

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

08 juin 2005

INEXIUM 20 mg, comprimés gastro-résistants

Boîte de 7 comprimés (CIP 355 332-0)

Boîte de 14 comprimés (CIP 355 333-7)

Boîte de 28 comprimés (CIP 355 334-3)

Boîte de 50 comprimés (CIP 562 828-1)

Laboratoires ASTRAZENECA

ésoméprazole

Liste II

Date de l'AMM: 12/09/2000 ; Extension d'indication : 08/12/2004

Motif de la demande :

Modification des conditions d'inscription : extension d'indication dans le traitement des « *patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi :*

- *cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS*
- *prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque. »*

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ésoméprazole

1.2. Originalité

Isomère S de l'Oméprazole

1.3. Indications

- Reflux gastro-oesophagien :
 - Traitement de l'œsophagite érosive par reflux
 - Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-oesophagien.
 - Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien.
- En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de *Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori*.
- **Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi :**
 - **Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS.**
 - **Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque.**

1.4. Posologie

Les comprimés doivent être avalés entiers avec une boisson. Ils ne doivent pas être mâchés ni croqués.

Chez les patients ayant des difficultés pour avaler, les comprimés peuvent aussi être dispersés dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage entérique peut être dissous. Remuer jusqu'à délitement des comprimés et boire la solution avec les granules immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Les granules ne doivent pas être mâchés ni croqués.

Pour les patients ne pouvant pas avaler, les comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau non gazeuse et administrés par sonde gastrique.

Il est important de s'assurer préalablement et minutieusement que la sonde et la seringue choisies sont appropriées.

Pour la préparation et l'administration par sonde gastrique, se reporter à la rubrique 6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination.

Reflux gastro-oesophagien :

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.

- Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien
20 mg une fois par jour.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien
20 mg une fois par jour chez les patients sans oesophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, INEXIUM 20 mg une fois par jour administré à la demande, en fonction des besoins, permet d'assurer le contrôle des récurrences symptomatiques.

En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de *Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* : 20 mg d'INEXIUM associé à amoxicilline 1g et à clarithromycine 500 mg, le tout deux fois par jour pendant 7 jours.

Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi :

- Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS. La dose habituelle est de 20 mg une fois par jour. La durée de traitement est de 4 à 8 semaines.
- Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque
20 mg une fois par jour.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

AVIS DE LA COMMISSION du 20 décembre 2001

Dossier d'inscription de l'esoméprazole (INEXIUM) 20mg et 40 mg, comprimés gastro-résistants dans les indications :

- *Reflux gastro-oesophagien :*
 - *Traitement de l'oesophagite érosive par reflux*
 - *Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien.*
 - *Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien.*
- *En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de Helicobacter pylori pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par Helicobacter pylori et prévention de la récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par Helicobacter pylori.*

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

La Commission souligne que INEXIUM 20 et 40 mg apportent une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) versus MOPRAL 10 et 20 mg en termes de rapidité d'installation des effets maximaux.

AVIS DE LA COMMISSION du 18 décembre 2002

Examen de données fournies par la firme concernant l'indication « *traitement de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien et traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien* »

La Commission prend acte de ces nouvelles données qui ne modifient pas le niveau d'ASMR.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. 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 : Esoméprazole

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique : autres IPP ayant les mêmes indications

3.2.1 Médicaments de comparaison

- **Cicatrisation**

- lanzaprazole (LANZOR) 30 mg, microgranules en gélules
- (OGAST) 30 mg, microgranules en gélules
- oméprazole (MOPRAL) 20 mg, microgranules en gélules et leur génériques
- (ZOLTUM) 20 mg, microgranules en gélules et leur génériques

- **Prévention**

- lanzaprazole (LANZOR) 15 mg, microgranules en gélules
- (OGAST) 15 mg, microgranules en gélules
- oméprazole (MOPRAL) 20 mg, microgranules en gélules et leur génériques
- (ZOLTUM) 20 mg, microgranules en gélules et leur génériques
- pantoprazole (EUPANTOL) 20 mg, comprimés
- (INIPOMP) 20 mg, comprimés

3.2.2 Evaluation concurrentielle

- **Cicatrisation**

- Le premier en nombre de journées de traitement
- MOPRAL (oméprazole) 20 mg, microgranules en gélules
- Le plus économique en coût de traitement :
- Génériques de l'oméprazole
- Le dernier inscrit
- OMEPRazole ZYDUS et OMEPRazole BOUCHARA RECORDATI
- [JO du 05/10/2004]

- **Prévention**

- Le premier en nombre de journées de traitement
- oméprazole (MOPRAL) 20 mg, microgranules en gélules
- Le plus économique en coût de traitement
- Pantoprazole (EUPANTHOL/INIPOMP) 20mg, comprimés gastro-résistants
- Le dernier inscrit
- OMEPRazole ZYDUS et OMEPRazole BOUCHARA RECORDATI
- [JO du 05/10/2004]

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Le misoprostol (CYTOTEC 200 µg) est indiqué en association aux AINS dans le traitement et la prévention de l'ulcère gastroduodénal.

4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Quatre études ayant estimé l'efficacité de l'esoméprazole ont été déposées :

4.1 Efficacité

4.1.1 Cicatrisation

Deux études de méthodologie similaire ont été fournies (SH-NEN-0005 et SH-NEN-0006)

Objectif : Comparer l'efficacité de l'esoméprazole 40 mg/j et 20 mg/j à celle de ranitidine 150 mg 2 fois/j, administrés pour cicatrifier des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS, chez des patients pour lesquels un traitement AINS devait être poursuivi.

Méthodologie :

Etudes randomisées, en double aveugle, groupes parallèles, pendant une période de 8 semaines.

- Critères d'inclusion :

- patients ayant un ulcère¹ gastrique diagnostiqué par endoscopie, survenu sous traitement par AINS (non sélectifs, coxibs, aspirine ≥80mg/j) au moins 2 mois avant l'inclusion,
- avec nécessité de poursuivre un traitement AINS pendant toute la durée de l'étude,
- avec un test à l'uréase de recherche d'une infection par *Helicobacter pylori* négatif à l'inclusion.

- Critère principal de jugement : cicatrisation de l'ulcère gastrique à 8 semaines (contrôle endoscopique).

Résultats : 846 patients ont été randomisés dans les 2 études.

L'analyse a porté sur 809 patients.

Cicatrisation des ulcères gastriques à 8 semaines (ITT)

	Etude SH-NEN-0005			Etude SH-NEN-0006		
Taux observés de cicatrisation	ésoméprazole 40 mg/j	ésoméprazole 20 mg/j	ranitidine 150 mg 2 fois/j	ésoméprazole 40 mg/j	ésoméprazole 20 mg/j	ranitidine 150 mg 2 fois/j
N	129	138	132	133	138	139
n/N (%)	91,5	88,4	74,2	85,7	84,8	76,3
95% (IC)	86,7-96,3	83,1-93,7	66,8-81,7	79,8-91,7	78,8-90,8	69,2 –83,3
P (versus ranitidine)	< 0,001	0,003		0,047	0,073	

1 L'ulcère gastrique a été défini par une perte de substance d'un diamètre supérieur ou égal à 5 mm.

Le taux de cicatrisation obtenu avec 20mg par jour d'ésoméprazole a été significativement supérieur à celui obtenu dans le groupe ranitidine 150 mg 2 fois par jour dans une seule des 2 études.

NB : La ranitidine n'a pas l'indication «cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS ». Il existe d'autres alternatives ayant l'AMM notamment l'oméprazole et le lansoprazole.

4.1.2 Prévention

Deux études de méthodologie similaire ont été fournies (SH-NEN-0013 et SH-NEN-0014)

Objectif : Comparer l'efficacité de 40 mg/j et 20 mg/j d'ésoméprazole à celle du placebo dans la prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS.

Méthodologie : la méthodologie a été identique dans les 2 études.

Etudes randomisées, en double aveugle, groupes parallèles, pendant une période de 6 mois.

- Critères d'inclusion :

- patients sans ulcère (déterminé par endoscopie) mais présentant des risques liés à la prise d'AINS (ulcère gastrique ou duodénal documenté dans les 5 ans et/ou âge > 60 ans)
- Maladie chronique nécessitant la prise quotidienne d'AINS (non sélectifs, coxibs, aspirine ≥ 325mg/j) au moins 4 semaines
- avec nécessité de poursuivre un traitement AINS pendant toute la durée de l'étude,
- avec un test à l'uréase de recherche d'une infection par *Helicobacter pylori* négatif à l'inclusion.

- Critère principal de jugement :

Présence ou absence d'ulcère gastrique ou duodénal au cours des 6 mois de l'étude.

Résultats : 1429 patients ont été randomisés dans les 2 études.

L'analyse a porté sur 1378 patients.

Proportion cumulée de patients sans ulcère gastrique ou duodénal à 6 mois (population ITT)

	Etude SH-NEN-0013			Etude SH-NEN-0014		
	ésoméprazole 40 mg/j	ésoméprazole 20 mg/j	Placebo	ésoméprazole 40 mg/j	ésoméprazole 20 mg/j	Placebo
N	196	192	185	271	267	267
n/N (%)	95,6	94,8	87,7	95,3	94,7	79,6
95% (IC)	92,6-98,6	91,5-98,1	82,6-92,8	92,5-98,0	91,8-97,6	74,3-84,9
P (versus placebo)	0,0074	0,0180		<0,0001	<0,0001	

Dans les deux études, les résultats montrent que le nombre de malades sans ulcère est significativement plus élevé à 6 mois dans les groupes esoméprazole (20mg et 40mg) que dans le groupe placebo. En terme d'efficacité, la dose de 40mg/j d'esoméprazole ne donne pas de meilleurs résultats que 20mg/j.

4.2 Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>1/100, <1/10) ont été : céphalées, douleurs abdominales, diarrhée, flatulence, nausées / vomissements, constipation. Aucun n'a été dose-dépendant.

4.3 Conclusion

Etudes de cicatrisation :

Dans une des 2 études menées versus ranitidine, l'esoméprazole s'est montré plus efficace sur le nombre d'ulcères cicatrisés. Ce comparateur est discutable puisqu'il n'est pas indiqué dans la cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS pour les patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi.

Etudes de prévention :

Les deux études ont montré une efficacité de l'esoméprazole 20 mg et 40 mg sur la prévention des ulcères gastro-duodénaux chez les patients à risque (âge > 60 ans et antécédent d'ulcère récent). La dose de 40 mg/j n'a pas été plus efficace que celle de 20 mg/j.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

Les complications gastro-duodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS) peuvent engager le pronostic vital.

L'esoméprazole (INEXIUM) 20 mg est un traitement préventif et curatif des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

En l'état des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité dans ces nouvelles indications est considéré comme important.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Cette spécialité n'a pas d'intérêt en termes de santé publique compte tenu de l'existence d'alternatives couvrant le besoin thérapeutique.

Le niveau de service médical rendu par esoméprazole (INEXIUM) 20 mg est important.

5.2. Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole et lansoprazole dans les indications cicatrisation et prévention et pantoprazole dans l'indication prévention).

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de première intention de l'ulcère gastrique consiste aujourd'hui en l'administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Trois représentants de cette classe (oméprazole, lansoprazole, esoméprazole) sont indiqués dans la cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS.

La prévention des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable. La prise en compte des facteurs de risque repose sur :

- l'âge (>65 ans)
- les antécédents d'ulcère gastroduodéal
- une réflexion quant à la pertinence de la prescription d'AINS compte-tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques,
- l'existence d'une situation à risque d'accidents digestifs liés à la prise d'AINS.

Dans ces indications, l'esoméprazole est le 4^{ème} IPP ayant fait la preuve de son efficacité.

5.4. Population cible

Dans l'indication « cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS », la population cible ne peut être déterminée de façon précise. Cependant une estimation peut être faite à partir des hypothèses suivantes (cf Avis LANZOR 30 mg):

- les patients ayant une pathologie ostéo-articulaire et traités par AINS pendant 30 jours ou plus, correspondent globalement aux patients pour lesquels la poursuite des anti-inflammatoires est considérée comme indispensable
- le nombre de patients ayant une pathologie ostéo-articulaire et traités par AINS pendant 30 jours ou plus est estimé à 3,362 millions (Données 2000)
- 2% à 4% des patients traités par AINS ont des lésions gastroduodénales induites par ce type de traitement.

Sur ces bases, la population cible correspondant à l'extension d'indication thérapeutique de INEXIUM 20 mg serait de l'ordre de 67 200 à 134 500 patients.

Dans l'indication « prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS », la population cible est représentée par les patients ayant au moins un facteur de risque (cf paragraphe 4.3) pour lesquels un traitement par AINS est indispensable. Les données épidémiologiques disponibles ne permettent actuellement pas d'estimer la population cible de cette indication.

5.5. 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.

5.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescriptions.

5.5.2 Taux de remboursement : 65 %