



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2007

INEXIUM 20 mg comprimé gastro-résistant

CIP 3553320 : plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 7 comprimé(s)

CIP 3553337 : plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 14 comprimé(s)

CIP 3553343 : plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 28 comprimé(s)

CIP 5628281 : plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 50 comprimé(s)

INEXIUM 40 mg comprimé gastro-résistant

CIP 3553389 : plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 14 comprimé(s)

CIP 3553395 : plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 28 comprimé(s)

CIP 5628298 : plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 50 comprimé(s)

Laboratoires ASTRAZENECA

Liste II

Date des AMM :

INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant : 12/09/2000

INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant : 12/09/2000

Date du dernier rectificatif d'AMM : 18/10/2006 (extension d'indication)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'indication « Traitement du syndrome de Zollinger Ellison ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Esoméprazole

1.2. Indications thérapeutiques

Rappel des 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*.
- 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.

Extension d'indication

- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

1.3. Posologie

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison :

La dose initiale recommandée est de 40 mg deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'ésoméprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

- 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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autres IPP ayant les mêmes indications

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Anti H2

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Six études ont été déposées par le laboratoire.

Les études pharmacologiques, pharmacocinétiques ou cliniques mais réalisées en dehors des indications de l'AMM ne peuvent être prises en compte par la Commission.

Seule l'étude d'efficacité réalisée dans l'indication revendiquée a été retenue.

3.1. Efficacité

Les données d'efficacité reposent sur une étude de phase III non contrôlée réalisée chez 21 patients adultes atteints d'une hypersécrétion gastrique acide incluant un syndrome de Zollinger-Ellison (19 patients) ou une hypersécrétion acide gastrique idiopathique (2 patients).

Critère principal : Proportion de patients avec contrôle de leur sécrétion acide gastrique après 12 mois de traitement.

Le contrôle de la sécrétion acide gastrique était défini par une mesure du débit acide basal inférieur à 10 mmol/h (10 mEq/h) ou inférieur à 5 mmol/h (5 mEq/h) chez les patients ayant eu une chirurgie préalable de réduction de la sécrétion acide.

La posologie initiale a été de 40 mg d'esoméprazole deux fois par jour. Le protocole prévoyait une augmentation de la posologie à 80 mg deux fois par jour, puis à 120 mg deux fois par jour en cas de contrôle acide insuffisant.

Résultats :

Tableau : Contrôle de la sécrétion acide gastrique à 12 mois.

	<i>Population ITT</i>		<i>Population PP</i>	
	n (nombre de patients contrôlés)	N	n (nombre de patients contrôlés)	N
Eso 40 mg x 2	14	16	13	14
Eso 80 mg x 2	4	4	4	4
Eso 80 mg x 3	1	1	1	1
Total	19	21	18	19

Dix neuf patients sur vingt et un (population ITT) ont eu une sécrétion acide contrôlée à 12 mois. L'analyse en PP confirme les résultats observés sur la population ITT.

Un contrôle endoscopique à 12 mois a été effectué. Aucun patient n'avait d'œsophagite érosive ou d'ulcère gastrique ou duodéal.

3.2. Tolérance

Données de l'étude clinique

Aux posologies de 80mg/j à 240mg/j utilisées au cours de l'étude, 18 patients (86%) ont rapporté des événements indésirables dont aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : diarrhée (6 patients), nausées et toux (5 patients) et céphalée (4 patients).

Données du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents (fréquence > 1/100, < 1/10) sont : céphalée, douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulence, nausées /vomissements. Aucun des effets n'a été dose-dépendant.

3.3. Conclusion

Les résultats de l'étude montrent que 19/21 patients (population ITT) ont eu une sécrétion acide contrôlée à 12 mois.

Cependant, il convient d'interpréter ces résultats avec prudence compte tenu des limites méthodologiques de l'étude (étude non contrôlée, petit effectif).

Les effets indésirables observés au cours de l'étude correspondent à ceux mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit pour les autres indications.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie de Zollinger Ellison se caractérise par une hypersécrétion de gastrine entraînant la survenue d'ulcères gastro-duodénaux et/ou d'œsophagites récidivants. Les ulcères gastro-duodénaux peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences du syndrome de Zollinger Ellison.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.

Il s'agit d'un traitement de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques .

Intérêt de santé publique :

Bien que le syndrome de Zollinger Ellison soit une maladie grave, son fardeau en termes de santé publique est faible en raison de sa rareté.

Il n'existe pas de besoin de santé publique identifié dans l'indication visée.

Il existe d'autres médicaments inhibiteurs de la pompe à protons auxquels INEXIUM n'a pas été comparé directement.

INEXIUM n'a pas démontré d'effet sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie. L'effet de INEXIUM est uniquement symptomatique et semble non différent de celui des autres IPP. La transposabilité des données expérimentales à la vie réelle est acceptable.

Il n'y a pas lieu de penser que INEXIUM pourrait couvrir davantage le besoin thérapeutique du syndrome de Zollinger Ellison que les médicaments actuellement disponibles et apporter un bénéfice en termes de morbi-mortalité.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

INEXIUM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres IPP dans l'indication « traitement du syndrome de Zollinger Ellison ».

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il s'agit d'une maladie rare et grave, soit du fait des complications de la maladie ulcéreuse, soit du fait d'une maladie tumorale et de l'existence de métastases.

Des oesophagites et ulcères gastro-duodénaux récidivants caractérisent ce syndrome. La majorité des ulcères sont duodénaux et peuvent survenir brutalement. Ainsi, le diagnostic de syndrome de Zollinger Ellison implique de façon constante l'instauration d'une thérapeutique médicamenteuse par IPP en raison de la potentialité de complications soudaines. Les IPP constituent le traitement de choix de cette affection grave. Les posologies peuvent être augmentées jusqu'à la dose efficace permettant la guérison des ulcères.

Le traitement au long cours est justifié chez les malades ayant présenté des complications ou ayant des récurrences et chez les malades présentant un terrain à risque. Une endoscopie et, le cas échéant, une mesure du débit acide doivent être pratiquées à l'issue du traitement de la poussée pour vérifier la guérison de l'ulcère et, en cas d'ulcère gastrique, renouveler les biopsies afin de ne pas méconnaître un cancer.

L'exérèse chirurgicale de la tumeur est le seul traitement curatif du syndrome de Zollinger Ellison mais n'est possible que lorsque la tumeur est solitaire, dans la moitié des cas environ.

4.4. Population cible

L'incidence du syndrome de Zollinger Ellison est estimée de 0.5 à 1.5 nouveaux cas par million d'habitants, soit 25 à 75 nouveaux cas par an. En France, le nombre de patients atteints d'un syndrome de Zollinger Ellison est estimé à 500.

70% à 90% seraient traités par un traitement médical c'est-à-dire 350 à 450 patients.

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 « traitement du syndrome de Zollinger-Ellison » et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement :

Le dosage à 20 mg n'est pas adapté aux posologies de cette indication.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%