



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

13 décembre 2006

**HELIKIT 75 mg, poudre pour solution buvable**  
**CIP : 343 132-1**

**Laboratoires MAYOLY SPINDLER**

urée <sup>13</sup>C  
acide citrique anhydre

Liste I

Date de l'AMM : 29/05/1997  
Rectificatif d'AMM : 29/03/2006

Motif de la demande : *Inscription Sécurité sociale et Collectivités dans l'extension d'indication*  
« *Diagnostic in vivo de l'infection à Helicobacter pylori* »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Urée <sup>13</sup> C	:	75 mg
Acide citrique anhydre	:	1,4 g

### 1.2. Indications thérapeutiques

#### Ancien libellé :

contrôle de l'éradication de *Helicobacter pylori*.

#### Nouveau libellé :

**Diagnostic *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori*, notamment le contrôle de l'éradication.**

Il convient de se référer aux recommandations officielles pour la prise en charge des infections à *Helicobacter pylori*.

### 1.3. Posologie

Réservé à l'adulte.

Voie orale : 1 dose d'acide citrique et 1 dose d'urée marquée au <sup>13</sup>C.

Le test doit être réalisé dans un laboratoire d'analyses médicales.

Réaliser le test respiratoire chez le sujet à jeun depuis la veille.

Le test HELI-KIT est un test de diagnostic *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori* ; il ne peut en aucun cas préjuger de la pathologie associée à l'infection à *Helicobacter pylori*.

### 1.4. Propriétés pharmacodynamiques

L'uréase bactérienne produite dans l'estomac par *Helicobacter pylori* hydrolyse l'urée en ammonium et en bicarbonate. Sous l'influence de l'acidité gastrique, les bicarbonates vont être transformés en majeure partie en gaz carbonique qui sera absorbé, transporté aux poumons puis expiré.

L'ingestion d'urée marquée chez un patient infecté par *Helicobacter pylori* permet de mesurer cet isotope stable dans le gaz carbonique expiré.

La différence de proportion <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C (traduisant l'enrichissement isotopique de l'air expiré) avant et après absorption d'urée marquée permet d'établir le seuil de positivité, au-dessus duquel on conclut à la présence de *Helicobacter pylori* (ce seuil est conventionnellement fixé à 5%). L'ingestion d'acide citrique, en ralentissant la vidange gastrique, permet l'allongement du temps d'interaction uréase bactérienne/urée <sup>13</sup>C.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

Ce produit n'est pas répertorié dans l'ATC mais il peut être rattaché à :

- V : Divers
- 09 : Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique
- H : Détection d'une inflammation et d'une infection
- X : Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection d'une inflammation ou d'une infection

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les Tests Respiratoires à l'Urée marquée au  $^{13}\text{C}$  (TRU $^{13}\text{C}$ ) ayant l'AMM sont les suivants :

DCI	Spécialité	Forme pharmaceutique Voie d'administration	Commercialisation	Indication
Urée $^{13}\text{C}$ 75 mg	Helicobacter Test INFAI®	Poudre pour solution buvable Voie orale	Non	Helicobacter Test INFAI peut être utilisé pour le diagnostic <i>in vivo</i> d'infection gastroduodénale à <i>Helicobacter pylori</i>
Urée $^{13}\text{C}$ 100 mg	Pylobactell®	Comprimé soluble Voie orale	Non	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Pour le diagnostic <i>in vivo</i> de l'infection gastro-intestinale induite par <i>Helicobacter pylori</i> .
Urée $^{13}\text{C}$ 100 mg	Ubit 100mg®	Granulés à dissoudre dans 100ml d'eau Voie orale	Non	Diagnostic <i>in vivo</i> de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les tests utilisés pour le diagnostic d'*Helicobacter pylori* sont :

- tests invasifs : endoscopie avec biopsie (culture, test rapide à l'uréase, histologie)
- tests non invasifs : sérologie

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude réalisée avec HELI-KIT® n'est disponible. La mise en évidence des performances diagnostiques d'HELI-KIT® repose sur l'analyse bibliographique de 9 études publiées<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>, au cours desquelles le TRU<sup>13</sup>C a été effectué selon des modalités identiques ou très proches de celles recommandées dans le RCP d'HELI-KIT® : 75 mg d'urée<sup>13</sup>C administrés à jeun avec de l'acide citrique, analyse de l'air expiré effectuée 30 min après l'administration du substrat et seuil de positivité fixé à 5‰. La différence principale entre ces 9 études concernait le seuil de positivité du test qui variait entre 3,5 et 5‰.

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1. Synthèse des données

1787 patients dyspeptiques adultes ont été évalués dans un contexte de diagnostic initial d'infection à *Helicobacter pylori*.

Le TRU<sup>13</sup>C a été évalué en prenant comme méthode de référence les résultats de l'endoscopie. Dans 8 études, les patients étaient considérés comme porteurs d'une infection à *Helicobacter pylori* (Hp+) s'ils avaient une culture positive ou, en cas de culture négative, s'ils avaient une histologie spécifique positive (His+) et un test rapide à l'uréase positif (CLO+). Dans une étude [d'Elios, 2000], le statut Hp+ était fondé uniquement sur les résultats de l'histologie à partir de 4 biopsies.

##### Résultats :

Le tableau 1 présente les performances du TRU<sup>13</sup>C effectué selon des modalités identiques ou très proches de celles recommandées dans le RCP d'HELI-KIT® dans chacune des 9 études analysées.

<sup>1</sup> D'ELIOS M. et al. Usefulness of 13C-Urea breath test in the diagnosis of gastric *helicobacter pylori* infection, *Int J Immunol Pharmacol* 2000; 13 (1) : 27-30

<sup>2</sup> SAVARINO V et al. Comparison of isotope ratio mass spectrometry and nondispersive isotope selective infrared spectroscopy for 13C-urea breath test. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1203-8.

<sup>3</sup> SAVARINO V et al. Isotope ratio mass spectrometry (IRMS) versus laser-assisted ratio analyzer (LARA): a comparative study using two doses of 13C urea and two test meals for pre and post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection, *Dig Dis Sci*. 2000; 45: 2168-74.

<sup>4</sup> WONG WM et al. 13C-urea breath test without a test meal is highly accurate for the detection of *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;1:1353-8.

<sup>5</sup> LEODOLTER A. et al. Validity of a modified 13C-urea breath test for pre- and post-treatment diagnosis of *helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting *Am J Gastroenterol* 1999; 94(8): 2100-2104

<sup>6</sup> LEODOLTER A. et al. Citric acid or orange juice for the 13C-urea breath test : the impact of pH and gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 : 1057-1062

<sup>7</sup> DOMINGUEZ-MUNOZ J.E. et al. A citric acid solution is an optimal test drink in the 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40 : 459-462

<sup>8</sup> GATTA L et al Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:823-9.

<sup>9</sup> MONTEIRO L. et al. Diagnostic of *Helicobacter pylori* infection : non invasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (2) : 353-358

Tableau 1 : Performance du TRU<sup>13</sup>C effectué avec 75 mg d'urée<sup>13</sup>C administrés à jeun avec de l'acide citrique et une évaluation à 30 min par IRMS

Auteur	N	Seuil (‰)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exactitude (%)
D'Ellos,2000	492	4	97,4	98,5	98,2	97.2	98.0
Savarino, 1999	134	5	98,6	98,3	98,6	98,3	98,5
Savarino, 2000	105	5	98	97	98	97	98
Wong, 1999	202	5	96,5	97,7	98,2	95,6	97,0
Leodolter (1999a)	553	4	94,7	97,8	96,7	96,5	96,6
Leodolter (1999b)	50	4	100	100	100	100	100
Dominguez-Munoz, 1997	80	4	100 92,6-100*	100	100	100	100
Gatta, 2004	72	4,5	100	100	–	–	–
Monteiro, 2001	99	3,5	93,3 88,4-98,2*	98,1 95,5-100*	97,7	94,6	95,5
Médianes (CV%) (Extrêmes)			98 (2,47) 93,3-100	98,5 (1,15) 97-100	98,2 (1,14) 96,7-100	97 (2,15) 94,6-100	98 (1,74) 95,5-100
*IC95%							

Les médianes des 5 critères de performance du test ont été  $\geq 97\%$ .

La sensibilité était comprise entre 93,3% et 100% et la spécificité était au moins égale à 97%. Les coefficients de variation sont au plus de 2,5%, ce qui montre la très bonne reproductibilité du TRU<sup>13</sup>C d'une équipe à l'autre.

En conséquence, le TRU<sup>13</sup>C réalisé en administrant 75 mg d'urée<sup>13</sup>C avec l'acide citrique et en faisant une évaluation de l'air expiré à 30 min par IRMS avec des seuils de positivité compris entre 3,5‰ et 5‰, apparaît être un test fiable pour le diagnostic d'infection à *Helicobacter pylori*.

Les résultats obtenus dans les 3 études (N=441) réalisées avec le seuil de positivité de 5‰ recommandé pour HELI-KIT® ont été les suivants :

- la sensibilité du TRU<sup>13</sup>C a été comprise entre 96,5% et 98,6%
- la spécificité a été comprise entre 97% et 98,3%
- l'exactitude a été comprise entre 97,0% et 98,5%.

Par ailleurs, la performance du TRU<sup>13</sup>C était indépendante du type d'appareil utilisé pour la mesure de l'urée<sup>13</sup>C dans l'air expiré (IRMS, NDIRS ou analyseur à laser) [Savarino 1999, Savarino 2000].

### 3.1.2. Données comparatives

#### 3.1.2.1. Performance du TRU<sup>13</sup>C par rapport aux autres méthodes non invasives de diagnostic d'*Helicobacter pylori*

Dans l'une des 9 études analysées [Monteiro 2001], le TRU<sup>13</sup>C a été comparé à 3 autres tests non invasifs de diagnostic d'infection à *Helicobacter pylori* (HpSA, sérologie par ELISA et sérologie par Immunoblot). Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

*Tableau 2 : Performances du TRU<sup>13</sup>C (75 mg d'urée<sup>13</sup>C, mesure à 30 min, seuil de 3,5‰) par rapport aux 3 autres tests non invasifs de diagnostic d'infection à *Helicobacter pylori* [Monteiro et al 2001]*

	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %
Culture	100 (IC 95% :96.3-100)	100 (IC 95% 96.3-100)	100	100
<b>TRU</b>	<b>93.3 (IC 95%: 88.4-98.2)</b>	<b>98.1 (IC 95%: 95.5-100)</b>	<b>97.7</b>	<b>94.6</b>
Sérologie (ELISA)	95.6 (IC 95% : 91.5-99.6)	92.6 (IC 95% : 87.4-97.8)	91.5	96.2
Sérologie (Immunoblot)	95.6 (IC 95% :91.5-99.6)	92.6 (IC 95% : 87.4-97.8)	91.5	96.2
HpSA	88.9 (IC 95% : 82.7-95.1)	94.4 (IC 95% : 84.6-98.8)	90.9	90.7

Les résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les différents tests en termes de performances diagnostiques (p>0.05).

#### 3.1.2.2. Performances d'HELI-KIT® par rapport aux autres TRU<sup>13</sup>C approuvés en France dans le diagnostic *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori*

Le Tableau 3 présente les données de sensibilité et de spécificité chez l'adulte des 3 autres TRU<sup>13</sup>C approuvés en France dans le diagnostic *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori*.

*Tableau 3 : Performances comparées des 4 TRU<sup>13</sup>C évalués dans le diagnostic initial de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte (méthode de référence : culture et/ou histologie)*

	Sensibilité %	Spécificité %
TRU <sup>13</sup> C pratiqué selon les modalités recommandées pour HELI-KIT® (N =441)	96,5-98,6	97-98,3
Helicobacter test INFAL (N=457) <sup>10</sup>	96.5-97.9 IC 95% : 94,05-99-72	96,7-100 IC 95% : 94,2-103,7
PYLOBACTELL (N=100) <sup>11</sup>	>95	91,3%-94,3
UBIT (N=248) <sup>12,13</sup>	98 versus culture et histologie	78,8 versus culture et 83,3 versus histologie

<sup>10</sup> Source : RCP Helicobacter test INFAL

<sup>11</sup> Source : EPAR PYLOBACELL – Scientific discussion

<sup>12</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 1<sup>er</sup> septembre 2004

<sup>13</sup> OHARA S et al. Studies of 13C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Gastroenterol.* 1998;33:6-13.

Les résultats de sensibilité et de spécificité du test TRU<sup>13</sup>C effectué selon les modalités recommandées par le RCP d'HELI-KIT® suggèrent une efficacité similaire à celle des 3 autres TRU<sup>13</sup>C approuvés dans l'indication diagnostique *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori*. Cependant, une étude comparative directe serait utile pour conclure.

### 3.2. Effets indésirables/Sécurité

La tolérance du TRU<sup>13</sup>C pratiqué en administrant 75 mg d'urée<sup>13</sup>C avec de l'acide citrique a été évaluée dans 2 des 9 études chez 722 patients dont 230 avaient reçu 2,4 g d'acide citrique [d'Elios 2000, Wong 2000]. Un seul événement indésirable a été rapporté : douleur abdominale modérée 20 min après l'administration du mélange (dose d'acide citrique non précisée). Aucun événement indésirable n'a été rapporté chez les 202 patients qui reçurent 2,4 g d'acide citrique.

Rappelons que la posologie recommandée par le RCP est de 75 mg d'Urée<sup>13</sup>C et d'1,4 g d'acide citrique.

De plus, les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) montrent qu'aucun effet indésirable n'a été rapporté avec HELI-KIT® depuis sa commercialisation (février 2002).

### 3.3. Conclusion

L'analyse des résultats des 9 études cliniques réalisées dans le diagnostic initial de l'infection à *Helicobacter pylori* chez 1787 adultes dyspeptiques selon des modalités identiques ou proches de celles recommandées pour HELI-KIT®, montre une bonne fiabilité du test dans cette indication avec une sensibilité allant de 93,3 à 100 (médiane 98%), une spécificité allant de 97 à 100% (médiane : 98,5%) et une exactitude médiane de 98%. Ces caractéristiques ont été obtenues par rapport à la méthode diagnostique de référence : endoscopie et identification de la bactérie par culture et/ou histologie et test rapide à l'uréase.

D'autre part, bien qu'aucune comparaison directe ne soit disponible, la fiabilité d'HELI-KIT® peut-être considérée comme proche de celle retrouvée pour les 3 autres TRU<sup>13</sup>C approuvés en France dans l'indication « diagnostic *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori* ».

La tolérance d'HELI-KIT® est très bonne. Aucun effet indésirable n'a été rapporté.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'infection par *Helicobacter pylori* est associée à la survenue d'ulcères gastriques et duodénaux et à l'apparition de cancers de l'estomac. Les complications sont graves et peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Ce produit est un produit à visée diagnostique.

Le rapport efficacité/sécurité est important.

Cette spécialité est un produit de première intention chez les patients relevant d'une utilisation d'emblée d'une méthode diagnostique non invasive (cf paragraphe 4.3).

Il existe des alternatives diagnostiques à ce produit (méthodes invasives et non invasives).

En termes de santé publique, le fardeau représenté par les complications de l'infection par *Helicobacter Pylori* est vraisemblablement modéré. Mais, le nombre de patients ne pouvant bénéficier d'une fibroscopie de première intention est restreint. En conséquence, le fardeau représenté par les patients concernés par l'indication est faible.

Le nombre de complications évitées grâce à un test à l'urée de ce type est inconnu. HELI-KIT® est un test qui permet un diagnostic fiable. Mais, le fait que la fibroscopie gastrique reste en France recommandée en première intention, l'intérêt santé publique attendu pour cette spécialité ne concerne que cette sous-population de patients et il ne peut être que faible, au même titre que celui des autres tests à l'urée.

Cet ISP devra être adapté si les recommandations françaises étaient amenées à évoluer.

Le service médical rendu est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans cette extension d'indication, HELI-KIT® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres tests respiratoires à l'urée marquée au <sup>13</sup>C disponibles.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les TRU<sup>13</sup>C sont des tests fiables aussi bien pour le diagnostic initial que pour le contrôle de l'éradication d'HP.

Dans le diagnostic *in vivo* de l'infection à HP, les recommandations disponibles<sup>14,15</sup> privilégient l'endoscopie avec biopsie dans le diagnostic initial de l'infection et réservent l'utilisation du test respiratoire à l'urée au contrôle de l'éradication d'*Helicobacter pylori*. Cette

<sup>14</sup> CANARD J.M. et al. Recommandations de la SFED. Places respectives de l'endoscopie et du test respiratoire dans le diagnostic et le contrôle de l'éradication d' *Helicobacter pylori*. Septembre 2003.

<sup>15</sup> Conférence de consensus *Helicobacter pylori* Révision 99. Conclusions et recommandations révisées du groupe de travail. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23 : C95-C104

stratégie repose sur le fait qu'une endoscopie permet la visualisation des lésions muqueuses et leur analyse histologique.

Néanmoins, il existe des situations cliniques pouvant justifier un recours à une méthode non invasive d'emblée notamment :

- en cas de contre indication à la réalisation de biopsies (traitement anticoagulant),
- lorsqu'une endoscopie a été faite mais qu'il persiste un doute sur une infection à *Helicobacter pylori* (en particulier les biopsies réalisées alors que le patient était sous antisécrétoire),
- pour rechercher *Helicobacter pylori* chez les apparentés au premier degré de patients ayant un cancer gastrique,
- en cas de refus de l'endoscopie.

En France, les TRU<sup>13</sup>C ne sont recommandés que pour le contrôle de l'éradication d'HP quand une endoscopie n'est pas nécessaire<sup>14,15</sup>. Le test doit être réalisé 4 à 6 semaines après la fin du traitement antisécrétoire ou antibiotique.

#### 4.4. Population cible

Les recommandations françaises préconisent l'utilisation du test dans le contrôle de l'éradication d'HP. Il y aurait, chaque année, 60 000 à 80 000 nouveaux cas d'ulcères duodénaux et 15 000 à 20 000 nouveaux cas d'ulcères gastriques. 90 % des patients ayant un ulcère duodénal et 70% des patients ayant un ulcère gastrique seraient infectés par HP<sup>16</sup>. Au total, **64 500 à 86 000 nouveaux patients** chaque année seraient susceptibles de bénéficier d'un test respiratoire à l'urée marquée au <sup>13</sup>C.

Nous ne disposons pas de données correspondant aux cas d'utilisation du test dans le diagnostic primaire de l'infection à HP. Il est très vraisemblable que le nombre de patients est faible. En l'état actuel des recommandations officielles françaises, il n'apparaît pas pertinent de majorer l'estimation du nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un TRU<sup>13</sup>C.

#### 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 à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : Adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %

---

<sup>16</sup> AFSSAPS – RBP – Les antiulcéreux chez l'adulte - Révision 99.