



SERVICE-
Pharmaceutique

Résumé des caractéristiques du
produit et Notice

Consulter



AVIS DE LA COMMISSION

18 décembre 2002

INEXIUM 20 mg et 40 mg, comprimés gastro-résistants
(Boîtes de 7, 14 et 28 comprimés)

Laboratoires ASTRAZENECA

ésoméprazole

Liste II

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : AMM : 12 septembre 2000 – Rectificatifs : 26 décembre 2000 – 25 avril 2001 – 1 août 2001 – 17 octobre 2001 -

Examen des 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 »

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ésoméprazole

1.2. Originalité

Isomère S de l'oméprazole (MOPRAL)

1.3. Indications

ésoméprazole (INEXIUM) 20 mg

Reflux gastro-oesophagien :

- traitement de l'oesophagite érosive par reflux
- traitement d'entretien et prévention des récives 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 duodéal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récive de l'ulcère gastro-duodéal en cas d'infection par *Helicobacter pylori*.

ésoméprazole (INEXIUM) 40 mg

Reflux gastro-oesophagien : traitement de l'oesophagite par reflux.

1.4. Posologie

ésoméprazole (INEXIUM) 20 mg

Reflux gastro-oesophagien :

-Traitement de l'oesophagite 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'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.

-Traitement d'entretien et prévention des récives 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 1 g et à clarithromycine 500 mg, le tout 2 fois par jour, pendant 7 jours.

ésoméprazole (INEXIUM) 40 mg

Traitement de l'oesophagite 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'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

-Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien et des symptômes associés (pyrosis, régurgitations acides, douleurs à la déglutition), cicatrisation des oesophagites légères)

lanzaprazole (LANZOR) 15 mg, microgranules en gélules (B/30)

lanzaprazole (OGAST) 15 mg, microgranules en gélules (B/30)

oméprazole (MOPRAL) 10 mg, microgranules en gélules (B/14) (B/28)

oméprazole (MOPRAL) 20 mg, microgranules en gélules (B/7) (B/14) (B/28), seulement en cas de résistance à la posologie de 10 mg par jour

pantoprazole (INIPOMP) 20 mg, comprimés (B/28)

-Traitement d'entretien et prévention des récurrences des oesophagites par reflux gastro-oesophagien

lanzoprazole (LANZOR) 15 mg, microgranules en gélules (B/30)
lanzoprazole (OGAST) 15 mg, microgranules en gélules (B/30)
oméprazole (MOPRAL) 10 mg, microgranules en gélules (B/14) (B/28)
oméprazole (MOPRAL) 20 mg, microgranules en gélules (B/7) (B/14) (B/28)
oméprazole (ZOLTUM) 10 mg, microgranules en gélules (B/14) (B/28),
oméprazole (ZOLTUM) 20 mg, microgranules en gélules (B/7) (B/14) (B/28),
pantoprazole (INIPOMP) 20 mg, comprimés (B/28)
rabéprazole (PARIET) 10 mg, comprimés (B/14) (B/28)
rabéprazole (PARIET) 20 mg, comprimés (B/14) (B/28)

-Traitement de l'oesophagite érosive par reflux

oméprazole (MOPRAL) 20 mg, microgranules en gélules (B/7) (B/14) (B/28)
oméprazole (ZOLTUM) 20 mg, microgranules en gélules (B/7) (B/14) (B/28)
lanzoprazole (OGAST) 30 mg, microgranules en gélules (B/7) (B/14) (B/28)
lanzoprazole (LANZOR) 30 mg, microgranules en gélules (B/7) (B/14) (B/28)
pantoprazole (EUPANTOL) 40 mg, comprimés (B/7) (B/14) (B/28)
pantoprazole (INIPOMP) 40 mg, comprimés (B/7) (B/14) (B/28)
rabéprazole (PARIET) 20 mg, comprimés (B/14) (B/28)

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

oméprazole (MOPRAL) 20 mg, microgranules en gélules (B/28)

Le plus économique en coût de traitement

rabéprazole (PARIET) 10 mg, comprimés (B/28)

Les derniers inscrits

ésoméprazole (INEXIUM) 20 mg, comprimés et ésoméprazole (INEXIUM) 40 mg, comprimés (B/28) (JO du 20/03/2002) (seulement pour les indications dans le reflux gastro-oesophagien et symptômes associés, le traitement d'entretien et prévention des récurrences des oesophagites par reflux gastro-oesophagien).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments utilisés en pathologie digestive haute, ayant les mêmes indications, notamment les anti-histaminiques H 2.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

1 ère étude (Castell et al.,2002) : étude randomisée de 8 semaines, en double aveugle, comparant l'ésoméprazole 40 mg/j au lanzoprazole 30 mg/j, chez des patients avec une oesophagite érosive.

	ésoméprazole 40 mg/j	lanzoprazole 30 mg/j	
N	2624	2617	
<u>critère de jugement</u> :			
% de patients avec cicatrisation* des lésions d'oesophagite érosive à 8 semaines	92,6 %	88,8 %	S
<u>Critère secondaire</u> :			
% de patients avec cicatrisation* des lésions d'oesophagite érosive à 4 semaines	79,4 %	75,1 %	S
<u>Effets indésirables (%)</u> :	31,7 %	30,9 %	
céphalée	5,8 %	4,5 %	
diarrhée	4,2 %	4,7 %	

* la cicatrisation était définie par la disparition complète des érosions de la muqueuse oesophagienne objectivée par endoscopie.

2 ème étude (Howden et al.,2002) : étude randomisée de 8 semaines, en double aveugle, comparant l'ésoméprazole 40 mg/j au lanzoprazole 30 mg/j, chez des patients avec une oesophagite érosive

	ésoméprazole 40 mg/j	lanzoprazole 30 mg/j	
N	141	143	
<u>critère de jugement</u> :			
% de patients avec cicatrisation* des lésions d'oesophagite érosive à 8 semaines*	89,1 %	91,4 %	
<u>Critère secondaire</u> :			
% de patients avec cicatrisation* des lésions d'oesophagite érosive à 4 semaines	78,3 %	77 %	
<u>Effets indésirables (%)</u> :	52,5 %	46,2 %	
céphalée	5%	2 %	
diarrhée	5%	5%	

* la cicatrisation était définie par la disparition complète des érosions de la muqueuse oesophagienne objectivée par endoscopie.

3 ème étude (Lauritsen et al.,2002) : étude randomisée de 6 mois, en double aveugle, comparant ésoméprazole 20 mg/j au lanzoprazole 15 mg/j sur l'efficacité de la prévention des récives de l'oesophagite érosive, chez des patients ayant une oesophagite érosive cicatrisée (objectivée par endoscopie).

	ésoméprazole 20 mg	lanzoprazole 15 mg	
N	619	617	
<u>critère de jugement :</u> % de patients sans rechute à 6 mois*	83 %	74 %	S
<u>Effets indésirables (%) :</u>			
céphalée	4,2 %	3,6 %	
diarrhée	5,7 %	6,8 %	

*Définition de la rechute : récive endoscopique érosive et/ou sortie d'étude pour récive symptomatique.

4 ème étude (Edwards et al.,2001) : méta-analyse « systematic review of protons pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis »

Une méta-analyse a comparé l'efficacité des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans le traitement de l'oesophagite érosive.

Elle a inclus tous les essais cliniques randomisés comparant l'oméprazole 20 mg à un autre IPP, utilisé aux doses recommandées en France dans le traitement de l'oesophagite érosive (lanzoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg, rabéprazole 20 mg, ésoméprazole 40 mg).

18 études ont été identifiées, dont 3 comparant ésoméprazole 40 mg et oméprazole 20 mg. Il n'a pas été trouvé de différence d'efficacité entre l'oméprazole 20 mg et les autres IPP.

	risque relatif (RR) : taux de cicatrisation des lésions d'oesophagite sous ésoméprazole 40 mg versus oméprazole 20 mg
à 4 semaines	RR : 1,14 (IC 95 % : 1,10-1,18)
à 8 semaines	RR : 1,08 (IC 95 % : 1,05-1,10)

3.2. Conclusion

1 ère étude :

à 4 et 8 semaines, l'efficacité de l'ésoméprazole 40 mg/j est supérieure à lanzoprazole 30 mg/j dans le traitement de l'oesophagite érosive.

La tolérance est similaire.

2 ème étude :

à 4 et 8 semaines, l'efficacité de l'ésoméprazole 40 mg/j et de lanzoprazole 30 mg/j est similaire.

La tolérance est similaire.

3 ème étude :

6 mois après cicatrisation d'une oesophagite érosive, le pourcentage de patients sans rechute est supérieur dans le groupe ésoméprazole 20 mg par rapport au groupe lanzoprazole 15 mg.

La tolérance est similaire.

4 ème étude :

à 4 et 8 semaines, les taux de cicatrisation observés sous ésoméprazole 40 mg étaient supérieurs à ceux observés sous oméprazole 20 mg.

Au total :

Il existe une différence dans la cicatrisation des oesophagites en faveur de l'ésoméprazole 40 mg par rapport à l'oméprazole 20 mg et le lanzoprazole 30 mg ainsi que dans la prévention de la récurrence après cicatrisation entre ésoméprazole 20 mg et lanzoprazole 15 mg.

Ces différences sont faibles en pourcentage et n'ont pas de signification clinique.

3.3 Rappel de la conclusion de la Commission du 13 décembre 2000

Les résultats ne permettent pas de conclure à une efficacité supérieure d'ésoméprazole versus oméprazole dans la mesure où la supériorité n'a pas été démontrée à doses équivalentes

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le reflux gastro-oesophagien et les oesophagites érosives par reflux peuvent se caractériser par une dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent :

-dans le cadre d'un traitement curatif, oesophagite érosive par reflux gastro-oesophagien et éradication de *Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodéal.

-dans le cadre d'un traitement préventif, traitement d'entretien des oesophagites par reflux et récurrence de l'ulcère gastro-duodéal.

-dans le cadre d'un traitement symptomatique, traitement du reflux gastro-oesophagien associé ou non à une oesophagite,

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

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les données présentées ne modifient pas l'ASMR.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Références Médicales (14 novembre 1998)

Thème n°21 : prescription des anti-ulcéreux

Conférence de consensus *Helicobacter pylori* (révision 1999) :

En cas d'infection par *Helicobacter pylori*, un traitement d'éradication est recommandé.

Des données conduisent à ne plus considérer comme nécessaire la poursuite systématique du traitement antisécrétoire à simple dose au delà du terme de la trithérapie. Toutefois, ce traitement reste recommandé chez les malades ayant un ulcère compliqué ou une affection sévère concomitante, chez ceux prenant un traitement par anticoagulants, AINS ou aspirine ou chez ceux qui conservent des douleurs à la fin de la trithérapie.

Conférence de consensus sur le RGO associé ou non à une oesophagite (janvier 1999)

Recommandations des experts (1999)

Recommandations de Bonnes Pratiques de l'Afssaps (juillet 1999)

RGO

Traitement initial :

Le traitement du RGO commence par des mesures hygiéno-diététiques et posturales.

En cas de traitement médicamenteux, la prescription doit s'accompagner d'une information sur ces mesures.

Des symptômes typiques et espacés sont, en l'absence de symptômes d'alarme, traités à la demande. Les anti-acides, les alginates ou leurs associations, les anti-H2 faiblement dosés, ayant l'indication RGO, peuvent être utilisés.

Des symptômes typiques rapprochés (une fois par semaine ou plus), sans symptôme d'alarme, nécessitent un traitement continu pendant environ 4 semaines.

Un IPP à demi-dose (ayant l'indication RGO), un anti-H2 (ayant l'indication RGO) peuvent être utilisés. En cas de succès, le traitement doit être arrêté.

Oesophagites : traitement

En l'absence d'oesophagite ou en cas d'oesophagite peu sévère (perte de substance muqueuse isolée ou multiple mais non circonférentielle), un traitement de 4 semaines, de préférence les IPP (demi-dose ou standard) doit être proposé.

Si l'endoscopie avait été justifiée par un échec du traitement initial, un IPP à dose standard doit être prescrit.

En cas d'amélioration des symptômes, une endoscopie n'est pas nécessaire. (accord professionnel).

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

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.

En cas de non cicatrisation, une augmentation de la posologie doit être proposée. (accord professionnel).

Oesophagites (traitement d'entretien en dehors des complications) :

En cas d'oesophagite sévère, en raison de la récurrence quasi constante des symptômes et des lésions oesophagiennes à l'arrêt des anti-ulcéreux, il faut discuter un choix alternatif entre les IPP d'entretien, aux doses minimales efficaces (à demi-dose si possible) et le traitement chirurgical du RGO (accord professionnel).

4.4 Population cible

RGO

La prévalence dans la population occidentale adulte du RGO, défini comme la présence de pyrosis, dépend du seuil de fréquence des épisodes retenu (Conférence de Consensus 1999) :

- 5 à 10% de la population aurait un épisode de RGO par jour soit 2,3 à 4,6 millions d'adultes concernés en France
- 30 à 45% de la population aurait un épisode de RGO au moins mensuel soit 13,7 à 20,6 millions d'adultes concernés en France.

Selon les données du Panel THALES (1999), 3,6 millions de patients auraient été traités en médecine générale pour un RGO.

Oesophagite par reflux

La prévalence de l'oesophagite par reflux dans la population générale serait d'environ 2% (Conférence de Consensus 1999) soit environ 1,2 million de patients en France.

Selon les données du Panel THALES (1999), 248 000 patients auraient été traités en médecine générale pour une oesophagite par reflux.

Eradication d'*Helicobacter pylori* (HP)

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

De plus, 90% des patients avec ulcère duodénal et 70% des patients avec un ulcère gastrique seraient infectés par HP soit au total 64 500 à 86 000 nouveaux patients chaque année.

Selon les données du Panel THALES (mai 2000), 24 000 patients auraient reçu en médecine générale un traitement d'éradication d'HP comportant des IPP.

4.5 Recommandations de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

4.6 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescriptions.

4.7 Taux de remboursement : 65 %