory Committee. They were also in favour of the option for implementing these recommendations that involves introducing criteria guiding PPI prescribing.

From the consultations with the OPQ and the APES, it also emerged that introducing criteria aimed at guiding PPI prescribing could constitute a strategy for improving long-term PPI use.

Consultations with the RAMQ confirmed the feasibility of linking INESSS's clinical recommendations to PPI coverage criteria. To clearly determine and assess the impact of changing the PPI coverage conditions on patients, health professionals and the health-care system, INESSS, together with the Advisory Committee, the Follow-up Committee, the RAMQ, the DAPM and the Governance Committee, analyzed four implementation options. The one that was recommended is that where PPIs remain in the regular section of the *List of Medications*, published by the RAMQ, but where certain criteria apply to the coverage of PPI therapy, whether continuous or noncontinuous, of more than 90 days per 12-month period.

On the subject of existing users, it was recommended that the new coverage criteria be applied no later than 6 to 12 months after the date on which they come into effect.

Conclusions

Upon gathering information from good clinical practice recommendations and during multiple consultations, INESSS made the following observations:

- Prescribing PPIs is unwarranted in many cases.
- It will take more than clinical tools and training to change prescribing habits.
- One of the options for implementing the recommendations concerning the coverage of long-term PPI therapy could constitute a strategy for improving PPI use.
- The RAMQ confirms the feasibility of linking INESSS's clinical recommendations to one of the options for implementing the recommendations concerning PPI coverage in order to better guide PPI prescribing.

INESSS's recommendations concerning the implementation option

- Limit the coverage of PPIs under the PPDIP by means of an administrative measure without changing the prescribing procedure.
- Introduce coverage criteria involving a duration of treatment based on indications or specific conditions, keeping PPIs in the regular section of the RAMQ's *List of Medications*.
 - The gradual and specific introduction of PPI coverage criteria would not change the validity of a prescription's duration, but rather the length of its coverage by the PPDIP.
 - The lengths of coverage by the PPDIP would be linked to indications or specific conditions established on the basis of clinical evidence or the opinion of the experts and clinicians consulted.
 - The proposed authorization criteria for PPI coverage would apply to patients 18 years of age and older.
 - The implementation option would work as follows:
 - Coverage is granted, with no requirement to enter a code, for a treatment of a maximum duration of 90 days, whether consecutive or nonconsecutive, per 12-month period. The following indications are included in the *List of Medications*: uninvestigated dyspepsia or dyspepsia with no identified lesions, with or without predominant GERD symptoms, and *H. pylori*-positive gastric or duodenal ulcer. If necessary, the prescriber must reevaluate the patient in order to assess the treatment's effectiveness. In certain situations, one of the codes indicated below must be entered on a new prescription if the patient meets the criteria for an indication or presents with a specific condition requiring prolonged treatment:
 - **PP12** – The following indications and specific conditions are included: secondary dyspepsia associated with NSAID use, cytoprotective prophylaxis, pregnancy, and the use of a nasogastric or gastrojejunal tube. The maximum duration of treatment eligible for coverage is 12 months. During each subsequent request, the prescriber may renew the PPI therapy for a maximum duration of 12 months by entering this code on the prescription, if the patient still meets the criteria for an indication or still presents with a specific condition associated with this code.
 - **PP205** – The following indications and specific conditions are included: uninvestigated dyspepsia or dyspepsia with no lesions identified during the investigation, with predominant GERD symptoms or when GERD symptoms were

relieved with initial treatment and when they return upon discontinuing PPIs and are present at least 3 days a week. The maximum duration of treatment eligible for coverage is 12 months. During each subsequent request, the prescriber may renew the PPI therapy for a maximum duration of 12 months by entering this code on the prescription, if the patient still meets the criteria for an indication or still presents with a specific condition associated with this code.

- **PP999** – The following indications are included: Barrett's esophagus, Zollinger-Ellison syndrome, peptic stenosis of the esophagus, and eosinophilic esophagitis. The duration of treatment eligible for coverage will be that of the prescription but may not exceed 24 months. During each subsequent request, the prescriber may renew the PPI therapy for a maximum duration of 24 months by entering this same code on the prescription, if the patient still meets the criteria for an indication or still presents with a specific condition associated with this code.

- New users
 - Starting on the target date, any new PPI prescription for 90 or fewer days during a 12-month period, for continuous or noncontinuous treatment, will be eligible for authorized coverage, unless a code corresponding to an indication to treat for 12 or 24 months is entered on the prescription.
 - If necessary, the prescriber must reevaluate the patient who received a treatment of a duration of 90 days or less within a 12-month period in order to assess the treatment's effectiveness. In certain cases, a code could be entered on a new prescription if the patient meets the criteria for an indication or presents with a specific condition requiring prolonged treatment.
- Users with an active PPI prescription
 - In a context where PPIs are used by a very large number of patients, a gradual measure will be applied to users with an active prescription on the target date for the measure's implementation. For these users, the coverage criteria must be applied within a period of 6 to 12 months following the date on which they come into effect.
- Roll out this implementation option within a period of at least 6 to 12 months for the following purposes:
 - Allowing sufficient time for patients to see a physician again without causing a substantial increase in the number of medical visits.
 - Disseminating a communication plan for informing insured individuals and for supporting health professionals affected by these changes.
 - Giving patients and health professionals enough time to clearly understand this new measure before it comes into effect.
 - Notifying private insurers to inform them of the new measure in effect concerning the class of PPIs.
- To ease the transition, the pharmacist could notify the prescriber when a patient requires a coded prescription during the following 12 months.
- Developing a decision support tool.
- Ensuring a follow-up of the implementation of this measure, using RAMQ-administered databases.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AMMIQ	Association des médecins microbiologistes-infectiologues du Québec
Anti-H2	antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine
ACP	<i>American College of Physicians</i>
AQPP	Association québécoise des pharmaciens propriétaires
AGEQ	Association des gastroentérologues du Québec
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
APES	Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec
CdM	Conseil du médicament
CMQ	Collège des médecins du Québec
COX-2	cyclo-oxygénase-2
DAPM	Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (Québec)
DGPPQ	Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité
FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
FMSQ	Fédération des médecins spécialistes du Québec
G-I-N	Guidelines International Network
GMF	groupe de médecine de famille
GPC	guide de pratique clinique
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPP	inhibiteurs de la pompe à protons
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NGC	National Guideline Clearinghouse (États-Unis)
NZGG	New Zealand Guidelines Group (Nouvelle-Zélande)
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PMP	prix maximal payable
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RGAM	Régime général d'assurance médicaments (Québec)

RGO	reflux gastro-œsophagien
RGOP	reflux gastro-œsophagien pathologique
RPAM	Régime public d'assurance médicaments (Québec)
RPCU	Regroupement provincial des comités d'usagers
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Royaume-Uni)
s. o.	sans objet

INTRODUCTION

Afin que le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) atteigne son objectif d'accroître les résultats de santé tout en réalisant des économies, l'amélioration de la qualité et de la pertinence de certains services ont été ciblées, notamment en usage optimal des médicaments. Parmi les problématiques déterminées par le MSSS, l'usage optimal à long terme des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) a été désigné comme un sujet prioritaire. C'est dans ce contexte que l'INESSS a reçu le mandat de proposer les stratégies qui pourraient être envisagées afin d'améliorer l'usage à long terme des IPP et d'atténuer la pression financière sur le régime général d'assurance médicaments (RGAM).

Les IPP forment une classe homogène de médicaments utilisés pour diminuer la quantité d'acide produite par l'estomac. À la suite de leur commercialisation à la fin des années 80, leur usage a largement devancé celui des autres médicaments gastroprotecteurs, dont la classe des antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (anti-H2), auparavant la plus souvent prescrite. Depuis le début des années 2000, des mesures d'optimisation ont été proposées dans le but de favoriser un usage optimal et économiquement avantageux (bon rapport coût-efficacité) des IPP au Québec. En 2002, des critères d'usage optimal des IPP ont été produits par le Conseil consultatif en pharmacologie et actualisés en 2009 par le Conseil du médicament (CdM) [2010]. En 2010, des ateliers de formation, élaborés en collaboration par le CdM, la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ) et la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ), ont été offerts aux professionnels de la santé. Par ailleurs, en 2013, le prix maximal payable (PMP) a été fixé à 0,5500 \$ par comprimé d'IPP afin de réduire la pression financière sur le régime public d'assurance médicaments (RPAM). En 2015, une seconde réduction du PMP a été appliquée, l'abaissant cette fois à 0,3628 \$.

Malgré ces mesures d'usage optimal et économique prônées au cours des dernières années, les IPP figurent toujours parmi les médicaments les plus utilisés et les plus coûteux dans le RPAM. Le coût d'utilisation total de cette classe de médicaments était d'environ 30 millions de dollars en 1996 et a augmenté à près de 275 millions de dollars en 2008 [CdM, 2010]. Grâce à la mesure du PMP, des économies de 34,4 millions de dollars ont été réalisées (octobre 2013 à mars 2014). Malgré ces économies, en 2014, les IPP représentaient une dépense de 167 millions de dollars dans le RPAM, alors que le nombre d'utilisateurs a augmenté, passant de 724 581 en 2013 à 759 811 en 2014. D'autre part, parmi les personnes assurées par le RPAM qui ont fait remplir une ordonnance d'IPP en 2014, 57 % avaient une ordonnance d'IPP depuis au moins 2 ans. Ces résultats laissent supposer que l'usage de cette classe de médicaments demeure très répandu et potentiellement sous-optimal, notamment au regard de la durée de traitement. Le besoin d'élaborer et d'appliquer de nouvelles mesures d'usage optimal des IPP semble encore présent.

Les objectifs du présent avis sont de présenter les recommandations de l'INESSS concernant les éléments suivants :

- les durées de traitement, initial et à long terme, par un IPP;
- les modalités d'arrêt de traitement;
- les interventions non pharmacologiques efficaces pour soulager les symptômes de dyspepsie chez les adultes ;
- les stratégies qui pourraient être mise en œuvre afin d'améliorer l'usage à long terme des IPP et d'atténuer la pression financière sur le RGAM.

1 MÉTHODOLOGIE

En vue d'élaborer des recommandations concernant les durées de traitement par IPP à long terme, les modalités d'arrêt de traitement et les interventions non pharmacologiques efficaces pour soulager les symptômes de dyspepsie, l'INESSS a effectué une revue systématique des guides de pratique clinique (GPC), de rapports de conférences de consensus et de rapports d'évaluation des technologies en santé (ETS). Les résultats de la revue systématique ont appuyé les délibérations du comité consultatif, auquel l'INESSS a confié le mandat de l'élaboration de ces recommandations cliniques. De nombreuses consultations ont ensuite été effectuées. Ces consultations ont permis de considérer l'opinion des différentes parties prenantes pour évaluer la pertinence et la faisabilité de mettre en œuvre ces recommandations.

1.1 Revue systématique de la littérature

1.1.1 Questions clés de recherche

Les questions clés de recherche ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PIPOH, à savoir la population à l'étude, l'intervention, les professionnels à qui s'adresseront les recommandations, les objectifs des recommandations et le milieu de soins.

Question 1

Chez les adultes, quelles sont les durées de traitement par IPP, initial et à long terme, de la dyspepsie (soit de RGO, de dyspepsie non investiguée, avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, de dyspepsie secondaire associée à la prise d'AINS, d'ulcère gastrique, d'ulcère duodénal, d'œsophagite par reflux, d'ulcère gastroduodénal associé aux AINS, du syndrome de Zollinger-Ellison, de l'œsophage de Barrett), pour l'éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) et chez les patients nécessitant une prophylaxie cytoprotrectrice?

Question 2

Quelles sont les modalités d'arrêt de traitement par IPP de la dyspepsie chez les adultes?

Question 3

Quelles sont les interventions non pharmacologiques efficaces pour soulager les symptômes dyspepsie chez les adultes?

1.1.2 Stratégie de recherche d'information

La stratégie de recherche d'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, en se limitant aux publications publiées en anglais ou en français. De plus, une recherche spécifique a été menée afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs.

La recherche d'information scientifique sur les questions 1 à 3 a été effectuée dans MEDLINE (PubMed) et Embase. Parce que les questions de recherche ne concernaient ni l'efficacité ni l'innocuité, la recherche documentaire a été limitée aux GPC, aux rapports de conférences de consensus et aux rapports d'ETS publiés de 2005 à 2015. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents. Une recherche de la littérature grise a été effectuée en consultant les sites Internet des agences, des organismes, des associations et des institutions, dont les suivants : Guidelines International Network (G-I-N), National Guideline Clearinghouse (NGC), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Haute Autorité de Santé (HAS), American College of Physicians (ACP) Clinical Practice Guidelines, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) et New Zealand Guidelines Group (NZGG). Le moteur de recherche Google a aussi été interrogé. Les différentes stratégies sont décrites en détail dans les annexes complémentaires (annexe A) du présent document [INESSS, 2016].

1.1.3 Critères de sélection des documents

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents relatifs aux questions 1 à 3

Critères d'inclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adulte souffrant de l'un des troubles suivants : RGO, dyspepsie non investiguée avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, dyspepsie secondaire associée à la prise d'AINS, ulcère gastrique, ulcère duodénal, œsophagite par reflux, ulcère gastroduodénal associé aux AINS, syndrome de Zollinger-Ellison, œsophage de Barrett ▪ Adulte nécessitant l'éradication de <i>H. pylori</i> ▪ Adulte nécessitant une prophylaxie cytoprotectrice
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IPP (dexlansoprazole, esoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole)
RÉSULTATS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durées de traitement à long terme ▪ Modalités d'arrêt de traitement ▪ Interventions non pharmacologiques
TYPES DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GPC ▪ Rapports de conférences consensuelles ▪ Rapport d'ETS
PÉRIODE DE RECHERCHE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2005 à 2015
Critères d'exclusion	
TYPES DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thèses de doctorat et mémoires de maîtrise, essais comparatifs à répartition aléatoire, études observationnelles, séries de cas, études de cas
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Documents dont la qualité méthodologique est jugée faible à l'aide de la grille d'évaluation AGREE II
LANGUES	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres que le français et l'anglais

1.1.4 Sélection des documents

La sélection des documents répertoriés lors de la recherche d'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (ET et MCB) selon les critères de sélection des études présentés précédemment. Dans les cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue. Les documents dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne ou bonne à l'aide de la grille d'évaluation AGREE II (acronyme du nom anglais Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) ont été retenus. Le document sur la conférence consensuelle canadienne a été retenu d'emblée, afin de considérer la pratique courante canadienne et québécoise.

1.1.5 Extraction des recommandations

L'extraction des recommandations a été effectuée par un premier examinateur (MCB) à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les recommandations ont été validées par un deuxième examinateur (ET).

1.1.6 Évaluation de la qualité méthodologique des documents

L'évaluation de la qualité méthodologique des documents a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (ET et MCB) l'outil d'évaluation AGREE II [Brouwers *et al.*, 2010]; les désaccords ont été réglés par consensus. Les documents dont la qualité méthodologique a été jugée bonne sont ceux qui ont obtenu un score global (tenant compte des résultats des deux évaluateurs) fixé arbitrairement à 60 % ou plus. Les publications dont la qualité méthodologique a été jugée faible ont été exclues. Les documents contenant des recommandations qui n'étaient pas fondées sur une revue systématique ont également été exclus.

1.1.7 Méthodes d'analyse et de synthèse des données

Les recommandations sur les durées de traitement à long terme et l'arrêt de traitement extraites des GPC et des rapports de conférences consensuelles ont été résumées sous forme de synthèse narrative analytique; les principaux résultats ont été présentés sous forme de tableaux.

1.1.8 Processus d'appréciation de la preuve des documents retenus

La qualité de l'ensemble de la preuve est établie à partir d'une évaluation secondaire de l'appréciation de la qualité scientifique des études faites par les auteurs des documents retenus. Plus précisément, la qualité méthodologique des études primaires ayant servi à l'élaboration des recommandations des documents retenus n'a pas été évaluée par l'équipe projet de l'INESSS.

1.2 Consultations des parties prenantes – données contextuelles et expérientielles

L'INESSS a formé deux groupes de travail, soit le comité de suivi (représentants des ordres professionnels, associations, organisations et fédérations) et le comité consultatif (experts), ont été mis sur pied afin de l'accompagner dans ses travaux sur l'usage à long terme des IPP. La composition de ces deux groupes de travail est présentée dans les pages liminaires du présent

document et leurs mandats respectifs sont décrits dans les annexes complémentaires (annexes B et C) de ce document.

Des consultations ont été effectuées auprès de membres de l'OPQ, de l'APES et de la RAMQ en plus de celles menées auprès des membres du comité consultatif et du comité de suivi afin de répondre au quatrième objectif visant à déterminer les stratégies qui pourraient être envisagées en vue d'améliorer l'usage à long terme des IPP.

De plus, deux autres groupes ont été consultés, soit le comité de gouvernance et les fabricants. Le comité de gouvernance, composé du président-directeur général de la RAMQ, de la directrice générale de l'OPQ, du secrétaire du CMQ, de la sous-ministre adjointe de la DGPPQ du MSSS, du sous-ministre adjoint de la DGSSMU du MSSS ainsi que du président-directeur général de l'INESSS. Son mandat a une portée stratégique afin, notamment, de favoriser la mise en œuvre efficace des recommandations et des mesures à privilégier parmi celles proposées par l'INESSS. L'INESSS a également informé les 22 fabricants d'IPP que le MSSS lui avait confié le mandat, dans le cadre du « chantier » sur la pertinence clinique, notamment en matière d'usage optimal des médicaments, de déterminer les stratégies pouvant être envisagées en vue d'améliorer l'usage à long terme des IPP. Les fabricants ont été invités à soumettre de la documentation sur la pertinence clinique de l'usage à long terme des IPP et sur les modalités d'arrêt de traitement qui permettrait d'alimenter et d'enrichir la réflexion.

1.3 Processus d'élaboration des recommandations

1.3.1 Recommandations cliniques

Le processus d'élaboration des recommandations sur les durées de traitement par IPP à long terme, sur les modalités d'arrêt de traitement et sur les interventions non pharmacologiques efficaces pour soulager les symptômes de dyspepsie chez les adultes s'appuie sur une approche qui combine les éléments suivants :

- les recommandations, fondées sur des données probantes, provenant de GPC, de rapports de conférences de consensus et de rapports d'ETS publiés, de bonne qualité méthodologique;
- le savoir contextuel et expérientiel des parties prenantes consultées, dont les membres du comité consultatif, qui a permis d'adapter les recommandations recensées au contexte québécois.

Les recommandations issues des bonnes pratiques cliniques recensées, l'avis des membres du comité consultatif sur ces dernières et les recommandations de l'INESSS ont été présentés sous forme de tableau. Une recommandation était retenue si elle obtenait l'approbation d'au moins 90 % des membres du comité consultatif. Lorsque la preuve scientifique était insuffisante ou que très peu de données étaient disponibles, la formulation des recommandations a reposé majoritairement sur l'opinion des membres du comité consultatif, laquelle a été validée par les membres du comité de suivi.

1.3.2 Recommandations relatives au mode de mise en œuvre

Le processus d'élaboration des recommandations relatives au mode de mise en œuvre des recommandations s'appuie sur une analyse de différents modes, tenant compte de leurs

avantages et de leurs inconvénients. Cette analyse a été effectuée en collaboration avec le comité consultatif, le comité de suivi, la RAMQ, la DAPM, le comité de gouvernance et l'AGEQ. Une recommandation était retenue si elle obtenait l'approbation d'au moins 80 % des membres du comité consultatif ayant répondu.

1.4 Validation par les pairs

Le rapport préliminaire des résultats a été transmis à trois reviseurs scientifiques externes, dont les commentaires ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans l'avis final.

2 RÉSULTATS

2.1 Revue systématique de la littérature

2.1.1 Description des documents répertoriés

La recherche d'information a permis de répertorier 899 documents, parmi lesquels un GPC de bonne qualité méthodologique, soit celui du NICE [2014], a été retenu relativement à la période de 2005 à 2015. Ce document provient du Royaume-Uni. Afin de considérer la pratique courante canadienne et québécoise, le document sur la conférence consensuelle canadienne [Armstrong *et al.*, 2005] a été conservé. Les recommandations provenant de ces documents sont fondées sur des données probantes ainsi que sur l'opinion d'experts. Sont présentés dans les annexes complémentaires du présent document [INESSS, 2016], le processus de sélection des documents sous forme de diagramme de flux (annexe D), la liste et les caractéristiques des documents inclus (annexe E), la liste des documents exclus et les raisons de leur exclusion (annexe F) ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique (annexe G).

2.1.2 Recommandations de bonnes pratiques cliniques

Le GPG du NICE concerne la dyspepsie et le RGO tandis que le rapport de la conférence consensuelle canadienne porte uniquement sur le reflux gastro-œsophagien pathologique (RGOP). La définition et la terminologie des affections selon le NICE et selon la conférence consensuelle canadienne diffèrent. Dans le GPC du NICE [2014], la dyspepsie et la dyspepsie non investiguée sont définies¹ de la façon suivante :

- Dyspepsie : N'importe quels symptômes du tractus gastro-intestinal supérieur. Ces symptômes sont typiquement présents pendant au moins 4 semaines, y compris la douleur abdominale dans le quadrant supérieur ou de l'inconfort, les brûlures d'estomac, le reflux acide et les nausées ou les vomissements.
- Dyspepsie non investiguée : Symptômes persistants de douleur abdominale dans le quadrant supérieur ou d'inconfort, de brûlures d'estomac, de reflux acides, de nausées ou de vomissements non investigués lors de l'endoscopie.

Dans le rapport de la conférence consensuelle canadienne [Armstrong *et al.*, 2005], le RGOP et la dyspepsie à prédominance de brûlures d'estomac, non investiguée, sont définis¹ de la façon suivante :

- RGOP : Reflux dans l'œsophage provoquant suffisamment de symptômes pour diminuer la qualité de vie, causer des lésions ou les deux.
- Dyspepsie à prédominance de brûlures d'estomac, non investiguée : Affection caractérisée par des brûlures d'estomac ou une régurgitation acide; inclut l'œsophagite érosive et le reflux négatif à l'endoscopie.

¹ Traduction libre.

2.1.2.1 Traitement par IPP initial et à long terme

Les recommandations du NICE [2014] et de la conférence consensuelle canadienne [Armstrong *et al.*, 2005] sur le traitement par IPP, initial et à long terme, décrites en détail dans les annexes complémentaires (annexe H) du présent document, sont résumées ci-dessous. Les recommandations du NICE sont classées parmi les cotes A, B, C et D et celles de la conférence consensuelle canadienne, parmi les cotes A, B, C, D et E, selon les modalités décrites dans les annexes complémentaires (annexe I).

Les recommandations du NICE sont les suivantes :

- Un traitement initial par IPP, administré une fois par jour durant 4 semaines chez les personnes souffrant de dyspepsie non investiguée et de RGO (cote A)
- Un traitement initial par IPP, administré une fois par jour durant 4 ou 8 semaines chez les personnes souffrant d'œsophagite par reflux non compliquée, confirmée à l'endoscopie (cote A)
- Un traitement initial par IPP, administré une fois par jour durant 4 ou 8 semaines chez les personnes souffrant d'ulcères gastriques ou d'ulcères duodénaux non associés à une infection à *H. pylori* (chez les personnes n'utilisant pas d'AINS) (cote B)
- Un traitement initial par IPP, administré une fois par jour durant 8 semaines chez les personnes souffrant d'ulcères gastroduodénaux associés aux AINS (cote A)
- Chez les personnes à risque élevé (antécédent d'ulcères) et qui doivent prendre un AINS : une gastroprotection ou la substitution d'un AINS standard par un AINS sélectif (COX-2) (cote A)
- Un traitement initial par IPP, à double dose durant 7 jours, combiné à une antibiothérapie pour le traitement d'éradication de *H. pylori*. Dans le cas d'un échec du traitement initial, amorcer un traitement antibiotique de seconde intention associé à un IPP à double dose durant 7 jours. Il est également recommandé de laisser passer un délai de 2 semaines sans prise d'IPP avant de vérifier la présence de *H. pylori* par un test respiratoire ou par l'analyse des selles (aucune cote : la recommandation est fondée sur une étude de rapport coût-utilité réalisée par le NICE).

Selon les recommandations du NICE, lorsque les symptômes de dyspepsie ont été soulagés par un traitement par IPP initial, un traitement individualisé en fonction de la fréquence et de l'intensité des symptômes peut être poursuivi. En effet, le NICE indique que l'IPP devrait être administré à la plus faible dose efficace possible et que le traitement devrait être à la demande, soit pris quotidiennement pendant les périodes symptomatiques (cote A). Un traitement à la demande est recommandé parce que cette stratégie de traitement par IPP à long terme est celle qui est la plus économiquement avantageuse (meilleur rapport coût-efficacité) comparativement à plusieurs autres approches de prise en charge, dont un traitement en continu ou intermittent, et qu'elle favorise la participation des patients dans la gestion de leur maladie (cote B).

Le NICE recommande également que les médecins de famille réfèrent les patients qui présentent des symptômes gastro-œsophagien persistants vers un médecin spécialiste et considèrent à référer vers un médecin spécialiste les patients de tout âge qui ont des symptômes de RGO persistants, résistant au traitement ou inexplicables. Toutefois, le moment auquel le patient devrait être d'orienté vers un médecin spécialiste est laissé au jugement du clinicien.

Le NICE déconseille de recommander systématiquement une endoscopie en vue de diagnostiquer un œsophage de Barrett, à moins que le patient ne présente des facteurs de

risque spécifiques, tels qu'une durée prolongée des symptômes, une fréquence accrue des symptômes, un antécédent d'œsophagite ou de hernie hiatale, une sténose œsophagienne ou un ulcère œsophagien ou qu'il soit de sexe masculin.

Les recommandations de la conférence consensuelle canadienne sont les suivantes :

- Le traitement initial des symptômes de RGO devrait consister à administrer un IPP 1 fois par jour, à moins que les symptômes soient légers et peu fréquents, soit moins de 3 fois par semaine (cote A). La réponse au traitement antisécrétoire initial devrait être réévaluée à 4 ou à 8 semaines (cote B). L'usage d'un IPP 2 fois par jour n'est généralement pas nécessaire dans le traitement initial des symptômes courants de RGO (cote A). Un IPP à prendre 2 fois par jour pourrait être prescrit à une personne souffrant de symptômes aigus de RGO malgré un traitement par IPP administré 1 fois par jour (cote B).
- Une personne dont les symptômes de RGO ont bien répondu au traitement par IPP administré 1 fois par jour pourrait interrompre la prise de ce médicament afin de confirmer la nécessité d'un traitement continu (cote C). Le traitement de maintenance à long terme doit être administré à la plus faible dose et à la fréquence minimale permettant un contrôle optimal des symptômes (cote B). La prise à la demande d'un antisécrétoire constitue une stratégie raisonnable pour le traitement à long terme de RGO chez certaines personnes (cote B).
- Un IPP peut être administré 2 fois par jour aux personnes souffrant de symptômes aigus de RGO (cote C ou D).
- Un test déterminant la présence de *H. pylori* n'est pas nécessaire avant d'amorcer le traitement de symptômes courants de RGO (cote B).
- La présence d'une œsophagite érosive confirmée à l'endoscopie n'exclut pas de vérifier la présence de *H. pylori* (cote A).
- Il n'est pas nécessaire de vérifier régulièrement la présence de *H. pylori* chez une personne qui prend un IPP pour le traitement à long terme des symptômes du RGO (cote A).

2.1.2.2 Modalités d'arrêt de traitement

Dans son GPC, le NICE [2014] recommande d'encourager la personne requérant un traitement à long terme par IPP à en réduire progressivement l'usage en prenant la dose minimale efficace, à essayer l'usage au besoin lorsque cela est approprié et à recommencer la prise d'un antiacide ou d'alginate si une affection sous-jacente ou une médication prise en concomitance exige un traitement continu. De plus, le NICE suggère de lui proposer un bilan annuel de son état de santé et d'encourager la diminution progressive ou l'arrêt de son traitement par IPP, sauf si une affection sous-jacente ou une médication prise en concomitance exige un traitement continu (cote C).

Le NICE mentionne également que l'usage d'IPP conduit à une augmentation de la sécrétion de gastrine et, éventuellement, à une augmentation de la masse des cellules pariétales ou régulée à la hausse de l'enzyme H⁺/K⁺ ATPase [Sandvik *et al.*, 1997]. Lorsque les IPP sont cessés, un rebond d'hypersécrétion acide pourrait survenir [Waldum *et al.*, 1996]. En conséquence, les symptômes pourraient être exacerbés. Toutefois, le NICE mentionne que cette préoccupation est théorique, puisqu'aucune donnée probante ne soutient la présence d'un effet rebond suivant l'arrêt d'un traitement par IPP.

Le rapport de la conférence consensuelle canadienne ne contient aucune recommandation concernant les modalités d'arrêt d'un traitement par IPP.

2.1.2.3 Interventions non pharmacologiques

Les recommandations du NICE [2014] concernant les habitudes de vie sont fondées sur une revue systématique de la littérature portant sur l'association entre l'obésité, le tabagisme, la consommation d'alcool, celle de café et la diète, d'une part, et les symptômes de dyspepsie, d'autre part. Bien que peu de données scientifiques soient disponibles, le NICE recommande que les cliniciens donnent des conseils favorisant une saine alimentation, notamment d'éviter le café, l'alcool, le chocolat et la nourriture grasse, la perte de poids si nécessaire et l'abandon du tabagisme aux patients souffrant de symptômes caractéristiques du RGO et à ceux souffrant de dyspepsie non investiguée (cote C). Les conseils concernant le mode de vie ne font pas partie des interventions recommandées auprès des patients souffrant de RGO, parce qu'elles ont été jugées peu efficaces.

Selon le rapport de la conférence consensuelle canadienne, les modifications du mode de vie, avec ou sans prise de médicaments antiacides ou anti-H2 en vente libre, sont inefficaces dans le traitement des symptômes fréquents ou aigus de RGOP.

2.2 Consultation des parties prenantes – données contextuelles et expérientielles

2.2.1 Prescription d'IPP au Québec

Tous les IPP sauf l'OlexMC (comprimés d'oméprazole à libération retardée) sont vendus seulement sous ordonnance. Les médecins, les dentistes, les infirmières praticiennes spécialisées et les pharmaciens détiennent le droit de prescrire un IPP². Les infirmières praticiennes peuvent prescrire un IPP ou en renouveler l'usage pour 30 jours ou moins³. Les pharmaciens peuvent prescrire un IPP en prophylaxie cytoprotectrice chez les patients à risque pour une durée équivalente à celle du traitement AINS⁴.

2.2.2 Consultations auprès du comité consultatif

Les membres du comité consultatif ont été consultés lors de deux rencontres; trois consultations par échange de courriels ont également été réalisées. Les principaux constats issus des discussions sont présentés dans les sections suivantes.

² Règlement sur les activités visées à l'article 31 de la Loi médicale qui peuvent être exercées par des classes de personnes autres que des médecins (chapitre M-9, r. 13), disponible à :

http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/M_9/M9R13.HTM ; Règlement sur la prescription d'un médicament par un pharmacien (chapitre P-10, r. 18.2), disponible à :

http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/P_10/P10R18_2.HTM.

³ Règlement sur les activités visées à l'article 31 de la Loi médicale qui peuvent être exercées par des classes de personnes autres que des médecins (chapitre M-9, r. 13), disponible à :

http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/M_9/M9R13.HTM.

⁴ Projet de loi n° 41, Loi modifiant la Loi sur la pharmacie, sanctionné le 9 décembre 2011. La loi 41 est entrée en vigueur le 20 juin 2015, à la suite de l'adoption du projet de loi 28 par le gouvernement du Québec, le 20 avril 2015. Disponible à :

<http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2011C37F.PDF>.

2.2.2.1 Traitement par IPP initial et à long terme

Les membres du comité consultatif ont mentionné que dans de nombreux cas, soit une majorité de cas de dyspepsie sans RGO, la prescription d'IPP est injustifiée. De plus, ils ont souligné qu'il ne faut pas pour autant pénaliser des patients qui en ont effectivement besoin, mais qu'il faut plutôt en faire un usage judicieux. Les membres se sont positionnés sur des circonstances cliniques justifiant l'utilisation chronique ou à long terme des IPP. Les membres du comité consultatif ont mentionné que les recommandations issues de la conférence consensuelle canadienne demeurent toujours d'actualité, bien qu'elles datent de 2004. Ils se sont également exprimés sur les recommandations relatives aux durées de traitement par IPP initial et à long terme publiées dans le GPC du NICE [2014]; ils étaient généralement en accord avec ces recommandations, mais les précisions et les modifications suivantes y ont été apportées :

- Lorsque les symptômes de dyspepsie non investiguée, avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, sont présents moins de 3 jours par semaine, les antiacides, l'alginate et les anti-H2 constituent le traitement approprié au besoin. Cela correspond à l'une des recommandations issues de la conférence consensuelle canadienne.
- Une durée de traitement par IPP de 3 à 4 semaines peut suffire à déterminer quels sont les patients qui répondent bien au traitement.
- Concernant l'éradication de *H. pylori*, une durée de traitement de 10 jours serait nécessaire.

2.2.2.2 Modalités d'arrêt de traitement

Les membres du comité consultatif considèrent qu'il n'y a aucune modalité officielle d'arrêt d'un traitement par IPP et qu'il n'y pas d'effet rebond suivant l'arrêt du traitement.

2.2.2.3 Interventions non pharmacologiques

Par ailleurs, bien que peu de preuves scientifiques soient disponibles pour soutenir l'efficacité des interventions non pharmacologiques dans le traitement des symptômes de dyspepsie, les membres du comité consultatif suggèrent de prodiguer des conseils généraux relatifs aux habitudes de vie aux patients qui consultent pour des symptômes de dyspepsie. Ces conseils portent sur une alimentation saine, l'abandon du tabagisme, la consommation d'alcool en quantité limitée et la perte de poids, si nécessaire.

2.2.2.4 Modes de mise en œuvre à considérer

Les membres du comité consultatif ont mentionné qu'il faudra faire preuve de créativité si l'on souhaite favoriser un usage optimal des IPP, puisque les médecins semblent peu préoccupés par cette problématique. Les recommandations d'usage optimal prônées au cours des dernières années et les ateliers élaborés en collaboration par le CdM, la FMOQ et la FMSQ ont eu peu de succès; les médecins considèrent les IPP comme une option sûre et efficace pour traiter la dyspepsie. La difficulté d'accès à un médecin est également un problème majeur dans la mise en œuvre des recommandations.

Les membres du comité consultatif ont déterminé des stratégies qui pourraient être mise en œuvre et ainsi permettre d'améliorer l'usage des IPP, dont les suivantes :

- intervenir dès la prescription initiale;
- encadrer la prescription;

- mettre en place une stratégie hospitalière et sensibiliser les médecins, les pharmaciens, le personnel infirmier et surtout les patients à ne pas considérer l'IPP comme un médicament à prescrire à vie.

Les membres ont été consultés sur un mode de mise en œuvre des recommandations relatif aux modalités de remboursement des IPP. La majorité était favorable à l'instauration de critères de remboursement associés à une durée de traitement, en maintenant l'inscription des IPP dans la section régulière de la Liste de médicaments publiée par la RAMQ. Selon ce mode de mise en œuvre, décrit dans les annexes complémentaires (annexe J) du présent document [INESSS, 2016], le coût des IPP reste couvert, mais des critères viennent s'appliquer au remboursement des traitements de plus de 90 jours, en continu ou non, par année. Selon ce mode, le prescripteur d'IPP devra inscrire l'un des 3 codes s'il souhaite prescrire un traitement de plus de 90 jours à un patient. Chacun de ces codes vise des indications thérapeutiques et/ou des conditions particulières.

Lors des consultations sur le mode de mise en œuvre des recommandations relatif aux modalités de remboursement des IPP, les membres du comité consultatif ont précisé que les indications thérapeutiques, soit des affections graves telles que le syndrome de Zollinger-Ellison, l'œsophage de Barrett, la sténose peptique de l'œsophage, l'œsophagite à éosinophiles, et certaines conditions particulières, telles que la grossesse et le port d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale, devaient figurer parmi les critères d'admissibilité à un remboursement des IPP. Toutefois, ces indications et ces conditions particulières étaient absentes des recommandations du GPC du NICE [2014]. Les membres du comité consultatif se sont donc prononcés sur les durées de traitement relatives à ces indications. Les patients souffrant du syndrome de Zollinger-Ellison, d'œsophage de Barrett, de sténose peptique de l'œsophage et de l'œsophagite à éosinophiles devraient être admissibles au remboursement de leur traitement par IPP à long terme. Les femmes enceintes et les porteurs d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale devraient également y être admissibles, soit pendant toute la durée de cette condition particulière.

Une mesure progressive est souhaitée concernant les anciens utilisateurs, soit ceux qui auront amorcé leur traitement par IPP avant la date d'application des critères de remboursement. Un délai de 6 mois pourrait suffire, du moins aux médecins spécialistes, pour revoir les patients sans causer une augmentation notable du nombre de visites médicales. Afin de faciliter la transition, le pharmacien pourrait aviser le prescripteur lorsqu'un patient aura besoin d'une ordonnance codifiée au cours des 12 mois suivants.

2.2.3 Consultations auprès du comité de suivi

Les membres du comité de suivi ont été consultés à deux reprises. Les principaux constats, issus des discussions, notamment au regard des modes de mise en œuvre des recommandations de l'INESSS relatives aux durées de traitement par IPP à long terme, sont les suivants :

- Un mode de mise en œuvre relatif au remboursement des IPP aurait un effet rapide, mais pourrait être perçu comme une mesure de contrôle entraînant du cynisme de la part des professionnels soumis à l'application de celle-ci. Ce moyen, s'il est mis en œuvre, devra être accompagné d'information destinée aux patients et aux professionnels de la santé afin de mieux en faire comprendre les raisons sous-jacentes et les objectifs poursuivis.
- Tous sont en faveur d'un mode de mise en œuvre qui consisterait à maintenir l'inscription des IPP dans la section régulière de la Liste de médicaments publiée par la RAMQ. Toutefois,

des critères devraient s'appliquer aux traitements de plus de 90 jours, en continu ou non, par année.

- Une mesure progressive concernant les anciens utilisateurs serait nécessaire. Il a été suggéré que les anciens utilisateurs dont l'ordonnance d'IPP est active soient visés par le nouveau mode de mise en œuvre à partir de la fin de cette ordonnance, et ce, afin d'éviter un effet négatif sur l'accessibilité à un prescripteur.

2.2.4 Consultations auprès des membres de l'OPQ et de l'APES

Une consultation auprès de plusieurs membres de l'OPQ et de l'APES a été effectuée afin d'évaluer si l'adoption d'une stratégie hospitalière constituerait une bonne occasion de réévaluer l'usage de certains médicaments, dont les IPP. Plusieurs obstacles à une telle stratégie hospitalière ont été énumérés, dont les suivants :

- Le fait que les hospitalisations concernent un faible pourcentage de la population.
- L'absence de l'intention thérapeutique lors de la révision de la médication chez certains patients.
- Le fait que l'usage des IPP ne soit pas une priorité des pharmaciens en centre hospitalier.
- Le fait qu'en centre hospitalier, les médecins ne soient pas enclins à revoir la pharmacothérapie d'un patient hospitalisé pendant un court séjour.
- La continuité des soins avec le médecin de famille.

Certains de ces membres ont également suggéré de fixer des critères pour encadrer la prescription, semblables à ceux qui ont été instaurés pour encadrer l'usage de la mention « Ne pas substituer ».

2.2.5 Consultations auprès de la RAMQ, de la DAPM et du comité de gouvernance

La RAMQ a été consultée afin d'évaluer la faisabilité de la mise en place d'un mode de mise en œuvre des recommandations relatif au remboursement des IPP pour améliorer l'usage à long terme des IPP. La RAMQ a confirmé la faisabilité de rattacher les recommandations cliniques de l'INESSS à des critères de remboursement des IPP, moyennant certains ajustements administratifs et réglementaires. Afin de bien déterminer et apprécier les répercussions d'une modification des modalités de remboursement des IPP pour les patients, les professionnels de la santé et pour le système de la santé, l'INESSS en collaboration avec le comité consultatif, le comité de suivi, la RAMQ, la DAPM et le comité de gouvernance a procédé à l'analyse de quatre modes d'opérationnalisation des recommandations:

1. Absence de mesure administrative rattachée à la mise en œuvre des recommandations de l'INESSS.
2. Transfert des IPP dans la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments publiée par la RAMQ.
3. Création d'une nouvelle annexe à la Liste de médicaments.
4. Instauration de critères de remboursement associés à une durée de traitement (les IPP demeureraient dans la section régulière de la Liste de médicaments publiée par la RAMQ).

La description de chacun de ces quatre modes de mise en œuvre, leurs avantages et leurs inconvénients sont présentés dans les annexes complémentaires (annexe J) du présent document [INESSS, 2016].

2.2.6 Consultations auprès des fabricants

Parmi les 22 fabricants d'IPP contactés, 5 ont répondu à notre demande, qui consistait à nous soumettre de l'information sur les études, les rapports ou toute autre documentation sur la pertinence de l'usage à long terme des IPP et sur les modalités d'arrêt de traitement. En ce qui concerne la pertinence de l'usage à long terme des IPP, la documentation fournie par les fabricants rapporte les conclusions suivantes :

- Les IPP sont efficaces et sécuritaires.
- Chez les patients n'ayant plus besoin de traitement, les doses doivent être diminuées ou le traitement, interrompu.
- Les patients atteints d'affections dyspeptiques, dont le RGO et le syndrome de Zollinger-Ellison, peuvent nécessiter la prise d'un IPP à long terme.
- L'usage des IPP devrait demeurer admissible à un remboursement dans le cas des patients âgés, à risque de complications digestives consécutives à un traitement prolongé par un AINS.

DISCUSSION

Le MSSS s'est adressé à l'INESSS pour que celui-ci lui recommande des stratégies pouvant être envisagées afin d'améliorer l'usage à long terme des IPP et d'atténuer la pression financière sur le RGAM. À cette fin, une recension des recommandations de bonnes pratiques cliniques sur les durées de traitement par IPP selon les indications thérapeutiques, sur les modalités d'arrêt de traitement et sur les interventions non pharmacologiques efficaces pour soulager les symptômes de la dyspepsie chez les adultes a été réalisée. Les recommandations recensées sont fondées sur des données probantes tirées du GPC publié par le NICE [2014] et dont la méthodologie a été jugée de bonne qualité; ces données ont été adaptées au contexte québécois à l'aide du rapport de la conférence consensuelle canadienne [Armstrong *et al.*, 2005] et de l'opinion des experts.

Également, de nombreuses consultations avec différents acteurs concernés ont été effectuées. Les membres du comité consultatif ont été consultés afin qu'ils se prononcent sur les résultats de la revue de littérature portant sur les recommandations de bonnes pratiques cliniques et qu'ils participent à la formulation des recommandations. Les membres du comité de suivi ont été consultés afin qu'ils proposent des stratégies de mise en œuvre des recommandations. La RAMQ, l'OPQ, l'APES, la DAPM et le comité de gouvernance ont également été consultés afin d'évaluer la pertinence et la faisabilité de l'adoption de certaines stratégies de mise en œuvre des recommandations. L'ensemble des résultats de ces consultations a permis de dégager plusieurs constats, lesquels sont présentés ci-dessous.

Bilan des principaux constats issus de la revue systématique de la littérature et des consultations

Globalement, les membres du comité consultatif sont d'accord avec les recommandations du NICE [2014] fondées sur des données probantes. Le défi est de modifier les habitudes de prescription des professionnels de la santé afin qu'ils ne considèrent plus les IPP comme un médicament à prescrire à vie, d'identifier les patients qui peuvent nécessiter un IPP comme traitement à long terme et de sensibiliser les patients à modifier leurs habitudes de vie. La mise en œuvre de ces modifications de prescription s'avère également un défi, qui ne pourra pas être soutenu uniquement par des outils cliniques et de la formation.

Traitement par IPP initial et à long terme

Tout comme le recommande le NICE [2014] dans son GPC, les membres du comité consultatif recommandent une durée de traitement par IPP initial de 4 semaines pour traiter la dyspepsie non investiguée et le RGO. Toutefois, les membres du comité consultatif ont apporté les précisions suivantes :

- Lorsque les symptômes de dyspepsie non investiguée, avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, sont présents moins de 3 jours par semaine, les antiacides, l'alginat et les anti-H2 en vente libre constituent les traitements appropriés.
- Lorsque les symptômes de la dyspepsie non investiguée, avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, sont présents 3 jours ou plus par semaine, la prise d'un IPP 1 fois par jour pendant 4 semaines constitue le traitement approprié.

Bien que ces précisions concernant le choix de la pharmacothérapie en fonction de la fréquence de symptômes soient absentes du GPC du NICE [2014], elles sont soutenues par une méta-analyse de bonne qualité méthodologique [Tran *et al.*, 2007] et font partie des recommandations issues de la conférence consensuelle canadienne [Armstrong *et al.*, 2005].

Le traitement de la dyspepsie secondaire associée à la prise d'AINS n'a pas été couvert dans le GPC du NICE [2014] ni dans le rapport de la conférence consensuelle canadienne [Armstrong *et al.*, 2005]. Toutefois, dans son GPC, le NICE recommande d'effectuer une revue de la médication afin de déterminer les causes possibles de la dyspepsie. Les membres du comité consultatif ont spécifié que, lorsque la réponse au traitement initial est bonne, un IPP devrait être utilisé jusqu'à la fin du traitement par AINS ou jusqu'à la disparition des symptômes de dyspepsie.

En ce qui concerne la prophylaxie cytoprotectrice, le NICE recommande de prescrire un IPP, ou de substituer un AINS standard par un AINS sélectif (COX-2), aux patients qui présentent un risque élevé, soit les patients ayant un antécédent d'ulcère, qui doivent prendre des AINS [NICE, 2014]. Les membres du comité consultatif recommandent la prise de l'IPP jusqu'à la fin de la prise de l'AINS.

Selon les preuves scientifiques recensées par le NICE [2014], un traitement par IPP de 4 semaines serait indiqué pour traiter une personne souffrant d'un ulcère en l'absence de *H. pylori* et non associé à la prise d'AINS. Malgré les preuves scientifiques disponibles, le NICE recommande de prescrire une pleine dose d'IPP durant 4 à 8 semaines pour traiter l'ulcère gastrique ou duodénal, en l'absence de *H. pylori* et de prise d'AINS. Les raisons appuyant cette prolongation de la durée de traitement ne sont pas précisées. Cette situation concerne une minorité des personnes, 80 % des ulcères gastriques étant associés à une infection par *H. pylori* et l'usage d'AINS fait partie des causes de symptômes dans la plupart des autres cas. Les membres du comité consultatif de l'INESSS considèrent qu'une durée de traitement par IPP initial de 4 semaines est suffisante.

Le syndrome de Zollinger-Ellison, l'œsophage de Barrett, la sténose peptique de l'œsophage et l'œsophagite à éosinophiles sont des maladies qui ont été exclues des recommandations du NICE dans son GPC [2014]. Les membres du comité consultatif considèrent qu'un traitement à long terme est requis chez les patients qui en sont atteints.

Tout comme le NICE [2014], les membres du comité consultatif recommandent un traitement par IPP individualisé en fonction de la fréquence et de l'intensité des symptômes lorsque les symptômes de dyspepsie ont été soulagés par le traitement par IPP initial et que ces symptômes reviennent. La prise d'un IPP 1 fois par jour pendant les périodes symptomatiques à la fréquence minimale pour soulager les symptômes et assurer le confort du patient est un traitement approprié.

Le NICE [2014] a recommandé plusieurs protocoles de traitement d'éradication de *H. pylori*, lesquels ont été soumis aux membres du comité consultatif afin de les adapter au contexte québécois. À la suite de cette consultation, le protocole de traitement du NICE a été modifié. La durée de traitement de 7 jours proposée par le NICE a été augmentée à 10 jours, parce que les échecs du traitement sont plus fréquents lorsque la durée de traitement est plus courte. En octobre 2015, l'annonce que les nouvelles recommandations de l'Association canadienne de gastroentérologie et du Groupe d'étude canadien sur *H. pylori* seraient publiées au cours des mois suivants a été diffusée. Ces nouvelles recommandations pourraient moduler celles de l'INESSS relatives à la durée de traitement de l'IPP concernant l'éradication de *H. pylori*. Une mise à jour des recommandations de l'INESSS sera réalisée, au besoin, à la suite de la publication

des nouvelles recommandations de l'Association canadienne de gastroentérologie et du Groupe d'étude canadien sur *H. pylori*.

Modalités d'arrêt de traitement

Les modalités d'arrêt de traitement sont peu abordées dans le GPC du NICE [2014]. En effet, il y est recommandé d'encourager la personne qui nécessite un traitement par IPP à long terme d'en réduire progressivement l'usage, de prendre l'IPP au besoin ou de recommencer à prendre un antiacide ou un alginat. Lorsque les membres du comité consultatif ont été interrogés à ce sujet, ils ont affirmé qu'aucune modalité d'arrêt d'un traitement par IPP n'est établie. L'usage d'un IPP peut être interrompu du jour au lendemain. Dans son GPC, le NICE [2014] mentionne également qu'aucune donnée ne permet de documenter la présence d'un effet rebond suivant l'arrêt d'un traitement par IPP, ce qu'ont aussi mentionné les experts du comité consultatif. Aucune des recommandations issues de la conférence consensuelle canadienne n'a porté sur ce sujet.

Interventions non pharmacologiques efficaces

Tout comme le NICE [2014], les membres du comité consultatif suggèrent que les professionnels de la santé prodiguent aux patients des conseils relatifs aux habitudes de vie, y compris une alimentation saine, la consommation d'alcool en quantité limitée, la perte de poids, si nécessaire, et l'abandon du tabagisme.

Modes de mise en œuvre des recommandations

À la suite des consultations avec le comité consultatif et le comité de suivi, il est ressorti que dans de nombreux cas, la prescription d'un IPP était injustifiée et que certaines stratégies pourraient être mise en œuvre afin de favoriser un usage optimal de cette classe de médicaments. La nécessité d'avoir recours à certains programmes pour changer les comportements de prescription des IPP a également été documentée dans certains rapports dont un publié par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé [CADTH, 2014]. L'intervention des médecins dès la prescription initiale, la sensibilisation des médecins, des pharmaciens, du personnel infirmier et surtout des patients à ne pas considérer l'IPP comme un médicament à prescrire à vie, l'encadrement de la prescription et la mise en place d'une stratégie hospitalière ont été désignés comme étant des stratégies d'usage optimal à considérer. Chacune de ces stratégies a été évaluée par l'INESSS.

L'INESSS a effectué une consultation auprès de pharmaciens afin d'évaluer la pertinence de la mise en œuvre d'une stratégie hospitalière visant à réévaluer l'usage des IPP lors d'une hospitalisation. Au cours de cette rencontre, plusieurs facteurs faisant obstacle à cette stratégie ont été soulevés. Parmi ces facteurs, mentionnons qu'en centre hospitalier, l'usage des IPP n'est pas une priorité, que les médecins ne sont pas enclins à revoir la pharmacothérapie d'un patient hospitalisé pendant peu de temps et que la continuité des soins avec le médecin de famille du patient s'avère difficile.

L'INESSS a consulté la RAMQ, laquelle lui a confirmé la faisabilité de rattacher les recommandations cliniques de l'INESSS à des critères de remboursement des IPP ayant pour objet de mieux guider la prescription des IPP. Afin de bien déterminer et apprécier les répercussions d'une modification des modalités de remboursement des IPP sur les patients, les professionnels de la santé et le système de santé, l'INESSS, en collaboration avec le comité consultatif, le comité de suivi, la RAMQ, la DAPM et le comité de gouvernance, a procédé à l'analyse de quatre modes de mise en œuvre des recommandations.

Le premier mode analysé a été l'exclusion de critères de remboursement des IPP auxquels rattacher les recommandations cliniques de l'INESSS. Les répercussions de ce premier mode de mise en œuvre sur l'usage optimal des IPP et sur la réduction des coûts du RGAM pourraient être faibles. L'expérience antérieure a montré que les outils cliniques et la formation sur les IPP ne suffisent pas à modifier les habitudes de prescription au Québec.

Le deuxième mode de mise en œuvre envisagé a été le transfert des IPP dans la section des médicaments d'exception codifiés de la Liste de médicaments publiée par la RAMQ. Ce mode comporte plusieurs inconvénients. En résumé, chaque usager d'un IPP devrait satisfaire à un ensemble de critères concernant une indication thérapeutique ou une condition particulière reconnue pour être admissible au remboursement de son médicament. Or, plusieurs usagers risquent de ne pas présenter au moins un des critères, ce qui les obligerait à payer entièrement leur médicament. De plus, si les IPP ne sont pas codifiés, le prescripteur devra remplir, pour chaque patient, un formulaire de demande d'autorisation de remboursement. Le transfert des IPP dans la section des médicaments d'exception codifiés atténuerait les contraintes administratives pour les prescripteurs, mais nécessiterait une inscription dans la section des médicaments d'exception codifiés depuis plus d'un an. Ce mode de mise en œuvre serait coûteux et difficile à mettre en place par la RAMQ.

Le troisième mode de mise en œuvre investigué a été le transfert dans une nouvelle annexe de la Liste de médicaments, dans laquelle on trouverait des codes permettant le remboursement d'un IPP selon une durée de traitement préétablie correspondant à différentes indications thérapeutiques ou à des conditions particulières. Le remboursement serait accordé uniquement si un code est indiqué sur l'ordonnance et non pas au moyen d'un formulaire de demande d'autorisation de paiement. Un tel mode nécessiterait l'inscription, sur chaque nouvelle ordonnance d'IPP, du code devant être utilisé par le pharmacien au moment de la facturation à la RAMQ, ce qui rendrait le travail des prescripteurs, ainsi que celui des pharmaciens, plus lourd et plus complexe. Bien qu'il soit possible pour la RAMQ d'appliquer ce mode de mise en œuvre, celui-ci n'a pas été retenu parce qu'il exige que les prescripteurs inscrivent un code sur chaque ordonnance, même sur celles concernant le traitement initial de 4 ou 8 semaines.

Le quatrième mode de mise en œuvre investigué a été l'instauration de critères de remboursement associés à une durée de traitement. Les IPP demeureraient inscrits dans la section régulière de la Liste de médicaments publiée par la RAMQ, mais des critères associés à une durée de traitement à long terme permettraient d'encadrer leur remboursement. Les IPP seraient remboursés pour une durée fixe, par année, pour tous. Le coût d'un usage de plus de 90 jours serait remboursé seulement aux patients répondant à des critères d'admissibilité fondés sur l'indication thérapeutique ou sur des conditions particulières. Ce mode de mise en œuvre simplifié par rapport au troisième mode faciliterait le travail du prescripteur et comporte un niveau de complexité semblable en ce qui concerne son application par la RAMQ.

L'instauration de critères de remboursement associés à une durée de traitement semble constituer le mode de mise en œuvre le plus avantageux. L'un de ces avantages réside dans le fait que les IPP demeureraient inscrits dans la section régulière de la Liste de médicaments de la RAMQ. Les personnes dont le recours à un traitement par IPP pour une durée prolongée est justifié ne seraient pas pénalisées et n'auraient pas à payer leur médicament. La durée de traitement par IPP admissible à un remboursement serait fondée sur les données cliniques probantes et sur l'opinion des membres du comité consultatif favorisant ainsi un usage optimal de cette classe de médicaments. L'adoption de critères de remboursement associés à une durée de traitement favoriserait la réévaluation par le prescripteur de l'indication justifiant la

prescription à long terme d'un IPP à un patient et d'envisager l'arrêt du traitement lorsque l'état du patient le permet. Le patient pourrait être amené à changer ses habitudes de vie pour soulager des symptômes ou pour les éviter, ce qui aurait un effet positif sur sa santé globale.

Si l'application d'un mode de mise en œuvre des recommandations concernant le remboursement des IPP est retenue, il sera important d'élaborer et de diffuser un plan de communication et de transfert des connaissances permettant de bien informer les professionnels de la santé concernés afin de faciliter l'application de la nouvelle mesure. De plus, il faudrait donner aux patients et aux professionnels de la santé le temps de bien comprendre cette nouvelle mesure, et ce, avant son entrée en vigueur. Un délai d'application de la décision devra être prévu afin d'équiper et d'informer les prescripteurs et les pharmaciens. Il faudra également transmettre des communications aux assureurs privés et aux représentants des fabricants d'IPP afin de les informer du nouveau mode de remboursement en vigueur.

Forces et limites de l'évaluation

Le présent avis sur l'usage optimal à long terme des IPP est fondé sur des données cliniques issues d'une revue de la littérature des bonnes pratiques cliniques ainsi que sur des données contextuelles et expérientielles faisant état de l'opinion des membres du comité consultatif, du comité de suivi, du comité de gouvernance, de la RAMQ, de la DAPM, de l'OPQ et de l'APES. Bien que cet avis repose sur une grande variété de données, il comporte également certaines limites.

La revue systématique des GPC repose sur une méthodologie rigoureuse, qui comprend une recherche de la littérature faite de façon systématique, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse des conclusions. Toutefois, à la suite de la recherche documentaire, un seul document dont la qualité méthodologique était jugée bonne a été retenu, soit le GPC du NICE [2014]. Afin de considérer la pratique courante canadienne et québécoise, le rapport de la conférence consensuelle canadienne a également été retenu. Les affections graves, soit le syndrome de Zollinger-Ellison, l'œsophage de Barrett, la sténose peptique de l'œsophage et l'œsophagite à éosinophiles, ont été exclues des recommandations du GPC recensé, tout comme la dyspepsie secondaire associée à la prise d'AINS et les conditions particulières telles que la grossesse et le port d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale. En conséquence, les recommandations cliniques sur les durées de traitement dans ces indications sont fondées sur l'opinion des membres du comité consultatif. Par ailleurs, la qualité méthodologique des études primaires qui ont servi à élaborer les recommandations du NICE n'a pas été réévaluée par l'INESSS.

Afin de proposer un mode de mise en œuvre des recommandations cliniques visant à améliorer l'usage à long terme des IPP, l'INESSS a effectué plusieurs consultations afin que soient prises en compte les opinions de différentes parties prenantes. Ainsi, l'INESSS s'est assuré de l'utilité, de la faisabilité et de la pertinence des recommandations tout en favorisant l'acceptabilité, la diffusion et la mise en œuvre de ces dernières. Par contre, les problèmes relatifs à la logistique complexe imposée par la RAMQ a mené à modifier les recommandations finales de l'INESSS relatives à leur mode de mise en œuvre. En effet, la durée du traitement initial recommandée par l'INESSS, fondée sur l'opinion d'experts, pour traiter la dyspepsie non investiguée ou sans lésion repérée, avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, l'ulcère gastrique et duodéal ou l'éradication de *H. pylori* positif étaient d'au plus 12 semaines, mais cette limite a dû être augmentée à un maximum de 90 jours.

De plus, à la suite de nos consultations, il a été recommandé d'attendre la fin de l'ordonnance active d'IPP des anciens utilisateurs avant de soumettre ces derniers aux nouveaux critères

d'admissibilité à un remboursement. Toutefois, la RAMQ doit appliquer les nouveaux critères à l'ensemble des personnes assurées et ne pourra pas les individualiser en fonction des durées d'ordonnances actives. Ces nouveaux critères devraient s'appliquer aux anciens utilisateurs, de 6 à 12 mois suivant la date d'application des critères d'admissibilité à un remboursement.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

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

- À partir des données cliniques probantes provenant du GPC du NICE [2014] et de l'opinion des membres du comité consultatif, la durée de traitement par IPP initiale recommandée pour traiter les patients souffrant de dyspepsie non investiguée, avec ou sans prédominance de RGO, d'ulcère gastrique ou duodéal et d'ulcères gastroduodénaux associés aux AINS varie de 4 à 8 semaines.
- Le traitement de la dyspepsie secondaire associée à la prise d'AINS n'a pas été abordé dans le GPC du NICE [2014], ni dans le rapport de la conférence consensuelle canadienne [Armstrong *et al.*, 2005]. La durée de traitement par IPP recommandée pour traiter la dyspepsie secondaire associée à la prise d'AINS est donc fondée sur l'opinion des membres du comité consultatif.
- Le traitement d'éradication de *H. pylori* au moyen d'une antibiothérapie d'une durée de 7 jours est recommandé par le NICE [2014]. Toutefois, selon les membres du comité consultatif, une durée de traitement de 10 jours en augmenterait l'efficacité. Cette recommandation sera modifiée, si nécessaire, en fonction des nouvelles recommandations de l'Association canadienne de gastroentérologie et du Groupe d'étude canadien sur *H. pylori*, qui seront publiées en 2016.
- Les affections graves, soit le syndrome de Zollinger-Ellison, l'œsophage de Barrett, la sténose peptique de l'œsophage et l'œsophagite à éosinophiles, ont été exclues des indications visées par les recommandations du GPC du NICE [2014], tout comme les conditions particulières telles que la grossesse et le port d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale. Les recommandations de l'INESSS relatives à ces indications sont donc fondées sur l'opinion des membres du comité consultatif.
- Selon les données cliniques probantes provenant du GPC du NICE [2014] et l'opinion des membres du comité consultatif, chez la plupart des patients, il est recommandé d'éviter de maintenir un traitement par IPP de longue durée pour soulager des symptômes gastro-intestinaux sans essayer d'interrompre le traitement ou d'en réduire la posologie.

En se fondant sur les recommandations du GPC du NICE [2014], lesquelles sont soutenues par des données cliniques probantes, et sur l'opinion des membres du comité consultatif, l'INESSS émet les recommandations cliniques suivantes :

RECOMMANDATIONS DE L'INESSS RELATIVES AU TRAITEMENT PAR IPP INITIAL ET À LONG TERME, SELON L'INDICATION		
INDICATIONS CLINIQUES PLUS FRÉQUENTES		
DYSPEPSIE NON INVESTIGUÉE OU SANS LÉSION REPÉRÉE, SANS PRÉDOMINANCE DE SYMPTÔMES DE RGO	Traitement initial	Lorsque les symptômes de dyspepsie sont présents moins de 3 jours par semaine, un traitement au besoin à l'aide d'antiacides, d'alginates ou d'anti-H2 est recommandé. Lorsque les symptômes de dyspepsie sont présents 3 jours ou plus par semaine, un traitement par IPP, administré 30 minutes avant le déjeuner, 1 fois par jour pendant 4 semaines, est recommandé.
	Traitement à long terme	Si le traitement par IPP est inefficace, la recherche de la présence de <i>H. pylori</i> et le traitement d'éradication, si nécessaire, est recommandé. Lorsque les symptômes de dyspepsie ont été soulagés par un traitement par IPP initial administré 1 fois par jour et que les symptômes reviennent, ce même traitement pendant les périodes symptomatiques à la fréquence minimale pour soulager les symptômes et assurer le confort du patient est recommandé.
DYSPEPSIE NON INVESTIGUÉE OU SANS LÉSION REPÉRÉE, AVEC PRÉDOMINANCE DE SYMPTÔMES DE RGO	Traitement initial	Lorsque les symptômes de RGO sont présents moins de 3 jours par semaine, un traitement au besoin à l'aide d'antiacides, d'alginates ou d'anti-H2 est recommandé. Lorsque les symptômes de RGO sont présents 3 jours ou plus par semaine, un traitement par un IPP, administré 30 minutes avant le déjeuner, 1 fois par jour pendant 4 semaines, est recommandé.
	Traitement à long terme	Lorsque les symptômes de dyspepsie ont été soulagés par un traitement par IPP initial administré 1 fois par jour et que les symptômes reviennent, ce même traitement pendant les périodes symptomatiques, à la fréquence minimale pour soulager les symptômes et assurer le confort du patient, est recommandé. Si le traitement par IPP est inefficace, il est recommandé de considérer d'orienter le patient vers un spécialiste.
DYSPEPSIE SECONDAIRE ASSOCIÉE À LA PRISE D'AINS	Traitement Initial	Un traitement par IPP administré 1 fois par jour en concomitance avec la prise d'AINS est recommandé.
	Traitement à long terme	L'usage de l'IPP jusqu'à la fin de la prise de l'AINS ou jusqu'à la disparition des symptômes de dyspepsie est recommandé. Si le traitement par IPP est inefficace, il est recommandé de considérer d'orienter le patient vers un spécialiste.
PROPHYLAXIE CYTOPROTECTRICE CHEZ UN PATIENT À RISQUE¹ TRAITÉ À L'AIDE D'UN AINS	Traitement Initial	L'usage de l'IPP jusqu'à la fin de la prise de l'AINS est recommandé.
	Traitement à long terme	s. o.

RECOMMANDATIONS DE L'INESSS RELATIVES AU TRAITEMENT PAR IPP INITIAL ET À LONG TERME, SELON L'INDICATION		
INDICATIONS MOINS FRÉQUENTES		
ULCÈRE GASTRIQUE (NON ASSOCIÉ À <i>H. PYLORI</i>)	Traitement Initial	Un traitement par IPP administré 1 fois par jour pendant 4 semaines est recommandé.
	Traitement à long terme	Lorsque les symptômes ont été soulagés par un traitement par IPP initial administré 1 fois par jour et que les symptômes reviennent, ce même traitement pendant les périodes symptomatiques à la fréquence minimale pour soulager les symptômes et assurer le confort du patient est recommandé. Si le traitement par IPP est inefficace, il est recommandé de considérer d'orienter le patient vers un spécialiste.
ULCÈRE DUODÉNAL (NON ASSOCIÉ À <i>H. PYLORI</i>)	Traitement initial	Un traitement par IPP administré 1 fois par jour pendant 4 semaines est recommandé.
	Traitement à long terme	Lorsque les symptômes ont été soulagés par un traitement par IPP initial administré 1 fois par jour et que les symptômes reviennent, ce même traitement pendant les périodes symptomatiques à la fréquence minimale pour soulager les symptômes et assurer le confort du patient est recommandé. Si le traitement par IPP est inefficace, il est recommandé de considérer d'orienter le patient vers un spécialiste.
ULCÈRE GASTRODUODÉNAL ASSOCIÉ AUX AINS	Traitement initial	Arrêter l'utilisation de l'AINS, si possible. Prescrire une pleine dose d'IPP à prendre 1 fois par jour pendant 8 semaines. Si <i>H. pylori</i> est présent, prescrire un traitement d'éradication.
	Traitement à long terme	Chez les patients dont le traitement par AINS doit être poursuivi après la guérison de l'ulcère : envisager de réduire la dose, substituer l'AINS par de l'acétaminophène, un autre analgésique ou par de l'ibuprofène à faible dose (1,2 g par jour). Chez les patients à risque élevé (ulcération précédente) et dont la poursuite du traitement par AINS est jugée nécessaire : envisager de prescrire un AINS sélectif (COX-2) à la place d'un AINS standard en plus d'un IPP à prendre 1 fois par jour.
<i>H. PYLORI</i> POSITIF	Traitement de première intention	Un traitement par IPP administré 2 fois par jour en association avec une bithérapie aux antibiotiques pendant 10 jours est recommandé.
	Traitement de deuxième intention	Un traitement par IPP administré 2 fois par jour en association avec une bithérapie ou une trithérapie aux antibiotiques pendant 10 jours est recommandé.
SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON		Traitement par IPP à long terme

RECOMMANDATIONS DE L'INESSS RELATIVES AU TRAITEMENT PAR IPP INITIAL ET À LONG TERME, SELON L'INDICATION		
OESOPHAGE DE BARRETT		Traitement par IPP à long terme
STÉNOSE PEPTIQUE DE L'ŒSOPHAGE		Traitement par IPP à long terme
ŒSOPHAGITE À ÉOSINOPHILES		Traitement par IPP à long terme
GROSSESSE		Traitement par IPP jusqu'à la fin de la grossesse est recommandé.
PORT D'UNE SONDE NASOGASTRIQUE OU GASTROJÉJUNALE		Traitement par IPP jusqu'au retrait de la sonde nasogastrique ou gastrojéjunale est recommandé.

¹ Une personne est considérée comme étant à risque si elle présente l'un des critères suivants : > 65 ans, antécédent d'ulcère gastroduodéal, présence d'une affection concomitante (arthrite rhumatoïde aiguë associée à un usage à long terme ou à une forte dose d'AINS, diabète, insuffisance cardiaque ou autre maladie cardiovasculaire), prise de médicaments (antiplaquettaire, stéroïdes *per os*, ISRS, prise > 2 AINS ou d'un AINS à forte dose, y compris l'AAS à dose antiplaquettaire, warfarine).

RECOMMANDATIONS DE L'INESSS RELATIVES AUX MODALITÉS D'ARRÊT D'UN TRAITEMENT PAR IPP

Chez les nouveaux utilisateurs d'IPP souffrant de dyspepsie, avec ou sans RGO, lorsque les symptômes ont été soulagés par un traitement par IPP, l'INESSS recommande d'arrêter le traitement, sans réduire progressivement l'usage de l'IPP.

Chez les patients adultes souffrant de dyspepsie, avec ou sans RGO, qui reçoivent un traitement par IPP à long terme, l'INESSS recommande de réduire l'usage de l'IPP progressivement, en l'utilisant au besoin pendant les périodes symptomatiques, à la fréquence minimale pour soulager les symptômes et assurer le confort du patient. Cette recommandation ne s'applique pas si une affection sous-jacente ou une médication prise en concomitance exige un traitement continu.

Chez les patients adultes souffrant de dyspepsie secondaire associée à la prise d'AINS qui sont traités à l'aide d'un IPP, l'INESSS recommande de cesser la prise de l'IPP à la fin du traitement par AINS ou lorsque les symptômes de dyspepsie ont disparu, sans en réduire progressivement l'usage.

RECOMMANDATIONS DE L'INESSS RELATIVES AUX INTERVENTIONS NON PHARMACOLOGIQUES

L'INESSS recommande de prodiguer des conseils relatifs aux habitudes de vie, y compris une alimentation saine, l'abandon du tabagisme, la consommation d'alcool en quantité limitée et la perte de poids, si nécessaire. Bien que peu de preuves scientifiques soient disponibles pour soutenir l'efficacité des interventions non pharmacologique dans le traitement des symptômes de dyspepsie, les effets sur la santé globale peuvent être bénéfiques et pourraient atténuer les symptômes de certains patients.

RECOMMANDATIONS RELATIVES AU MODE DE MISE EN ŒUVRE

La démarche d'évaluation des modes de mise en œuvre des recommandations sur l'usage optimal des IPP a été effectuée en collaboration avec le comité consultatif, le comité de suivi, le comité de gouvernance, la RAMQ, la DAPM, l'OPQ et l'APES. Les recommandations de l'INESSS s'appuient principalement sur les éléments suivants, déterminés lors des consultations avec ces parties prenantes :

- Malgré les mesures d'usage optimal prônées au cours des dernières années et la mise en place du PMP, les IPP figurent toujours parmi les médicaments les plus utilisés et les plus coûteux dans le RPAM.
- Les outils cliniques et la formation ne semblent pas suffire à modifier les habitudes de prescription.
- Dans de nombreux cas, la prescription d'un IPP est injustifiée, notamment au regard de la durée de traitement à long terme. Par contre, l'état de certains patients en justifie l'usage et l'accès à cette classe de médicaments doit être préservé.
- Un nouveau mode de remboursement des IPP pourrait favoriser un usage optimal à long terme des IPP et atténuer la pression financière sur le RGAM.
- La diffusion des recommandations de l'INESSS en l'absence de critères de remboursement des IPP ne devrait pas être favorisée, compte tenu des faibles répercussions possibles sur l'usage optimal des IPP et des économies potentielles générées.
- Le mode de mise en œuvre qui propose le transfert des IPP dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments de la RAMQ ne devrait pas être favorisé, compte tenu de la lourdeur administrative, tant pour les prescripteurs que pour la RAMQ, ce qui pourrait retarder l'accès en temps opportun à un IPP. Le troisième mode de mise en œuvre n'a pas été retenu, parce qu'il obligeait les prescripteurs à inscrire un code sur chaque ordonnance, même sur celles relatives au traitement initial de 4 ou 8 semaines.

Recommandations de l'INESSS relatives au mode de mise en œuvre

- Limiter le remboursement des IPP par le RPAM au moyen d'une mesure administrative, sans modifier la procédure de prescription.
- L'instauration de critères de remboursement associés à une durée de traitement en fonction d'indications ou de conditions particulières en conservant les IPP dans la section régulière de la Liste de médicaments de la RAMQ.
 - L'instauration progressive et distinctive de critères de remboursement des IPP ne modifie pas la validité de la durée de l'ordonnance, mais bien la durée relative à son remboursement par le RPAM.
 - Les durées relatives au remboursement par le RPAM sont associées à des indications ou à des conditions particulières établies à partir des données cliniques probantes ou de l'opinion des experts et cliniciens consultés.
 - Les critères d'autorisation proposés relativement au remboursement des IPP

Recommandations de l'INESSS relatives au mode de mise en œuvre

s'appliquent aux patients de 18 ans et plus.

- Le mode de mise en œuvre s'appliquerait comme suit :
 - Un remboursement est accordé, sans l'obligation d'inscrire un code, pour un traitement d'une durée maximale de 90 jours, consécutifs ou non consécutifs, par période de 12 mois. Les indications suivantes sont incluses dans la Liste de médicaments : dyspepsie non investiguée ou sans lésion repérée, avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, l'ulcère gastrique et duodéal et *H. pylori* positif. Au besoin, le prescripteur devra réévaluer le patient afin de vérifier l'efficacité du traitement. Dans certaines situations, l'un des codes décrits ci-dessous pourrait être inscrit sur une nouvelle ordonnance si le patient répond aux critères relatifs à une indication ou présente une condition particulière nécessitant une durée prolongée du traitement :
 - **PP12** – Les indications et les conditions particulières suivantes sont incluses : dyspepsie secondaire associée à la prise d'AINS, prophylaxie cytoprotectrice, grossesse, port d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale. La durée maximale de traitement admissible au remboursement est de 12 mois. Lors de chaque demande subséquente, le prescripteur pourra renouveler le traitement par IPP pour une durée maximale de 12 mois en inscrivant ce même code sur l'ordonnance, si le patient répond encore aux critères relatifs à une indication ou présente encore une condition particulière associée à ce code.
 - **PP205** – Les indications et les conditions particulières suivantes sont incluses : dyspepsie non investiguée ou sans lésion repérée lors de l'investigation, avec prédominance de symptômes de RGO ou lorsque les symptômes de RGO ont été soulagés par un traitement initial et que ces derniers reviennent à l'arrêt des IPP et qu'ils sont présents au moins 3 jours par semaine. La durée maximale de traitement admissible à un remboursement est de 12 mois. Lors de chaque demande subséquente, le prescripteur pourra renouveler le traitement par IPP pour une durée maximale de 12 mois en inscrivant ce même code sur l'ordonnance, si le patient répond encore à une indication ou présente encore une condition particulière associée à ce code.
 - **PP999** – Les indications suivantes sont incluses : œsophage de Barrett, syndrome de Zollinger-Ellison, sténose peptique de l'œsophage, œsophagite à éosinophiles. La durée de traitement admissible au remboursement correspondra à celle de l'ordonnance, sans dépasser 24 mois. Lors de chaque demande subséquente, le prescripteur pourra renouveler le traitement IPP pour une durée maximale de 24 mois en inscrivant ce même code sur l'ordonnance, si le patient répond encore aux critères relatifs à une indication ou s'il présente encore une condition particulière associée à ce code.

Recommandations de l'INESSS relatives au mode de mise en œuvre

- Concernant les nouveaux utilisateurs
 - À partir d'une date butoir, toute nouvelle ordonnance d'IPP de 90 jours ou moins dans une période de 12 mois, en traitement continu ou non, sera admissible à un remboursement autorisé, sauf si un code correspondant à une indication de traiter pendant 12 ou 24 mois est inscrit sur l'ordonnance.
 - Au besoin, le prescripteur devra réévaluer le patient ayant reçu un traitement d'une durée de 90 jours ou moins dans une période de 12 mois, afin de vérifier l'efficacité du traitement. Dans certains cas, un code pourrait être inscrit sur une nouvelle ordonnance, si le patient répond aux critères relatifs à une indication ou présente une condition particulière nécessitant un traitement d'une durée prolongée.
- Concernant les utilisateurs dont l'ordonnance d'IPP est active
 - Dans le contexte où les IPP sont des médicaments utilisés par un très grand nombre de personnes, une mesure progressive s'appliquera aux utilisateurs avec une ordonnance active à la date butoir de mise en application de la mesure. Pour ces utilisateurs, les critères de remboursement devront s'appliquer dans un délai de 6 à 12 mois suivant la date d'entrée en vigueur de ces critères.
- Appliquer ce mode de mise en œuvre dans un délai d'au moins 6 à 12 mois aux fins suivantes :
 - Laisser un délai suffisant pour que les patients puissent revoir un médecin sans causer une augmentation notable du nombre de visites médicales.
 - Diffuser un plan de communication permettant d'informer les assurés et de soutenir les professionnels de la santé touchés par ces modifications.
 - Donner aux usagers et aux professionnels de la santé le temps de bien comprendre cette nouvelle mesure, et ce, avant son entrée en vigueur.
 - Transmettre des communications aux assureurs privés afin de les informer de la nouvelle mesure en vigueur concernant la classe des IPP.
- Afin de faciliter la transition, le pharmacien pourrait aviser le prescripteur lorsqu'un patient aura besoin d'une ordonnance codifiée au cours des 12 mois suivants.
- Élaborer un outil d'aide à la décision.
 - Assurer un suivi de l'application de cette mesure à l'aide de banques de données administrées par la RAMQ.

CONCLUSION

Le présent avis visait les quatre objectifs principaux suivants :

1. Déterminer les durées de traitement par IPP, initiales et à long terme, des adultes souffrant de dyspepsie, soit de RGO, de dyspepsie non investiguée avec ou sans prédominance de symptôme de RGO, de dyspepsie secondaire associée aux AINS, d'ulcère gastrique, d'ulcère duodéal, d'œsophagite par reflux, d'ulcère gastroduodéal associé aux AINS, du syndrome de Zollinger-Ellison, de l'œsophage de Barrett, pour l'éradication de *H. pylori* et chez les patients nécessitant une prophylaxie cytoprotectrice.
2. Déterminer les modalités d'arrêt du traitement par IPP de la dyspepsie chez les adultes.
3. Déterminer les interventions non pharmacologiques efficaces pour soulager les adultes souffrant de dyspepsie.
4. Déterminer les stratégies qui pourraient être mises en œuvre afin d'améliorer l'usage à long terme des IPP et d'atténuer la pression financière sur le RGAM.

L'INESSS arrive aux conclusions suivantes :

1. Les durées de traitement initial par IPP de la dyspepsie non investiguée, avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, de la dyspepsie secondaire associée à la prise d'AINS, d'un ulcère gastrique, d'un ulcère duodéal, de l'œsophagite par reflux ou d'un ulcère gastroduodéal associé aux AINS varient de 4 à 8 semaines, selon l'indication.

Lorsque les symptômes de dyspepsie ont été soulagés par un traitement par IPP initial administré 1 fois par jour et que ces symptômes reviennent, ce même traitement pendant les périodes symptomatiques à la fréquence minimale pour soulager les symptômes et assurer le confort du patient est approprié.

Un traitement par IPP initial d'une durée de 10 jours combiné à une antibiothérapie est recommandé pour l'éradication de *H. pylori*. Dans le cas d'un échec du traitement initial, un traitement par IPP d'une durée de 10 jours combiné à une antibiothérapie de seconde intention est approprié.

Le syndrome de Zollinger-Ellison, l'œsophage de Barrett, la sténose peptique de l'œsophage et l'œsophagite à éosinophiles ainsi que certaines conditions particulières, telles que la grossesse et le port d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale, nécessitent un traitement à long terme.

2. Les adultes souffrant de dyspepsie peuvent arrêter le traitement par IPP sans avoir à en réduire l'usage progressivement; aucune donnée scientifique ne soutient un éventuel effet rebond à l'interruption du traitement. Les patients adultes qui font usage d'un IPP à long terme pour traiter la dyspepsie peuvent en réduire l'usage progressivement en l'utilisant au besoin, pendant les périodes symptomatiques, à la fréquence minimale pour soulager leurs symptômes et assurer leur confort. Cela s'applique, sauf si une affection sous-jacente ou une médication prise en concomitance exige la poursuite du traitement en continu. Les adultes souffrant de dyspepsie secondaire associée aux AINS peuvent arrêter le traitement par IPP à la fin du traitement par AINS ou lorsque les symptômes de dyspepsie ont disparu, sans avoir à en réduire l'usage progressivement.

3. Il est important de prodiguer des conseils relatifs aux habitudes de vie, y compris une alimentation saine, l'abandon du tabagisme, la consommation d'alcool en quantité limitée et la perte de poids, si nécessaire.
4. L'expérience antérieure confirme qu'il faut plus que des outils cliniques et de la formation pour amener les médecins à modifier leurs habitudes de prescription d'IPP. Il apparaît donc pertinent de rattacher les recommandations cliniques fondées sur les données probantes et l'opinion des différentes parties prenantes à un mode de mise en œuvre relatif au remboursement des IPP afin de mieux encadrer la prescription d'IPP. Le mode de mise en œuvre recommandé par l'INESSS est l'instauration de critères de remboursement associés à une durée de traitement déterminée en fonction d'indications ou de conditions particulières, en conservant l'inscription des IPP dans la section régulière de la Liste de médicaments de la RAMQ.

BIBLIOGRAPHIE

- Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults – Update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005;19(1):15-35.
- Brouwers MC, Makarski J, Levinson AJ. A randomized trial to evaluate e-learning interventions designed to improve learner's performance, satisfaction, and self-efficacy with the AGREE II. *Implement Sci* 2010;5:29.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Proton pump inhibitors cessation programs: A review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines. Ottawa, ON : CADTH; 2014. Disponible à : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/jan-2015/RC0584%20PPI%20Cessation%20Final.pdf>.
- Conseil du médicament (CdM). Principes d'usage optimal des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Québec, Qc : CdM; 2010. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/AINS-IPP/CdM-Principes-IPP.pdf>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage optimal à long terme des inhibiteurs de la pompe à protons – Annexes complémentaires de l'avis. Québec, Qc : INESSS; 2016.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: Investigation and management. Clinical guideline. Londres, Angleterre : NICE; 2014. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184>.
- Sandvik AK, Brenna E, Waldum HL. Review article: The pharmacological inhibition of gastric acid secretion—Tolerance and rebound. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(6):1013-8.
- Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: The efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(2):143-53.
- Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996;39(5):649-53.