



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 octobre 2009

**INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet-dose
CIP : 386 730-8 (B/28)**

Laboratoires ASTRAZENECA

Esoméprazole

Liste II

Date de l'AMM : 19 août 2008

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Esoméprazole

1.2. Indication

« INEXIUM pour suspension buvable en sachet-dose est indiqué dans le traitement du reflux gastro-œsophagien chez l'enfant de 1 à 11 ans.

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux confirmée par endoscopie.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO).

INEXIUM pour suspension buvable en sachet-dose peut aussi être utilisé chez les patients qui ont des difficultés pour avaler INEXIUM comprimé gastro-résistant. Pour les patients âgés de plus de 12 ans, se reporter aux indications du RCP d'INEXIUM, comprimé gastro-résistant ».

1.3. Posologie

« Pour une dose de 10 mg, ajouter le contenu d'un sachet dosé à 10 mg dans un verre contenant 15 ml d'eau.

Pour une dose de 20 mg, ajouter le contenu de deux sachets dosés à 10 mg dans un verre contenant 30 ml d'eau.

Ne pas utiliser d'eau gazeuse.

Remuer le contenu jusqu'à ce que les granulés se dispersent et attendre quelques minutes jusqu'à épaississement. Remuer à nouveau et boire la suspension dans les 30 minutes. Les granulés ne doivent pas être mâchés ni croqués. Rincer avec 15 ml d'eau pour obtenir l'ensemble des granulés.

Enfants de 1 à 11 ans pesant au moins 10 kg

Reflux gastro-œsophagien (RGO) :

Les doses supérieures à 1 mg/kg/jour n'ont pas été étudiées.

Traitement de l'œsophagite érosive par reflux confirmée par endoscopie

- Poids \geq 10 kg et $<$ 20 kg : 10 mg une fois par jour pendant 8 semaines.
- Poids \geq 20 kg : 10 mg ou 20 mg une fois par jour pendant 8 semaines.

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO)

10 mg une fois par jour, pendant au maximum 8 semaines.

Les doses supérieures à 1 mg/kg/jour n'ont pas été étudiées.

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

Pour la posologie des patients âgés de plus de 12 ans, se reporter au RCP d'INEXIUM, comprimé gastro-résistant.

Enfants de moins de 1 an ou $<$ 10 kg

INEXIUM ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 1 an ou dont le poids $<$ 10 kg du fait de l'absence de données disponibles.

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'INEXIUM devra être prudente chez ces patients [...].

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients âgés de plus de 12 ans présentant une insuffisance hépatique sévère, il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'INEXIUM. Chez les enfants de 1 à 11 ans présentant une insuffisance hépatique sévère, il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 10 mg ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

A : Voies digestives et métabolisme
A02 : Antiacides, médicaments de l'ulcère peptique et des flatulences
A02B : Médicaments pour le traitement de l'ulcère peptique
A02BC : Inhibiteurs de la pompe à protons
A02BC05 : Esoméprazole

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Chez l'enfant, à partir d'1 an :

Oméprazole : MOPRAL, ZOLTUM et leurs génériques¹, dans l'indication « œsophagite érosive ou ulcéralive symptomatique par reflux gastro-œsophagien ».

Aucune autre spécialité de forme pharmaceutique spécialisée pour la population pédiatrique n'est disponible au sein de la classe des IPP.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dans l'indication « Traitement de l'œsophagite érosive par reflux », chez l'enfant et nourrisson :

Cimétidine (TAGAMET 200 mg effervescent) et ranitidine (AZANTAC).

Dans l'indication « Traitement du reflux gastro-œsophagien pathologique prouvé, après échec des autres traitements, chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 36 mois » : cisapride (PREPULSID 1 mg/ml suspension buvable enfant nourrisson)

Dans l'indication : « Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien » : alginat de sodium+bicarbonate de sodium (GAVISCON Nourrisson suspension buvable).

¹ Forme galénique non adaptée à l'enfant

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études cliniques, randomisées, ont été présentées :

- une étude de pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 24 mois, étude SH-NEC-0001 (non présentée dans ce document) ;
- une étude d'efficacité (phase III), étude D9614C00096 ; réalisée chez des enfants de moins de 1 an, population qui ne correspond pas à la population de l'AMM
- une étude de tolérance (phase III), étude D9614C00097.

3.1. Efficacité

- **Etude D9614C00096** : Etude de phase III comparative *versus* placebo, randomisée en double aveugle et groupes parallèles.

L'ésoméprazole a été administré en ouvert pendant deux semaines. Des nourrissons dont les symptômes ont répondu positivement au traitement ont été randomisés pour recevoir de l'ésoméprazole ou du placebo. La durée maximale du traitement en aveugle a été de 4 semaines.

L'objectif principal a été de déterminer l'efficacité de l'ésoméprazole sur les symptômes œsophagiens et supra-œsophagiens du RGO chez des nourrissons de 1 à 12 mois.

A noter que cette étude concerne une classe d'âge pour laquelle le produit n'a pas l'AMM.

Le critère principal de jugement était le délai entre le début de la randomisation et l'arrêt du traitement lié à une aggravation des symptômes.

Les nourrissons inclus devaient avoir un RGO ou une œsophagite endoscopique. Les symptômes évocateurs (vomissements/régurgitations, irritabilité, difficultés alimentaires) devaient être présents au moins deux fois par semaine durant les quatre semaines ayant précédé l'inclusion.

La dose d'ésoméprazole a été de 2,5 mg/j pour les enfants de 3 à 5 kg, de 5 mg/j pour les enfants de 5 à 7,5 kg et de 10 mg/j pour les enfants pesant entre 7,5 et 12 kg. L'ésoméprazole et le placebo ont été administrés sous forme de gélules ouvertes et mélangées à de la compote de pomme.

Résultats :

Sur 98 patients d'âge moyen 4,9 mois et de poids moyen 6,6 kg, 18 (18,4 %) ont arrêté le traitement au terme de deux semaines de traitement en ouvert (5 pour effet indésirable, 4 pour retrait de consentement, 9 pour efficacité insuffisante). Les 80 restant ont été randomisés : 39 dans le groupe ésoméprazole et 41 dans le groupe placebo.

Le délai entre le début de la randomisation et l'arrêt du traitement lié à une aggravation des symptômes n'a pas été significativement différent dans les deux groupes (HR=0,69 IC95%=0,35-1,35).

Le nombre de patients ayant cessé prématurément le traitement à l'étude pour aggravation des symptômes a été de 15 avec l'ésoméprazole et de 20 avec le placebo. (cf. tableau 1).

Tableau 1: Pourcentage cumulé des patients ayant quitté l'étude pour aggravation des symptômes — population en ITT

Variable	Esomeprazole (n=39)	Placebo (n=41)
Total des patients sortis d'étude n(%)	15 (38,5)	20 (48,8)
Censurés ou libres d'événement n(%)	24 (61,5)	21 (51,2)
% cumulé de patients		
Semaine 0	0	0
Semaine 1	2,6	14,6
Semaine 2	20,5	29,3
Semaine 3	23,1	31,7
Semaine 4	39,4	49,3

- **Etude D9614C0097** : Etude de tolérance randomisée, en double aveugle.

Objectif principal : évaluer la tolérance d'un traitement quotidien par ésomeprazole chez des enfants de 1 à 11 ans.

Critères secondaires de jugement :

- évaluation journalière des symptômes par les parents/tuteur légal, sur une échelle de Likert².
- évaluation de la cicatrisation endoscopique de l'œsophagite, lorsqu'une œsophagite était avérée à l'inclusion.

Critères d'inclusion : enfants de 1 à 11 ans, pesant plus de 8 kg et ayant un RGO. Tous les enfants ont eu une endoscopie à l'inclusion sauf ceux qui avaient déjà eu une endoscopie dans les 2 semaines précédant l'inclusion.

Traitement dispensés : ésomeprazole sous forme de granules. Les doses utilisées en fonction du poids des patients ont été les suivantes :

Poids < 20 kg : ésomeprazole 5 ou 10 mg, une fois/jour

Poids ≥ 20 kg : ésomeprazole 10 ou 20 mg, une fois/jour

Les enfants pesant moins de 20 kg ont été randomisés en 2 groupes : traités par 5 ou 10 mg/j d'ésomeprazole. Les patients pesant plus de 20 kg ont été randomisés en 2 groupes : traités par 10 mg ou 20 mg/j d'ésomeprazole.

Résultats : 109 enfants ont été randomisés dont 53 (48,6 %) avaient une œsophagite érosive confirmée par endoscopie. L'analyse a été réalisée en intention de traiter (ITT) à 8 semaines.

Les enfants ayant un pyrosis, des régurgitations et une douleur épigastrique à l'inclusion ont eu une amélioration des symptômes après ésomeprazole 5 mg, 10 mg et 20 mg (critère

² Echelle psychométrique comprenant 4 à 7 degré par laquelle on demande à l'individu d'exprimer son degré d'accord ou désaccord relatif à une affirmation.

secondaire). Parmi les 45³ enfants ayant eu une endoscopie au cours du suivi, 43 (93,3%) ont cicatrisé leur œsophagite érosive (critère secondaire) à 8 semaines⁴.

3.2. Tolérance

Dans l'étude SH-NEC-0001, 12 des 50 enfants inclus ont eu 15 événements indésirables non graves, d'intensité légère à modérée. Les principaux ont été une rhinopharyngite (3 cas), une infection urinaire (1 cas), une neutropénie (1 cas). La fréquence des événements indésirables a été comparable dans les groupes ésoméprazole 0,25 mg/kg et 1 mg/kg.

Dans l'étude D9614C00096, 7 nourrissons ont eu un événement indésirable grave mais aucun n'a été jugé imputable au traitement. Sept nourrissons ont eu des événements indésirables ayant provoqué un arrêt de traitement : 5 pendant la phase ouverte de l'étude (douleur abdominale, otite, infection liée au rotavirus, retard pondéral, infection pulmonaire), et 2 pendant la phase d'aveugle (douleur abdominale/vomissement et gastro-entérite). Ces événements n'ont pas été jugés imputables au traitement.

Quatre nourrissons ont eu des effets indésirables non graves (douleurs abdominales, régurgitations, tachypnée, élévation des ALAT) sous ésoméprazole pendant la phase ouverte. Pendant la phase de randomisation, il y a eu un effet indésirable dans chaque groupe.

Dans l'étude de tolérance D9614C00097, 82 enfants sur 109 ont eu au moins un événement indésirable dont 10 considérés comme imputables au traitement mais aucun n'a été grave. Il y a eu 4 arrêts de traitement liés aux événements indésirables, dont un (asthénie, nausées et infection virale) imputé au traitement. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : vomissements (18,5 %); fièvre (13,9 %); diarrhée (12 %); toux (12 %); céphalées (11,1%). Il n'a pas été mis en évidence de relation entre dose et fréquence des événements indésirables.

Le RCP stipule par ailleurs que les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) sont des douleurs abdominales, de la constipation, de la diarrhée, des flatulences, des nausées et vomissements et des céphalées.

3.3. Conclusion

Dans une étude comparative de phase III dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'ésooméprazole gélule *versus* placebo, ayant inclus 98 nourrissons de 1 à 12 mois (c'est à dire une population hors AMM), il n'a pas été observé de différence statistiquement significative sur le délai de sortie d'étude liée à l'aggravation des symptômes (critère principal) entre le groupe traité par ésooméprazole et celui ayant reçu un placebo.

Dans une étude de tolérance ayant inclus 109 enfants âgés de 1 à 11 ans ayant un RGO confirmé par endoscopie et traités par INEXIUM une fois par jour pendant au plus 8 semaines, sur 45 enfants ayant eu une endoscopie au cours du suivi, 93,3% ont eu une cicatrisation de l'œsophagite érosive à 8 semaines (critère secondaire d'évaluation).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des douleurs abdominales, une constipation, de la diarrhée, des flatulences, des vomissements, des céphalées.

³ 8 des 53 patients n'ont pas eu d'endoscopie du fait d'une révision du diagnostic en cours d'essai ou de sortie d'essai

⁴ Selon les critères de la classification de Los Angeles

Ces données ne permettent pas de quantifier l'apport de la forme granulé en termes d'efficacité par rapport aux autres formes d'oméprazole ou aux autres antisécrétoires. L'apport de la forme granulé en termes d'observance n'est pas quantifié.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les symptômes du RGO sont habituellement sans gravité ; mais le RGO peut dégrader la qualité de vie et entraîner une œsophagite, qui expose au risque de sténose œsophagienne, d'hémorragie et d'endobrachyoesophage. Un retentissement sur la croissance, des manifestations respiratoires ou ORL chroniques et des malaises peuvent également être observés...

L'œsophagite érosive ou ulcérée par RGO chez l'enfant de plus de un an est une pathologie rare et grave, particulièrement lorsque les enfants présentent une pathologie neurologique ou après une chirurgie pour atrésie de l'œsophage.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention pour le traitement symptomatique du RGO, de première intention pour le traitement de l'œsophagite érosive.

Il existe des alternatives à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est une affection relativement fréquente chez l'enfant, mais de bon pronostic en général. Le fardeau de santé publique qu'il représente est considéré comme étant faible.

L'amélioration du traitement du RGO chez l'enfant ne correspond pas à une priorité de santé publique. En effet, il existe déjà des traitements du RGO administrables chez l'enfant.

Dès lors et au vu des données des essais cliniques, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité INEXIUM dans cette indication.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité INEXIUM dans cette indication.

Le service médical rendu par cette spécialité dans ces indications est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de comparaison directe d'ésoméprazole aux autres options thérapeutiques utilisées dans le traitement du RGO symptomatique (anti-acides) et de l'œsophagite érosive (oméprazole), INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique dans les indications de l'AMM.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le RGO non compliqué, qui se manifeste principalement par des régurgitations ou des vomissements, est fréquent dans la première année de la vie et tend à diminuer avec l'âge. Sa fréquence chez l'enfant est liée à l'immaturité de l'œsophage et de l'estomac ainsi qu'aux grands volumes de liquide absorbés.

Certains cas de RGO peuvent se compliquer d'œsophagite, qui expose au risque de sténose et d'hémorragie œsophagienne et d'endobrachyoesophage. Un retentissement sur la

croissance, des manifestations respiratoires ou ORL chroniques et des malaises peuvent également être observés.

Le traitement dépend de l'âge de l'enfant et de la sévérité des symptômes.

Son objectif est la réduction de la fréquence des reflux, la guérison des lésions d'œsophagite, la prévention des complications et le maintien de la croissance staturo-pondérale.

RGO non compliqué :

L'anamnèse et l'examen clinique permettent de poser le diagnostic de RGO non compliqué. Si le reflux ne retentit pas sur la croissance et si l'examen clinique est normal, aucune exploration complémentaire n'est nécessaire.

La réassurance des parents et la mise en route de mesures hygiéno-diététiques (fractionnement pour diminuer le volume des repas, épaississement du biberon) sont en général suffisantes chez l'enfant de moins de 36 mois. L'évolution est le plus souvent favorable, avec une diminution ou une disparition des symptômes lors de l'acquisition de la marche. Les régurgitations simples du nourrisson (de 28 jours à 18 mois) ne justifient pas de traitement par IPP.

Si les symptômes sont typiques et espacés (< 1x/semaine), Les IPP ne sont pas recommandés, car leur effet n'est pas immédiat. Il est recommandé d'utiliser ponctuellement et indifféremment un traitement d'action rapide en respectant les âges de l'AMM :

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

Si les symptômes sont typiques et rapprochés (une fois par semaine ou plus), il est recommandé de prescrire un IPP habituellement pendant 4 semaines⁵.

En cas de RGO acide authentifié par pH-métrie ou avec lésions œsophagiennes endoscopiques, un traitement au long cours (2 à 3 mois) par IPP peut être entrepris.

RGO compliqué :

Le diagnostic du RGO s'appuie sur des symptômes à type de pleurs à la déglutition, un refus alimentaire, une hypersialorrhée, une irritabilité, ou sur les symptômes d'une complication de l'œsophagite (hématomèse ou méléna, stagnation pondérale). Les symptômes peuvent être également respiratoires (infections, toux, asthme), ORL (raucité de la voix, stridor, pharyngite, laryngite), ou se présenter sous la forme de malaises graves du nourrisson.

Leur présence nécessite l'avis d'un gastro-entérologue pédiatre, le traitement du RGO et la prise en charge de ses complications.

La pH-métrie œsophagienne des 24 heures est fiable pour mesurer le reflux acide chez l'enfant. La fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsie est recommandée pour visualiser une éventuelle œsophagite.

Un traitement médical doit être institué. Un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est alors donné en 1^{ère} intention (accord professionnel). Un traitement chirurgical n'est indiqué qu'en cas d'échec du traitement médical optimal.

L'oméprazole était le seul IPP ayant l'AMM chez l'enfant à partir de un an. INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet-dose représente ici une alternative thérapeutique.

Aucun IPP n'a d'AMM chez le nourrisson avant 1 an.

⁵ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis: AFSSAPS; 2007.

4.4. Population cible

Au vu de l'indication du produit et de sa place dans la stratégie de prise en charge du RGO compliqué ou non, la population cible est composée des enfants âgés de 1 à 11 ans présentant un RGO n'ayant pas répondu aux mesures hygiéno-diététiques appropriées et présentant des symptômes fréquents (c'est-à-dire au moins une fois par semaine)⁶.

A noter l'absence de données épidémiologiques françaises concernant le RGO en pédiatrie.

Au 1er janvier 2008 en France, on dénombrait 8,4 millions d'enfants entre 1 et 11 ans (Source : INSEE).

Des enquêtes réalisées aux Etats-Unis et en Australie en pédiatrie ont montré une prévalence des symptômes de RGO comprise entre 1,4 % et 12,6 % selon les tranches d'âges considérées^{7,8}.

Une étude observationnelle descriptive non publiée a été conduite par AstraZeneca en France en 2008, auprès d'un échantillon de 404 médecins généralistes et 180 pédiatres⁹ avec pour objectifs :

- évaluer la prévalence du RGO chez les enfants de 1 à 11 ans,
- décrire les enfants ayant un RGO, leur symptomatologie et leur prise en charge à la fois diagnostique et thérapeutique.

Dans cette étude, 8,1% des enfants entre 1 et 11 ans présentaient un RGO ; pour 95% d'entre eux, les symptômes étaient présents au moins une fois par semaine.

Si on rapporte ces prévalences aux 8,4 millions d'enfants âgés de 1 à 11 ans vivant en France en 2009, on arrive à une estimation de 200 000 à 680 000 enfants dans cette tranche d'âge. Si on considère qu'environ 95 % d'entre eux présentent des symptômes fréquents, on peut estimer la population cible d'INEXIUM entre 190 000 et 640 000.

A noter que 7% des patients atteints de RGO présentent une œsophagite érosive et/ou ulcérée diagnostiquée par endoscopie¹¹, soit 13 300 à 44 800 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %.

⁶ Vakil N *et al*: The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A global evidence-based consensus. The American Journal of Gastroenterology 2006; 101: 1900-1920.

⁷ Martin J, Pratt N, Kennedy JD, Ryan P, Ruffin R, Miles H, Marley J. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. Pediatrics 2002; 109 : 1061-1067.

⁸ Nelson SP, Chen EH, Syniar GM and Christoffel KK, for the Pediatric Practice research Group. Prevalence of Symptoms of Gastroesophageal Reflux during Childhood. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154:150-154.

⁹ Etude observationnelle transversale réalisée par les laboratoires AstraZeneca et TNS Healthcare auprès d'un échantillon de 584 médecins (août 2008).