

AVIS DE LA COMMISSION

7 juillet 2004

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission a réexaminé les spécialités :

KEAL 1g suspension buvable en sachet de 5 mL Boîte de 30
Code CIP : 3339756

KEAL 1g comprimé sécable Boîte de 30
Code CIP : 3288450

KEAL 2g suspension buvable en sachet de 10 mL Boîte de 15
Code CIP : 3339762

Laboratoires EG LABO

sucralfate

Conditions actuelles de prise en charge : 35% sécurité sociale - collectivités

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu par les spécialités

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sucralfate

1.2. Indications remboursables

Spécialités à base de sucralfate 1 g :

- ulcère gastrique ou duodénal évolutif
- traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible

Spécialité à base de sucralfate 2 g :

- traitement de l'ulcère duodénal évolutif
- traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible

2. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Un dossier a été déposé pour la seule spécialité KEAL 2g.

2.1. Efficacité

2.1.1 Contenu du dossier KEAL

Cinq études sont présentées, sous forme de résumé tabulé :

- 1 étude dans le traitement de l'ulcère gastrique (UG) ou duodénal (UD)
- 1 étude dans le traitement d'entretien de l'UD versus placebo
- 1 étude dans la prévention d'un ulcère secondaire à la prise d'AINS (hors des indications de l'AMM)
- 2 études dans la prévention de l'ulcère de stress versus ranitidine (hors des indications de l'AMM)

Etude dans le traitement de l'UGD : étude de phase IV [Schütze K. Hepatogastroenterologie 1995 ; 42 : 240-245].

Etude randomisée en double aveugle et groupes parallèles, ne comprenant pas de groupe placebo, comparant l'efficacité de 2 présentations de sucralfate (sachet granulé versus comprimé effervescent) administrés 2 fois 2 grammes par jour sur la cicatrisation endoscopique de l'ulcère gastrique ou duodénal après 4, 8 ou 12 semaines de traitement en fonction de la cicatrisation.

Cinquante patients (40UD et 10UG) ont été inclus.

Après 4 semaines de traitement, 94,7% des patients inclus dans le groupe ayant reçu la forme granulé ont obtenu une cicatrisation de l'ulcère versus 71,4% dans le groupe comprimé.

Les données de tolérance ne sont pas rapportées.

Etude dans la prévention des récurrences d'ulcère duodénal :

Etude randomisée en double aveugle de phase IV comparant le sucralfate 2 g/j au placebo dans la prévention des récurrences des ulcères duodénaux

[Haq S. Bangladesh Med.Res. Counc. Bull. 1994 ; 20 : 52-59] (étude réalisée en 1984-1986)

Après traitement de 8 semaines par sucralfate d'une poussée d'UD, 45 patients « guéris » à l'endoscopie ont été randomisés pour le traitement d'entretien par sucralfate ou placebo. A 6 mois, une récurrence d'ulcère a été observée pour 6 patients sur 22 du groupe sucralfate versus 17 sur 23 dans le groupe placebo.

En termes de tolérance, 2 patients ont présenté des effets indésirables dans le groupe sucralfate (constipation et malaises) et aucun dans le groupe placebo.

Etude dans la prévention des ulcères lors d'un traitement par AINS :

[Miglioli M. Am. J. Gastroenterol. 1996;91:2367-2371]

Etude de phase IV évaluant à court terme l'efficacité du sucralfate versus placebo dans la prévention des lésions gastroduodénales chez des patients traités par des AINS.

Cette étude a été réalisée dans une indication hors AMM et ne peut donc être prise en compte.

Etudes dans la prévention des ulcères de stress chez des patients en unités de soins intensifs (USI):

Deux études sont présentées versus ranitidine.

Ces études ont été réalisées dans une indication hors AMM et ne peuvent donc être prises en compte.

- étude dans la prévention de l'ulcère de stress comparant le sucralfate 1g 6 fois par jour versus ranitidine 25mg/ h pendant 2 heures 3 fois par jour (150mg au total/j). L'étude a été réalisée chez 80 patients en USI sous ventilation mécanique avec intubation endotrachéale.
- étude comparant un traitement par sucralfate, antiacide et ranitidine chez 242 patients en USI sur l'incidence des ulcères de stress et des pneumopathies nosocomiales.

2.1.2 Analyse de la littérature

- Dans les indications de l'AMM , l'efficacité du sucralfate versus placebo est établie. Cependant, dans l'ulcère duodénal, le sucralfate n'a pas fait la preuve de son efficacité sur la prévention des récurrences hémorragiques contrairement à la ranitidine et aux inhibiteurs de la pompe à protons. Le niveau de preuve d'efficacité de ces derniers est supérieur.

- Utilisations hors des indications de l'AMM :

D'après les données de la littérature, le sucralfate a été évalué ou est utilisé dans :

- la prophylaxie des ulcères de stress et des pneumopathies nosocomiales chez des patients ventilés en unités de soins intensifs : les données de la littérature sont discordantes et l'efficacité du sucralfate reste potentielle et les données insuffisantes pour évaluer l'impact du sucralfate chez ces patients.

- la prévention des ulcères induits par les AINS : le misoprostol et les IPP sont seuls indiqués dans cette situation. Les essais misoprostol versus sucralfate retrouvés montrent une supériorité du misoprostol sur la réduction de l'incidence des ulcères.¹

- le traitement des mucites radio ou chimioinduites, notamment les mucites digestives hautes (oropharyngées et/ou oeso-gastriques). Le sucralfate, suspension buvable en sachet, semble en pratique largement utilisé sous forme de bain de bouche dans cette indication. Sa tolérance en utilisation locale est bonne. Bien que des préparations standardisées hospitalières existent (sérum physiologique bicarbonaté et antifongique par exemple) peu d'alternatives sont disponibles. L'utilisation du sucralfate est mentionnée dans les recommandations de l'ANAES sur la prise en charge des patients nécessitant des soins palliatifs (2002). Les résultats des essais retrouvés dans la littérature sont cependant discordants sur l'effet du traitement. L'efficacité n'est pas validée.

2.2. Effets indésirables

Les effets indésirables du sucralfate sont peu nombreux à l'exception d'une constipation qui est fréquemment rapportée (environ 2% des patients).

Le sucralfate a une action locale et est peu absorbé par la muqueuse gastrointestinale ; le passage systémique du produit est donc faible. Cependant le passage d'aluminium dans la circulation générale constitue un risque d'effets indésirables à prendre en considération. Certains cas de passage systémique (chez des sujets insuffisants rénaux) ont déjà été décrits.

Des cas de bézoards ont également été décrits.

2.3. Conclusion

L'efficacité du sucralfate dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux et le traitement d'entretien en vue de la prévention des récurrences des ulcères duodénaux a été démontrée versus placebo avant le développement des connaissances sur la physiopathologie de la maladie ulcéreuse et la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques adaptées.

Deux essais réalisés dans les indications de l'AMM sont présentés. Ces essais sont de faible niveau de preuve et comportent des insuffisances méthodologiques.

Les spécialités actuellement recommandées (antiH2 ou IPP) ont un niveau de preuve d'efficacité supérieur et ont des modalités de traitement simplifiées.

¹ Dig Dis. 1995 Jan;13 Suppl 1:48-61 et Ann Intern Med. 1991 Aug 1;115(3):195-200.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'ulcère gastroduodénal (UGD) est une maladie chronique caractérisée par une évolution par poussées récidivantes douloureuses. Les symptômes associent habituellement crampes ou brûlures épigastriques, un état dyspeptique et des douleurs abdominales. Les complications, hémorragies digestives, perforations ou risque de cancérisation pour l'ulcère gastrique, sont graves et peuvent engager le pronostic vital, même si la morbidité de la pathologie a diminué depuis la mise en évidence de la responsabilité d'*Helicobacter pylori* et l'éradication de la bactérie.

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

L'efficacité du sucralfate, dans le traitement des ulcères gastroduodénaux et la prévention des récives des ulcères duodénaux, a été établie versus placebo.

Les effets indésirables liés au traitement sont peu fréquents et généralement sans caractère habituel de gravité.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Les alternatives thérapeutiques (IPP et antiH2) ont, dans ces indications, un niveau de preuve supérieur et sont recommandées en première intention.

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique²

Le sucralfate est un polysaccharide de sulfate et d'aluminium exerçant une action topique protectrice sur la zone ulcérée gastroduodénale. Il n'a pas d'effet antiscrétoire ni antiacide.

Le traitement des ulcères gastroduodénaux a été fortement modifié depuis la mise en évidence du rôle d'*Helicobacter pylori* et l'avènement des traitements antiscrétoires notamment des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

En présence d'*Helicobacter pylori* (prévalence de 70% dans l'ulcère gastrique à 80-95% dans l'ulcère duodénal), le traitement de référence associe une double antibiothérapie et un traitement antiscrétoire.

En l'absence d'*Helicobacter pylori* (5 à 10% des cas dans l'ulcère duodénal), il est recommandé d'utiliser les IPP ou les antiH2 en monothérapie, au long cours si nécessaire.

Compte tenu de la fréquence des infections par *Helicobacter pylori* et des traitements de référence actuels, la place du sucralfate dans la stratégie thérapeutique est limitée.

² Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP) Afssaps, Juillet 1999. Les antiulcéreux: indications chez l'adulte.

3.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de l'existence d'alternatives de service médical rendu supérieur et de la place devenue limitée du sucralfate dans la stratégie thérapeutique, les spécialités contenant ce principe actif ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.5. Recommandations de la commission de la transparence

Le niveau de service médical rendu par les spécialités **KEAL 1g suspension buvable en sachet, KEAL 1g comprimé sécable, KEAL 2g suspension buvable en sachet de 10 mL** est faible dans chacune de ses indications.

Remarques de la Commission de la Transparence :

- La Commission constate qu'il existe un usage du sucralfate en suspension buvable dans le traitement des mucites radio ou chimioinduites, en cancérologie et en soins palliatifs. Malgré l'absence d'AMM dans cette indication et de données démonstratives d'efficacité, et en raison du petit nombre d'alternatives dans une pathologie douloureuse qui altère la qualité de vie de patients souvent en fin de vie la Commission souhaite qu'une attention particulière soit portée à cet usage par l'autorité de santé.
- L'analyse des données de prescription [panel DOREMA] montre que le sucralfate n'est, en ville, que très peu prescrit dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal (traitement ou prévention) mais majoritairement dans des indications hors des indications de l'AMM de type reflux gastro-oesophagien, gastrite, dyspepsie.
- Automédication : un avis médical est indispensable dans les indications de l'AMM. Ces spécialités, dans leurs indications actuelles ne peuvent donc relever d'une automédication.