



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 juillet 2009

**HELICOBACTER TEST INFAI POUR LES ENFANTS AGES DE 3 à 11 ANS 45 mg,
poudre pour solution buvable – Pot (polystyrène)
B/1, avec kit de diagnostic (CIP : 383 086 0)**

INFAI

¹³C urée (45 mg)

Liste 1

Code ATC (2008) : V04CX

Date de l'AMM : 10 octobre 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

¹³C urée

1.2. Indication(s)

« Helicobacter Test INFAI pour les enfants âgés de 3 à 11 ans peut être utilisé pour le diagnostic in vivo de l'infection gastroduodénale de l'helicobacter pylori

- pour évaluer l'efficacité du traitement d'éradication ou
- lorsque des examens invasifs ne peuvent pas être pratiqués ou
- lorsque des résultats des examens invasifs sont discordants.

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. »

1.3. Posologie

« Helicobacter Test INFAI pour les enfants âgés de 3 à 11 ans est un test respiratoire à administration unique. La posologie pour les patients âgés entre 3 et 11 ans est de un pot de 45 mg.

Ce médicament doit être administré par un professionnel de santé sous supervision médicale appropriée.

Pour effectuer le test, le patient doit avaler 100 ml de pur jus d'orange (100 % concentré), comme repas d'épreuve avant le test et de l'eau du robinet (utilisée pour dissoudre la ¹³C-urée).

Le patient doit être à jeun pendant plus de 6 heures, de préférence pendant la nuit. Le test dure environ 40 minutes.

Si le test doit être répété, il ne doit pas l'être avant le lendemain.

L'éradication d'*Helicobacter pylori* pourrait donner des résultats faussement négatifs. C'est pourquoi le test ne doit être effectué qu'après 4 semaines plus tard, au moins, sans traitement antibactérien systémique et qu'au terme de 2 semaines après la dernière dose d'agents antisécrétoires acides. Ces deux traitements pourraient interférer sur la présence d'*Helicobacter pylori*. Cela est, particulièrement important, après le traitement d'éradication d'*Helicobacter*.

Il est important de suivre convenablement les instructions pour l'utilisation décrites au paragraphe 6.6, sans quoi la validité du résultat sera incertaine. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

V : Divers
V04 : Produits à usage diagnostique
V04CX : Autres produits à usage diagnostique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments à visée diagnostique strictement comparables

Aucun autre test respiratoire à base de ¹³C urée n'est indiqué chez l'enfant de 3 à 11 ans.

2.2.2 Médicaments à visée diagnostique non strictement comparables

Autres tests à base de ¹³C urée :

Spécialité	Forme pharmaceutique Voie orale	Commercialisation	Indication (Age autorisé)
HELICOBACTER TEST INFAI 75 mg	Poudre pour solution buvable	Oui	« Helicobacter Test INFAI peut être utilisé pour le diagnostic <i>in vivo</i> d'infection gastroduodénale à <i>Helicobacter pylori</i> chez les : - adultes - adolescents susceptibles de souffrir d'un ulcère peptique. » (adolescent de 13 à 17 ans et adulte)
HELIKIT 75 mg	Poudre pour suspension buvable	oui	« Diagnostic <i>in vivo</i> de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> , notamment le contrôle de l'éradication. Il convient de se référer aux recommandations officielles pour la prise en charge des infections à <i>Helicobacter pylori</i> . » (adulte)
UBIT 100 mg	Comprimé pelliculé	oui	« L'indication de UBIT est le diagnostic <i>in vivo</i> de l'infection gastroduodénale par <i>Helicobacter pylori</i> . » (adulte)
	Granulés pour solution buvable en sachet-dose	non	

2.3. Autres moyens diagnostiques

- tests non invasifs :
 - o sérologie
 - o test antigénique fécal
- tests invasifs :
 - o endoscopie avec biopsie : test rapide à l'uréase, examen histologique, PCR, culture bactérienne.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 7 études cliniques. Une seule de ces études (UR98/2/001) comportait l'administration de 45 mg de ^{13}C urée à des enfants de 2 à 11 ans et des résultats d'efficacité spécifiques à ce groupe d'âge. Seule cette étude a donc été prise en compte pour l'analyse d'efficacité.

3.1. Efficacité : étude UR98/2/001

Dans cette étude, deux groupes de patients ont été inclus :

- des enfants âgés de 2 à 11 ans qui ont reçu le dosage à 45 mg
- des adolescents de 12 à 17 ans qui ont reçu le dosage à 75 mg

Seuls les résultats concernant les enfants âgés de 2 à 11 ans sont présentés.

3.1.1 Méthode

- Etude ouverte prospective
- Critères d'inclusion : enfants de 2 à 11 ans pour lesquels une endoscopie digestive haute et une recherche d'*H. pylori* étaient indiqués
- Administration d'une dose unique de 45 mg de ^{13}C urée. Le rapport $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ était mesuré avant et 30 mn après administration. Le test était considéré comme positif lorsque la différence entre ces deux valeurs était supérieure à 4‰
- Critères de jugement principaux : sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative du test respiratoire à l'urée ^{13}C et leur intervalle de confiance (IC) unilatéral à 90%.

Méthode de référence : culture + histologie + test rapide à l'uréase :

- o Vrai positif : culture et/ou histologie + test rapide à l'uréase positifs
- o Vrai négatif : culture négative + histologie négative ou culture négative + test à l'uréase négatif ou culture non évaluable + histologie négative + test à l'uréase négatif.
- Critères de jugement secondaires :
 - o Sensibilité et spécificité des autres tests non invasifs : test antigénique fécal (PREMIER, Meridian) et test sérologique (PYLORISSET EIA, Orion Diagnostica)
 - o Calcul de la courbe ROC du test à l'urée ^{13}C .

3.1.2 Résultat :

- Deux cent quatre enfants ont été inclus, dont 180 ont été inclus dans l'analyse d'efficacité (résultats disponibles pour la méthode de référence et pour HELICOBACTER PYLORI TEST INFAI 45 mg).
- D'après la méthode de référence, une infection à *H. pylori* a été diagnostiquée chez 63 enfants sur 180 évaluables, soit 35%.
- Critère principaux de jugement :
 - o Sensibilité : 96,8% (61/63) [IC : $\geq 91,8\%$]
 - o Spécificité : 98,3 % (115/117) [IC : $\geq 95,5\%$]
 - o VPP : 96,8 % (61/63) [IC : $\geq 91,8\%$]
 - o VPN : 98,3 % (115/117) [IC : $\geq 95,5\%$]
- Deux faux positifs (2/117, 1,7%) ont été observés, chez des enfants de 3 ans.
- D'après la courbe ROC, la valeur du seuil $> 4\%$ est celle qui a les meilleures performances¹.

¹ EPAR de HELICOBACTER TEST INFAI :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/helicobacter/helicobacter.htm>

3.2. Tolérance

Aucun effet indésirable n'a été noté dans l'étude et il est précisé dans l'EPAR¹ qu'il n'en était attendu aucun.

3.3. Conclusion

L'EPAR¹ conclut que la performance diagnostique chez l'enfant est comparable à celle observée chez l'adulte et l'adolescent et que ce test ne pose pas de problème de tolérance.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

- L'infection à *helicobacter pylori* est responsable de gastrite chronique et plus rarement d'ulcère gastrique ou duodénal.
- La spécialité est un test diagnostique.
- Le rapport efficacité (performance diagnostique)/effets indésirables est important.
- Intérêt de santé publique :

Le fardeau représenté par les complications de l'infection par *Helicobacter pylori* (ulcère gastro-duodénal) est faible chez l'enfant (rareté de la pathologie dans cette classe d'âge). Le fardeau correspondant à la population relevant de l'indication diagnostique d'HELICOBACTER TEST INFAI est donc faible.

Le diagnostic d'*Helicobacter pylori* chez l'enfant ne constitue pas un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies.

Sur la base des données disponibles, la morbidité évitée grâce au diagnostic d'*Helicobacter pylori* dans la population relevant de l'indication est inconnue.

Le test HELICOBACTER TEST INFAI pourrait avoir un impact positif sur l'organisation du système de soins (endoscopies de contrôle évitées, simplification de la prise en charge des patients infectés par *Helicobacter pylori*) sous réserve d'un usage approprié. En effet, cet impact pourrait être réduit en cas de réalisation en 1^{ère} intention avant toute endoscopie et en absence de contre-indication à celle-ci.

En conséquence, l'intérêt de santé publique pour la spécialité HELICOBACTER TEST INFAI ne peut être que faible.

- Place dans la stratégie thérapeutique : cette spécialité est un test diagnostique de seconde intention, après la fibroscopie avec tests invasifs.
- Il existe des alternatives (sérologie, test antigénique fécal).
- Le service médical rendu par cette spécialité est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

HELICOBACTER TEST INFAI 45 mg apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR de niveau IV), dans la stratégie diagnostique de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant de 3 à 11 ans, dans les indications de l'AMM.

4.3. Place dans la stratégie diagnostique

4.3.1 Stratégie diagnostique

Une conférence de consensus européenne² précise que « les douleurs abdominales récurrentes ne sont pas une indication de recherche d'infection à *H. pylori* chez l'enfant. Le but principal d'investigations diagnostiques en cas de douleurs abdominales récurrentes doit

2 Malfertheiner P *et al*, The European Helicobacter Study Group. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *GUT* 2007;56:772-781

être d'en identifier la cause et non de rechercher une infection à *H. pylori*. Toutefois une recherche d'infection à *H. pylori* doit être effectuée chez les enfants ayant des symptômes digestifs hauts, après exclusion des autres causes ».

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie diagnostique

L'EPAR¹ précise que la prévalence de *H. pylori* est faible chez les enfants européens et que les ulcères peptiques et autres pathologies associées à *H. pylori* chez l'adulte sont rares chez l'enfant. De plus, les indications du traitement d'éradication chez les enfants porteurs d'une infection à *H. pylori* ne sont pas clairement établies. En conséquence, le rapport bénéfice/risque des tests diagnostiques et des traitements d'*H. pylori* sont différents chez l'enfant et chez l'adulte. L'utilisation en première intention des tests chez l'enfant n'est pas recommandée. Elle peut compromettre la prise en charge optimale de ce groupe de patients en les exposant au risque associé à des prescriptions antibiotiques injustifiées. L'endoscopie digestive haute avec biopsies reste la méthode diagnostique optimale chez les enfants ayant des symptômes digestifs hauts chroniques. Les tests respiratoires à l'urée¹³ C ne devraient donc pas être une alternative à l'endoscopie haute pour le diagnostic primaire d'infection à *H. pylori* chez l'enfant.

En conséquence, ce test est indiqué chez les enfants lorsque les tests invasifs ne peuvent pas être réalisés, lorsque les résultats de ces tests ne permettent pas de conclure ou pour contrôler l'efficacité d'un traitement d'éradication.

4.4. Population cible

En France, le taux d'infection à *H. pylori* chez l'enfant est de 5 à 10% selon l'âge. L'infection est rare avant 4 ans et sa prévalence augmente avec l'âge³.

D'après les données du PMSI (base publique et privée), 304 « endoscopies oeso-gastro-duodénales avec test à l'uréase avant l'âge de 6 ans » ont été réalisées en 2007.

Considérant que ce nombre représente le tiers des endoscopies oeso-gastro-duodénales avec test à l'uréase réalisées chez des enfants de 3 à 11 ans, on estime à 920 le nombre de ces actes effectués en 2007 chez les enfants de 3 à 11 ans.

La population cible de HELICOBACTER TEST INFAI 45 mg comprend :

- les enfants ayant eu un test à l'uréase positif, traités et chez qui on effectue un contrôle de l'éradication. Le taux d'infections à *H. pylori* chez les enfants ayant eu un tel acte diagnostique serait en moyenne de 42% (estimation haute)⁴.
- les enfants pour lesquels les résultats de l'endoscopie avec test à l'uréase ne permettent pas de conclure. Dans l'étude UR98, les résultats de la méthode de référence n'étaient pas disponibles pour 24 enfants sur 204 inclus, soit 12% des enfants éligibles pour une endoscopie.
- les enfants pour qui la réalisation de l'endoscopie avec test à l'uréase n'est pas possible. La proportion d'enfants concernés n'est pas connue.

Sur ces bases, la population cible d'HELICOBACTER TEST INFAI serait d'environ 950 enfants de 3 à 11 ans.

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 l'indication et posologie de l'AMM.

3 Afssaps. Mise au point. Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant. Septembre 2005.

4 Mégraud F; European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr*. 2005 Feb;146(2):198-203.

4.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

4.5.3 Compléments demandés à la firme :

La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude permettant de déterminer, dans les conditions réelles d'utilisation du test :

- les caractéristiques des enfants (âge, sexe, antécédents notamment de pathologies gastriques, traitements associés et antérieurs, examens antérieurs notamment les résultats d'une éventuelle endoscopie, ...) ;
- les caractéristiques du médecin prescripteur (spécialité, type d'exercice ..) ;
- les circonstances de prescription du test avec notamment la description des critères cliniques et diagnostiques justifiant sa réalisation (contrôle de l'éradication, diagnostic primitif en cas de contre-indication à l'endoscopie, autres ...) et, le cas échéant, les motifs de contre-indication à l'endoscopie ;
- le taux d'enfants infectés et non infectés par *Helicobacter pylori* en analysant spécifiquement le taux d'infection en fonction de l'indication ;
- les conséquences du test en termes de prise en charge (nouvelle endoscopie, modification du traitement antibiotique, révision du diagnostic initial) au regard de l'indication initiale ;
- les conséquences de l'éradication de *Helicobacter pylori*, quand elle aura été réalisée, sur les symptômes digestifs ayant conduit à la réalisation d'un test diagnostique.

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission. Toutefois, la Commission souhaiterait disposer des résultats sur les caractéristiques des patients et des prescripteurs et sur les circonstances de prescription du test avant la fin de la réalisation de l'étude.