

AVIS DE LA COMMISSION

1er septembre 2004

UBIT 100 mg, granulés pour solution buvable, 2g en sachet-dose
Boîte de 1

Laboratoires OTSUKA PHARMA GmbH

Urée ¹³C

Liste I

Date de l'AMM : 22 février 2001

Caractéristiques de la demande : inscription SS + agrément Collectivités

Secrétariat général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Urée ^{13}C : 100 mg

1.2. Originalité

UBIT peut être utilisé avec deux méthodes validées d'analyse des échantillons respiratoires : la spectrophotométrie infra-rouge et la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse des isotopes. Cette dernière méthode nécessite le recours à un des rares laboratoires en France qualifiés.

1.3. Indication

Diagnostic in vivo de l'infection gastroduodénale par *Helicobacter pylori*.

1.4. Posologie

UBIT est un test de diagnostic respiratoire. La posologie chez l'adulte est de 1 sachet de 2 grammes de granulés à prendre après dissolution dans 100 ml d'eau de boisson. Il est préférable que le patient soit à jeun (sans boire ni manger), depuis au moins 8 heures, de préférence après une nuit de jeûne.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

V	:	Divers
04	:	Médicaments pour diagnostic
C	:	Autres médicaments pour diagnostic
X	:	Autres médicaments pour diagnostic

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison :

Autre test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C :

HELIKIT 75 mg, poudre pour solution buvable

Ce test a pour indication : « Contrôle de l'éradication de *Helicobacter pylori* ».

HELICOBACTER TEST INFAI n'est plus commercialisé depuis le 1er janvier 2003.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3. Tests à même visée diagnostique

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

- les tests invasifs : endoscopie avec biopsie (culture, test rapide à l'uréase, histologie)
- les tests non invasifs : sérologie, recherche d'antigènes dans les selles

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Dans le dossier de Transparence, le laboratoire présente 6 études, dont une de pharmacocinétique, une de pharmacologie clinique, une de recherche de dose et une étude sur 16 patients visant à démontrer l'influence de la pureté du carbone 13 sur les performances du test.

Seules deux études ont été retenues : OTSUKA IV (J. Gastroenterol. 1998 ; 33 : 6-13) et OTSUKA V (Helicobacter 1998 ; (3) 1 : 49-53).

OTSUKA IV

OTSUKA IV dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du test (sensibilité, spécificité et précision) a inclus 248 patients. Les résultats diagnostiques d'UBIT ont été comparés à ceux obtenus avec plusieurs autres méthodes :

- histologie (n=98),
- culture (n=190),
- test rapide à l'uréase (n=222) et
- sérologie (n=248).

L'infection à *Helicobacter pylori* était établie si la culture était positive ainsi que 2 des 3 autres tests. La valeur limite du test permettant de distinguer les individus infectés des non infectés a été fixée à 2,5 pour 1000, mesurée 20 minutes après ingestion.

Comparaison avec les résultats de la culture :

n	Culture +	Culture -
Test respiratoire +	122	14
Test respiratoire -	2	52
	124	66

Comparaison avec le test rapide à l'uréase :

n	Test à l'uréase +	Test à l'uréase -
Test respiratoire +	140	14
Test respiratoire -	2	66
	142	80

Comparaison avec l'histologie :

n	histologie +	histologie -
Test respiratoire +	68	5
Test respiratoire -	0	25
	68	30

Comparaison avec la sérologie :

n	sérologie +	Sérologie -	Sérologie indéterminée
Test respiratoire +	161	7	6
Test respiratoire -	13	48	13
	174	55	19

Dans cette étude, la sensibilité du test respiratoire a été de 98 % par rapport à la culture, le test rapide à l'uréase et l'histologie, et de 92,8 % par rapport à la sérologie. La spécificité a été de 78,8 % par rapport à la culture, et supérieure à 80 % par rapport au test rapide à l'uréase, à l'histologie et à la sérologie.

Parmi les 248 patients ayant eu le test respiratoire à l'urée, 165 ont été considérés comme infectés et 48 comme non infectés. Pour les 38 autres patients, le statut n'a pu être déterminé.

Globalement, dans cette étude, la sensibilité d'UBIT a été de 98,2 %, sa spécificité de 97,9% et sa précision de 98,1%.

OTSUKA V

Cette étude, dont l'objectif était de comparer les performances d'UBIT selon qu'il était utilisé avec la spectrophotométrie infra-rouge ou la spectrométrie de masse (méthode utilisée habituellement pour le dosage du ^{13}C après test respiratoire à l'urée), a inclus 453 patients. Les résultats n'ont été exploitables que pour 433 patients.

	spectrophotométrie infra-rouge +	spectrophotométrie infra-rouge -
spectrométrie de masse +	270	4
spectrométrie de masse -	17	142

Le coefficient de corrélation entre les 2 méthodes a été : $r=0,996$.
Dans cette étude, les 2 méthodes de dosage du ^{13}C ont donc été comparables.

3.2. Tolérance

Au cours des 6 études cliniques réalisées avec UBIT et ayant porté sur plus de 800 patients, un seul patient a présenté des troubles digestifs considérés comme liés au traitement (distension abdominale, diarrhée et gêne épigastrique).

3.3 Conclusion

Dans les 2 études cliniques retenues, la sensibilité, la spécificité et la précision d'UBIT ont été de 98 % pour la détection d'*Helicobacter pylori*. Les résultats obtenus pour le dosage du ^{13}C ont été comparables quelque soit la méthode utilisée : spectrophotométrie infra-rouge ou spectrométrie de masse.

La tolérance du test a été excellente puisqu'un seul patient sur les 800 ayant participé à des essais cliniques a rapporté des troubles digestifs.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

UBIT est un test à visée diagnostique. Ce test permet aussi de contrôler l'éradication de *Helicobacter pylori* après traitement.

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 de ces pathologies sont graves et peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Le rapport efficacité / effets indésirables d'UBIT est important.

UBIT, test respiratoire à visée diagnostique, doit être principalement utilisé pour le contrôle de l'éradication de *Helicobacter pylori* après traitement d'une infection duodénale.

Il existe des méthodes diagnostiques alternatives.

Le poids des complications de l'infection à *Helicobacter pylori* en termes de santé publique est vraisemblablement modéré. Le nombre de complications évitées grâce à un test à l'urée de type UBIT est inconnu. UBIT est un médicament qui permet un diagnostic fiable lequel a vraisemblablement un intérêt de santé publique (ISP). Quantitativement, l'impact d'une telle facilitation, apparaît faible. Au total, l'ISP est faible.

Le service médical rendu par UBIT est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

UBIT 100 mg, granulés pour solution buvable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres tests respiratoires à l'urée marquée au ^{13}C disponibles.

4.3. Place dans la stratégie diagnostique

La Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED 2003) recommande la recherche et la mise en œuvre de l'éradication d'*Helicobacter pylori* dans les situations suivantes :

- Maladie ulcéreuse gastro-duodénale,
- Lymphome gastrique de bas grade du MALT,
- Ulcère sous traitement par AINS.

Elle recommande également la recherche d'*Helicobacter pylori* chez les apparentés du premier degré de patients atteints de cancers gastriques.

Dans un communiqué de presse en janvier 2003, le Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter pylori* (GEFH) a aussi recommandé la recherche systématique d'*Helicobacter Pylori* chez les patients ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer et chez ceux ayant des lésions préneoplasiques (gastrite atrophique).

Diagnostic :

Différentes méthodes diagnostiques existent :

- L'examen anatomopathologique des biopsies,
- Le test respiratoire à l'urée marquée,
- La détection des anticorps sériques,
- La détection des antigènes dans les selles, dont la place n'est pas encore codifiée.

Pour le diagnostic d'infection à *Helicobacter pylori*, les experts recommandent de privilégier l'examen anatomopathologique qui permet d'étudier les conséquences histologiques de l'infection, et de limiter l'utilisation de tests respiratoires aux cas où la réalisation de biopsies est contre-indiquée.

Contrôle de l'éradication :

Le contrôle de l'éradication repose sur les méthodes indirectes non invasives, particulièrement le test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C (SFED 2003, ANAES 1995). L'éradication ne peut être jugée qu'après un délai d'au moins 4 semaines après la fin du traitement.

4.4. Population cible

Il y aurait en France, chaque année, 60 000 à 80 000 nouveaux cas d'ulcères duodénaux et 15 000 à 20 000 nouveaux cas d'ulcères gastriques (Révision 1999 de la Conférence de Consensus de 1995).

90% des patients avec ulcère duodénal et 70% des patients avec ulcère gastrique seraient infectés par *Helicobacter Pylori*. Au total 64 500 à 86 000 nouveaux patients chaque année seraient susceptibles de subir un test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}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.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté à l'indication et à la posologie de l'A.M.M..

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.