

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 mars 2010

INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
1 flacon en verre (CIP : 3644399)
10 flacons en verre (CIP : 3644407)

Laboratoires ASTRAZENECA

Esoméprazole

Liste II

ATC : A02BC05

Date de l'AMM (pour l'extension d'indication examinée) : 18 septembre 2009

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication : **prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère gastrique ou duodénal.**

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ésoméprazole

1.2. Indication

« Inexium, solution injectable ou pour perfusion, est indiqué comme traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible, par exemple dans :

- le reflux gastro-œsophagien chez les patients ayant une œsophagite et/ou des symptômes sévères de reflux ;
- la cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS ;
- la prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque ;

Prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal. »

1.3. Posologie

« Prévention de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastrique ou duodénal.

Après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal, une dose de 80 mg doit être administrée, sous forme d'un bolus en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, suivie par une perfusion intraveineuse continue de 8 mg/h pendant 3 jours (72 heures).

Le traitement parentéral doit être suivi par un traitement antisécrétoire par voie orale [....] INEXIUM ne doit pas être utilisé chez l'enfant en l'absence de données disponibles ».

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	: ésoméprazole

2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun médicament ne dispose de cette indication précise.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucun médicament ne dispose de cette indication précise.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé deux études de phase I : les études D961DC00004 et D9615C00015 (qui ne seront pas décrites dans ce document car il s'agit d'études réalisées sur le volontaire sain) et une étude de phase III dans l'indication « prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère gastrique ou duodénal » : **l'étude D961DC00001**¹. Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en double aveugle et groupes parallèles comparant l'ésoméprazole intra-veineux (IV) à un placebo IV (bolus de 80 mg suivi d'une perfusion continue de 8 mg/h). Esoméprazole et placebo ont été administrés pour 72 heures en prévention d'un nouveau saignement chez les patients ayant bénéficié avec succès d'une hémostase endoscopique d'ulcère peptique hémorragique.

Objectif principal de l'étude D961DC00001 : comparer l'efficacité, sur le risque de récurrence hémorragique à 72 h, d'une administration d'un bolus de 80 mg d'ésoméprazole suivi d'une perfusion continue de 71,5 h (8 mg/h) à celle d'un placebo, chez des patients ayant eu une hémorragie digestive haute d'origine ulcéreuse dans les 24 heures précédant leur prise en charge et chez qui une hémostase endoscopique avait été obtenue.

Les critères diagnostiques pour attester d'un nouveau saignement clinique étaient à la fois cliniques (hématémèse, anémie) et endoscopiques (saignement actif défini par les stades Ia et Ib de Forrest).

Objectifs secondaires : comparer, chez ces patients :

- le pourcentage de récurrence hémorragique à J7 et J30
- la mortalité à 72 h et J30
- la réalisation d'une nouvelle endoscopie d'hémostase à 72 h et J30
- la réalisation d'une intervention chirurgicale à 72 h et J30
- le nombre de culots globulaires transfusés à 72 h et J30
- le nombre de jours d'hospitalisation dus à une récurrence hémorragique.

Critères d'inclusion :

- âge > 18 ans
- hospitalisation pour hémorragie digestive haute d'origine ulcéreuse (hématémèse, méléna, rectorragies), objectivée par une endoscopie digestive haute. L'ulcère devait avoir un diamètre d'au moins 5 mm et être classé aux stades Ia, Ib, IIa ou IIb de la classification de Forrest (cf. Annexe).

Critères de non inclusion :

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- signe d'ulcère peptique hémorragique ou hémorragie concomitante d'une autre cause (varices œsophagiennes, RGO, gastrite, Mallory Weiss...)
- événement cardio-vasculaire grave survenu dans les 3 mois
- insuffisance rénale et/ou insuffisance hépatique
- trouble de l'hémostase ou traitement par héparine de bas poids moléculaire
- état physique ASA2 > 3
- suspicion à l'endoscopie d'une néoplasie gastrique ou d'une sténose pylorique.

¹ Sung JJ *et al.* Peptic Ulcer Bleed Study Group. Intravenous Ann Intern Med 2009;150:455-64

² Classification de l'*American Society of Anesthesiologists* (scores de 1-sujet en bonne santé à 5-patient moribond)

Traitement dispensé :

Après hémostase endoscopique, les patients ont reçu soit :

- l'ésoméprazole IV administré en bolus de 80 mg pendant 30 minutes, puis en perfusion de 8 mg/h pendant 71,5 heures, relayé par ésoméprazole oral 40 mg jusqu'à la visite à J30,
- un placebo de présentation identique à l'ésoméprazole pendant les 72 heures, relayé par ésoméprazole oral 40 mg jusqu'à la visite à J30.

L'hémostase endoscopique a été obtenue par l'utilisation d'une seule, deux ou trois techniques combinées (injection d'une solution d'adrénaline diluée au 1:100.000), et/ou l'application d'une sonde thermique, l'électrocoagulation, l'application d'hémoclips) chez ~ 46%, 52% et 1% des patients respectivement, sans différence entre les deux groupes de patients.

En cas d'infection à *Helicobacter pylori*, le traitement d'éradication n'était pas autorisé pendant la durée de l'étude.

En cas de nouveau saignement, le traitement était arrêté et le patient pris en charge suivant les recommandations en vigueur.

Résultats :

Il y a eu 375 patients inclus dans le groupe ésoméprazole et, 389, dans le groupe placebo. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont mentionnées dans le tableau 2.

Tableau 2 : caractéristiques des patients à l'inclusion

	Esoméprazole (n=375)	Placebo (n=389)
Age moyen (DS)	62 ans (+/- 17)	60 ans (+/- 17)
Femmes	121 (32,3 %)	121 (31,1 %)
Hommes	254 (67,7 %)	268 (68,9 %)
H. Pylori positif	264 (70,4% %)	252 (64.8 %)
Traitement en cours :		
-AINS	151 (40,3 %)	157 (40,4 %)
-acide acétylsalicylique	103 (27,5 %)	103 (26,5 %)
-clopidogrel	12 (3,2 %)	11 (2,8 %)
-warfarine	9 (2,4 %)	13 (3,3 %)
-IRSS	9 (2,4 %)	14 (3,6%)
Classification ASA :		
-ASA1	139 (37,1 %)	161 (41,4 %)
-ASA2	188 (50,1 %)	178 (45,8 %)
-ASA3	48 (12,8 %)	50 (12,9 %)
Classification de Forrest :		
Ia	28 (7,5 %)	40 (10,3 %)
Ib	166 (44,3 %)	163 (41,9 %)
IIa	136 (36,3 %)	151 (38,8 %)
IIb	42 (11,2 %)	34 (8,7 %)
Non renseigné	3 (0,8 %)	1 (0,3 %)

Sur le critère principal (nouveau saignement cliniquement authentifié dans les 72 heures de perfusion par ésoméprazole ou placebo) il y a eu 22 (5,9%) nouveaux saignements cliniques à 72 h de perfusion IV dans le groupe ésoméprazole et 40 (10,3%) dans le groupe placebo (p=0,0256).

Les résultats sur les critères secondaires sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : résultats sur les critères principaux et secondaires

	J0-J3			J0-J30		
	Esoméprazole n=375	Placebo n=389	p	Esoméprazole n=375	Placebo n=389	p
Récidives hémorragiques	22 (5,9%)	40 (10,3%)	0,02	29 (7,7%)	53 (13,6%)	0,009
Chirurgie	5 (1,3%)	9 (2,3%)	0,31	10 (2,7%)	21 (5,4%)	0,058
Nouveau traitement endoscopique	16 (4,3%)	32 (8,2%)	0,02	24 (6,4%)	45 (11,6%)	0,012
Décès	1 (0,3%)	0	0,4	3 (0,8%)	8 (2,1%)	0,22
Nombre de culots transfusés	492	738	0,04	589	935	0,033

Le nombre de jours d'hospitalisation liée à une récurrence hémorragique a été de 284 jours dans le groupe ésooméprazole et de 500 jours dans le groupe placebo (p=0,008).

3.2. Tolérance

Le profil de tolérance de l'ésooméprazole IV a été similaire à celui du placebo IV. Il y a eu 147 (39,2 %) événements indésirables dans le groupe ésooméprazole et 163 (41,9%) dans le groupe placebo dans les 72 heures. Il y a eu 35 (9,3%) événements indésirables graves dans le groupe ésooméprazole et 44 (11,3 %) dans le groupe placebo : par ordre décroissant de fréquence : hémorragie digestive, événement cardio-vasculaire, infection respiratoire. Les événements indésirables rapportés le plus fréquemment ont été gastro-intestinaux (12,3 % dans le groupe ésooméprazole et 19,8% dans le groupe placebo). Les événements vasculaires (thrombophlébites, phlébites, érythème au site d'injection, œdème, collapsus, hypertension...) ont été plus fréquents dans le groupe ésooméprazole 6,4% (24) que dans le groupe placebo : 4,1% (16). Il y a eu 9 thrombophlébites dans le groupe ésooméprazole et 2 dans le groupe placebo ; elles sont survenues précocement (entre 2^{ème} et 4^{ème} jour) et considérées comme probablement imputables au produit.

Il y a eu plus de réactions au site d'injection dans le groupe traité par ésooméprazole que dans le groupe recevant le placebo (3 *versus* 0) mais ces réactions ont été toujours de faible intensité et de courte durée : médiane de 5 jours [1-30 jours].

Le nombre de décès consécutifs à un nouveau saignement a été de 2 (0,5%) dans le groupe ésooméprazole IV (hémorragie digestive) et de 3 (0,8%) dans le groupe placebo (infarctus du myocarde, hémorragie digestive et péritonite), à 30 jours. Le nombre de décès toutes causes confondues à 30 jours a été de 3 (0,8 %) dans le groupe ésooméprazole et de 8 (2,1 %) dans le groupe placebo.

Il y a eu 13 (3,5 %) effets indésirables dans le groupe ésooméprazole et 8 (2,1 %) dans le groupe placebo dans les 72 heures.

Les effets indésirables mentionnés dans le RCP sont les suivants :

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents (chez 1 à 10 % des patients traités) : réactions au site d'administration

Peu fréquents (chez moins de 1% des patients traités) : dermatite, prurit, rash, urticaire

Rares (plus de 1 cas sur 10 000 patients et moins de 1 cas sur 1000 patients) : alopecie, photosensibilisation

Très rares (< 1/10000) : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rares : arthralgies, myalgies

Très rares : faiblesses musculaires

Affections du rein et des voies urinaires

Très rares : néphrite interstitielle

Affections des fonctions reproductives et du sein

Très rares : gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rares : malaise, augmentation de la sudation.

3.3. Conclusion

Dans une étude de phase III (D961DC00001) comparant l'ésoméprazole injectable au placebo, le nombre de récurrences hémorragiques dans les 72 premières heures de perfusion intraveineuse (critère de jugement principal) a été significativement réduit dans le groupe ésoméprazole par rapport au groupe placebo (5,9% vs 10,3%) ; $p = 0,0256$).

La différence en faveur de l'ésoméprazole injectable a été significative pour les critères secondaires suivants : récurrence hémorragique à 7 et 30 jours, réalisation d'un second traitement endoscopique, besoins transfusionnels, mais pas pour le nombre de décès toutes causes ou par hémorragie, à 30 jours, la nécessité d'un acte chirurgical à 72 heures ou à 30 jours.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes à 72 heures et à 30 jours sur le nombre ou les catégories d'événements indésirables en dehors des réactions au site d'injection et de phlébites qui semblent plus fréquents dans le groupe ésoméprazole.

La question de la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique est posée. D'une part la sévérité des patients en conditions réelles est plus grande que celle des patients inclus dans cette étude. En effet, les données de la littérature rapportent une mortalité plus élevée chez les patients non traités par IPP (de 5, 6 % à 10 %) que celle observée dans le groupe placebo de cette étude (2,1 %). D'autre part, le choix d'un placebo comme comparateur pose un problème éthique et d'évaluation. Enfin, l'absence d'éradication d'*Helicobacter Pylori* comme cela est recommandé⁴ pose question sur la prise en charge proposée dans le cadre de cette étude.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hémorragie ulcéreuse est une urgence médicale majeure. La mortalité de l'hémorragie digestive haute est élevée, d'environ 10 %. Il s'agit d'une maladie grave. Malgré le traitement endoscopique, il persiste un risque de récurrence hémorragique élevé, de l'ordre de 20%³.

L'ésoméprazole injectable entre dans le cadre d'un traitement préventif des récurrences de l'hémorragie digestive haute d'origine ulcéreuse.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention pour la prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère gastrique ou duodénal. Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par la maladie ulcéreuse peptique est modéré.

Celui représenté par les hémorragies hautes d'origine ulcéreuse peut être considéré comme faible du fait du nombre plus restreint de patients concernés.

L'amélioration du traitement des complications graves de l'ulcère peptique reste un besoin de santé publique qui n'est qu'en partie couvert par la prise en charge habituelle.

Au vu des données de l'essai clinique (un essai de phase III versus placebo), il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité INEXIUM par rapport aux autres thérapeutiques recommandées dans cette indication.

La transposabilité n'est pas assurée car le profil des patients traités en vie réelle risque de différer de celui de l'essai (critères d'inclusion précis et nombreux critères de non inclusion dans l'essai).

L'impact sur le système de santé est difficilement quantifiable.

Cette spécialité ne devrait donc pas être en mesure de répondre au besoin de santé publique identifié.

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

Le service médical rendu par INEXIUM injectable dans cette nouvelle indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu du fait qu'ésoméprazole est le seul IPP enregistré dans cette indication, l'amélioration du Service Médical Rendu est mineure pour INEXIUM injectable (ASMR IV) dans la prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère gastrique ou duodénal, dans la stratégie thérapeutique.

³ Freeman ML. Value of stigmata in decision-making in gastrointestinal haemorrhage. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000;14:411-25.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les IPP sont le traitement de première intention dans l'hémorragie digestive haute. D'après les recommandations de l'Afssaps sur les antisécrotoires gastriques⁴, les IPP sont les seuls antisécrotoires recommandés dans le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse, plus particulièrement pour la prévention des récives précoces après hémostase (spontanée ou secondaire à un traitement local endoscopique) (Grade A).

Ces recommandations stipulent qu'« en cas d'hémorragie digestive haute, il n'y a pas d'argument suffisamment fort pour recommander l'utilisation des IPP avant l'endoscopie diagnostique et/ou thérapeutique si celle-ci est faite dans le délai recommandé, c'est-à-dire les 24 premières heures, en contradiction avec les recommandations du consensus international.

Dans les hémorragies digestives hautes avec signes endoscopiques de gravité (stades Ia à IIb de Forrest), l'utilisation de fortes doses d'IPP diminue la mortalité (Grade B). Dans cette situation, l'utilisation de fortes doses d'IPP par voie intra-veineuse (bolus puis IV lente) est recommandée à la phase aiguë pendant une durée de 48-72h (Grade B) avec relais par voie orale à pleine dose⁵.

En l'absence de signes endoscopiques de gravité, l'utilisation d'une pleine⁶ dose d'IPP, par voie orale si celle-ci est possible, est suffisante.».

4.4. Population cible

Dans l'indication « prévention de la récive hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodéal », on peut calculer la population-cible de l'ésoméprazole injectable comme suit :

L'incidence du saignement digestif d'origine haute a été estimée entre 30 et 116 pour 100 000 habitants par an^{7,8}. Le saignement d'un ulcère gastro-duodéal en est la première cause (36 à 60 %) ^{9,10}. En France, l'incidence annuelle des hémorragies digestives hautes ulcéreuses pourrait être estimée à 27 pour 100 000 habitants¹¹. En considérant uniquement les stades de Forrest Ia et Ib (18%), IIa (17%) et IIb (17%), qui sont les plus à risque de nouveau saignement^{12,13}, on peut estimer la population-cible d'ésoméprazole 40 mg IV dans la prévention de la récive hémorragique après endoscopie thérapeutique pour ulcère hémorragique duodéal ou gastrique à environ 14 000 patients par an.

⁴ Afssaps 2007- Recommandations de bonne pratique- Les antisécrotoires gastriques chez l'adulte.

⁵ Barkun et al. Consensus Recommendations for Managing Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. Ann Intern Med 2010 ;152:101-113

⁶ Il est habituel d'utiliser pour les antisécrotoires les termes de pleine dose (ou dose standard) ou de demi-dose pour des motifs de commodité (Afssaps 2007)

⁷ Mallory S, Metfessel BA, Freeman ML. Outcomes of therapy for bleeding peptic ulcers in the general U.S. medical community. Am J Gastroenterol 1996;91:119

⁸ Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. Am J Gastroenterol 1995;90:206-10

⁹ Czernichow P, et al. Epidemiology and course of acute upper gastrointestinal haemorrhage in four French geographical areas. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:175-81

¹⁰ Morgan AG, Clamp SE. O.M.G.E. International Upper Gastro-Intestinal Bleeding Survey 1978-1982. Scand J Gastroenterol Suppl 1984;95:41-58

¹¹ Noursbaum JB et al. Hemorrhaging eso-gastro-duodenal ulcers: epidemiology and management. A multicenter prospective study. Ann Chir 1999;53:942-948

¹² Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. Lancet 1974.2:394-7

¹³ Lesur G, Artru P, Mitry E. Hémorragies digestives ulcéreuses : histoire naturelle et place de l'hémostase endoscopique. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:656-666

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

|

ANNEXE

Classification endoscopique des ulcères hémorragiques = classification de Forrest¹⁰ :

I = saignement actif :

- Ia : saignement en jet
- Ib : saignement en nappe

II = saignement récent

- IIa : vaisseau visible
- IIb : caillot adhérent
- IIc : tache pigmentée (non inclus dans l'étude D961DC00001)

III = absence de stigmate d'hémorragie (non inclus dans l'étude D961DC00001).