

AVIS DE LA COMMISSION

13 octobre 2004

**INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion
(Boîtes de 1 et 10 flacons)**

Laboratoire ASTRA ZENECA

ésoméprazole

Liste II

Date de l'AMM : 17 mai 2004

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

Principe actif : ésoméprazole

Originalité : solution injectable d'ésoméprazole

Indication

INEXIUM est indiqué dans le reflux gastro-oesophagien chez les patients ayant une oesophagite et/ou des symptômes sévères de reflux comme alternative à la voie orale lorsque celle-ci n'est pas appropriée.

Posologie

Les patients ne pouvant pas prendre le médicament par voie orale peuvent être traités par voie parentérale, à la posologie de 20 mg à 40 mg une fois par jour.

Chez les patients ayant une oesophagite par reflux gastro-oesophagien, la dose recommandée est de 40 mg une fois par jour.

Chez les patients traités pour un reflux gastro-oesophagien symptomatique, la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Habituellement, la durée du traitement par voie IV est courte et le relais par la voie orale doit être fait dès que possible.

MEDICAMENTS COMPARABLES

Classement ATC (2004)

A : Voies digestives et métabolisme

02 : Antiacides, médicaments de l'ulcère peptique et des flatulences

B : Médicaments pour le traitement de l'ulcère peptique

C : Inhibiteurs de la pompe à protons

05 : ésoméprazole

Médicaments de comparaison

Oméprazole (MOPRAL) 40 mg, lyophilisat pour perfusion

Pantoprazole (EUPANTOL) 40 mg, poudre pour solution injectable

Pantoprazole (INIPOMP) 40 mg, poudre pour solution injectable

Evaluation concurrentielle :

Le premier en nombre de journées de traitement

Oméprazole (MOPRAL) 40 mg, lyophilisat pour perfusion

Le plus économique en coût de traitement

sans objet pour le marché hospitalier

Les derniers inscrits

Pantoprazole (EUPANTOL) 40 mg, poudre pour solution injectable

Pantoprazole (INIPOMP) 40 mg, poudre solution injectable (J.O. du 19/07/98)

ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une étude clinique de phase III, contrôlée, randomisée, a été fournie pour évaluer la tolérance de l'ésoméprazole injectable (INEXIUM). Des études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ont également été présentées.

Etude de phase III

Objectif : comparer la tolérance des 3 formes d'ésoméprazole (voie intraveineuse, perfusion, voie orale), à une posologie de 40 mg par jour chez des patients atteints d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien ; critère secondaire : taux de cicatrisation de l'oesophagite érosive après 4 semaines de traitement.

Critères d'inclusion :

Patients âgés de plus de 18 ans, atteints d'une oesophagite¹ par reflux gastro-oesophagien, tous stades confondus (A à D), confirmée par fibroscopie.

Méthodologie

Etude en groupes parallèles

Les patients ont reçu :

- soit 40 mg par jour d'ésoméprazole par voie intraveineuse (injection de 3 minutes) pendant une semaine (en double aveugle) suivie de 3 semaines d'ésoméprazole 40 mg par voie orale (en ouvert),
- soit 40 mg par jour d'ésoméprazole par perfusion de 30 minutes pendant une semaine (en double aveugle) suivie de 3 semaines d'ésoméprazole 40 mg par voie orale (en ouvert),
- soit 40 mg par jour d'ésoméprazole par voie orale pendant une semaine (double aveugle) suivie de 3 semaines d'ésoméprazole 40 mg par voie orale (en ouvert).

Critère principal de jugement

Tolérance clinique, biologique et électrocardiographique des 3 schémas thérapeutiques au cours de la 1ère semaine de traitement.

Critères secondaires

Tolérance clinique, biologique et électrocardiographique des 3 schémas thérapeutiques au cours de la 4^{ème} semaine de traitement.

Taux de cicatrisation de l'oesophagite au cours des 4 semaines de traitement et tolérance au cours des 4 semaines de traitement.

¹ classification de Los Angeles comprenant 4 stades de A à D, le stade D étant le plus sévère.

Résultats (ITT)

Caractéristiques des patients randomisés :

	Injection IV de 40 mg d'ésoméprazole	Perfusion de 40 mg d'ésoméprazole	40 mg d'ésoméprazole par voie orale
N =246	79	81	86
Age moyen	47,7	43,8	45,7
Nombre et pourcentage de patients selon le grade de l'oesophagite			
Grade A	26 (32,9%)	32 (39,5%)	27 (31,4%)
Grade B	36 (45,6%)	31 (38,3%)	37 (43%)
Grade C	16 (20,3%)	16 (19,8%)	19 (22,1%)
Grade D	1 (1,3%)	2 (2,5%)	3 (3,5%)
Arrêts prématurés de traitements	1 (1,3%)	0	3 (3,5%)

Critère principal : tolérance après la 1ère semaine de traitement

	Injection IV de 40 mg d'ésoméprazole	Perfusion de 40 mg d'ésoméprazole	40 mg d'ésoméprazole par voie orale
N =246	79	81	86
Nombre de patients ayant présenté un événement indésirable	29	28	29
Nombre de patients ayant présenté un événement indésirable grave	0	0	1
arrêt du traitement pour événements indésirables	0	0	1

Les événements indésirables les plus fréquents ont été les céphalées, les flatulences, les nausées, la diarrhée, les douleurs abdominales, la constipation.

Aucune modification biologique ni électrocardiographique n'a été observée.

Un cas d'événement indésirable grave (IDM) non relié à l'ésoméprazole et un cas d'événement indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement (diarrhée associée à des nausées), ont été observés dans le groupe de patients traités par ésoméprazole 40 mg par voie orale.

Critère secondaire :

Tolérance après la 4^{ème} semaine de traitement

	Injection IV de 40 mg d'ésoméprazole	Perfusion de 40 mg d'ésoméprazole	40mg d'ésoméprazole par voie orale
N =246	79	81	86
Nombre de patients ayant présenté un événement indésirable	32	34	38
Nombre de patients ayant présenté un événement indésirable grave	0	0	4
arrêt du traitement pour événements indésirables	0	0	3

Les 3 cas d'arrêts de traitements pour événements indésirables ne sont pas liés au traitement par ésoméprazole.

Taux de cicatrisation² de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien après 4 semaines de traitement

	Injection IV de 40 mg d'ésoméprazole	Perfusion de 40 mg d'ésoméprazole	40 mg d'ésoméprazole par voie orale
N =246	79	81	86
Nombre et pourcentage de patients avec cicatrisation de l'oesophagite par RGO après 4 semaines de traitement	63 (79,7 %)	65 (80,2 %)	71 (82,6 %)

Conclusion

La tolérance du traitement par injection intraveineuse quotidienne de 40 mg d'ésoméprazole en 3 minutes a été similaire à celle d'une perfusion quotidienne de 40 mg d'ésoméprazole en 30 minutes et à celle de 40 mg/j d'ésoméprazole par voie orale.

Par ailleurs l'efficacité et les taux de cicatrisation de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien après 4 semaines de traitement ont été similaires avec les 3 schémas thérapeutiques.

² La cicatrisation est définie par la disparition complète des érosions de la muqueuse oesophagienne objectivée par endoscopie après 4 semaines de traitement.

Autres études

Deux études pharmacodynamiques ont été présentées. Chacune a comparé l'effet de l'ésoméprazole sur la sécrétion acide gastrique à celui d'un autre inhibiteur de la pompe à protons :

- une étude pharmacodynamique, randomisée, croisée, a comparé l'ésoméprazole 40 mg IV au pantoprazole 40 mg IV en administration unique chez 25 sujets sains, avec pour objectif principal l'effet sur la sécrétion acide gastrique les 1^{er} et 5^e jours de traitement.

	Esoméprazole 40 mg IV (IC 95%)	Pantoprazole 40 mg IV (IC 95%)	p
% de temps avec un pH gastrique > 4 au cours de 24h			
1 ^{er} jour (0-24h)	34,5 % (27,8% – 41,3%)	22,2 % (15,4% – 29,0%)	P = 0,0005
5 ^{ème} jour (0-24h)	58 % (51,8% – 64,2%)	37,7 % (31,5% – 43,8%)	P < 0,0001
pH médian au cours de 24h			
1 ^{er} jour (0-24h)	3,1 (2,7 – 3,5)	2,3 (1,9 – 2,7)	P = 0,0006
5 ^{ème} jour (0-24h)	4,3 (4,0 – 4,7)	3,2 (2,9 – 3,6)	P < 0,0001

Sur un temps d'observation de 24h après l'administration, le pourcentage de temps avec un pH gastrique > 4 a été significativement supérieur sous ésoméprazole à celui obtenu sous pantoprazole, et ceci aussi bien le 1^{er} jour que le 5^{ème} jour. De même, le pH médian a été significativement supérieur sous ésoméprazole, par rapport au pantoprazole, et ceci aussi bien le 1^{er} jour que le 5^{ème} jour.

- une étude pharmacodynamique et pharmacocinétique, randomisée, croisée, a comparé l'ésoméprazole 40 mg IV à l'oméprazole 40 mg IV en administration unique chez 23 sujets sains.

Cette étude a comparé l'effet des traitements sur la sécrétion acide basale et après stimulation par la pentagastrine.

La réduction de la sécrétion acide basale et après stimulation par la pentagastrine a été significativement plus importante sous ésoméprazole 40 mg IV que sous oméprazole 40 mg IV.

Conclusion

La tolérance du traitement par injection intraveineuse quotidienne de 40 mg d'ésoméprazole en 3 minutes a été similaire à celle d'une perfusion quotidienne de 40 mg d'ésoméprazole en 30 minutes et à celle de 40 mg/j d'ésoméprazole par voie orale.

Les seules données d'efficacité disponibles comparant l'ésoméprazole IV à d'autres inhibiteurs de la pompe à protons injectables sont celles issues des deux études pharmacodynamiques. Ces études ne permettent pas de conclure sur le bénéfice clinique de l'ésoméprazole IV versus les autres inhibiteurs de la pompe à protons injectables.

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Service médical rendu

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) peut entraîner des complications : pathologies pharyngées, oesophagite, ulcère gastrique, sténose peptique, endobrachyoesophage, plus rarement hémorragie digestive et adénocarcinome. INEXIUM injectable entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

Le dosage à 40 mg de cette spécialité n'est pas adapté aux patients atteints de reflux gastro-oesophagien sans oesophagite, chez lesquels la posologie est de 20 mg/j.

Le niveau de service médical rendu de la forme 40 mg dans son indication, pour cette spécialité, est important chez les patients hospitalisés, atteints d'oesophagite sévère par RGO, chez lesquels la voie orale est impossible.

Le niveau de service médical rendu est insuffisant chez les patients atteints de reflux gastro-oesophagien sans oesophagite.

Amélioration du service médical rendu

La spécialité INEXIUM injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres inhibiteurs de la pompe à protons injectables.

Place dans la stratégie thérapeutique

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont la classe thérapeutique la plus active sur la cicatrisation des oesophagites et le soulagement symptomatique des malades présentant un reflux gastro-oesophagien.

Si l'endoscopie objective une oesophagite sévère (lésions circonférentielles et/ou complications), les IPP sont indiqués d'emblée pendant 8 semaines.

INEXIUM injectable est indiqué dans le reflux gastro-oesophagien chez les patients ayant une oesophagite.

Son utilisation n'est justifiée que dans certaines situations particulières, exclusivement en milieu hospitalier (patients dans le coma, complications d'oesophagite érosive par reflux telles que hémorragie, sténose, pathologies pharyngées), lorsque la voie orale n'est pas possible.

Il n'existe pas de différence entre les différentes formes injectables d'IPP.

Le dosage à 40 mg de cette spécialité n'est pas adapté aux patients atteints de reflux gastro-oesophagien sans oesophagite.

Le relais par la voie orale doit être envisagé dès que possible.

Une endoscopie de contrôle peut-être utile à la fin du traitement de la poussée, dans le but de vérifier l'évolution des lésions anatomiques.

Population cible

Les patients susceptibles de tirer un bénéfice particulier du traitement par INEXIUM injectable correspondent aux patients hospitalisés avec une oesophagite sévère par reflux gastro-oesophagien et/ou des symptômes sévères de RGO pour lesquels la voie orale n'est pas appropriée.

Les données disponibles pour estimer la population cible d'INEXIUM injectable sont les suivantes :

- selon la conférence de consensus de l'ANAES (1999) sur le diagnostic et le traitement du RGO de l'adulte, la prévalence de l'oesophagite par reflux dans la population générale en France serait de 2%, soit environ 1,2 million de personnes ;
- en dehors de l'endobrachyoesophage, les complications (sténose, ulcère, hémorragie) sont rares , de l'ordre de 1% à 3% des cas d'oesophagite), soit environ 12 000 à 36 000 patients (ANAES, 1999).

La commission ne dispose pas de données hospitalières sur la fréquence des formes sévères d'oesophagite par RGO ni sur le pourcentage de patients chez qui la voie orale n'est pas appropriée.

En conséquence, sous l'hypothèse que tous les patients avec une forme compliquée d'oesophagite par reflux (sténose, ulcère, hémorragie) sont hospitalisés et nécessitent le recours à une forme injectable, la population cible de la spécialité INEXIUM injectable serait de l'ordre de 12 000 à 36 000 patients.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, uniquement dans l'indication du dosage à 40 mg, c'est-à-dire chez les patients hospitalisés atteints d'oesophagite sévère par reflux gastro-oesophagien lorsque la voie orale est impossible.