

## HELI-KIT 75 mg, poudre pour solution buvable

### Rapport public d'évaluation (juin 2006)

#### INTRODUCTION

Le 29 mai 1997, une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée au laboratoire MAYOLY SPINDLER pour la spécialité HELI-KIT 75 mg, dans l'indication « Contrôle de l'éradication de *Helicobacter pylori* » avec une restriction d'utilisation à l'adulte mentionnée en rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Le principe actif de ce Test Respiratoire à l'Urée (TRU) est l'urée marquée au  $^{13}\text{C}$ . L'uréase bactérienne produite dans l'estomac par *Helicobacter pylori* hydrolyse l'urée en ammonium et bicarbonate. Sous l'influence de l'acidité gastrique, les bicarbonates vont être transformés en majeure partie en gaz carbonique qui sera absorbé, transporté aux poumons puis expiré. L'ingestion d'urée marquée chez un patient infecté par *Helicobacter pylori* permet de mesurer cet isotope stable dans le gaz carbonique expiré. La différence de proportion  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  (traduisant l'enrichissement isotopique de l'air expiré) avant et après absorption d'urée marquée permet d'établir le seuil de positivité, au-dessus duquel on conclut à la présence de *Helicobacter pylori* (ce seuil est conventionnellement fixé à 5 pour mille). L'ingestion d'acide citrique, en ralentissant la vidange gastrique, permet l'allongement du temps d'interaction « uréase bactérienne/urée  $^{13}\text{C}$  ».

Le 2 février 2006, la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché a jugé favorablement un dossier d'extension d'indication thérapeutique à la spécialité HELI-KIT 75 mg, dans le « diagnostic *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori* » avec une restriction d'utilisation à l'adulte mentionnée en rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du RCP.

Le libellé accordé est le suivant : « Diagnostic *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori*, notamment le contrôle de l'éradication. Il convient de se référer aux recommandations officielles pour la prise en charge des infections à *Helicobacter pylori*. ».

#### 1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication et de la même forme pharmaceutique, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial d'HELI-KIT

#### 2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

De même, s'agissant d'une extension d'indication dans la même population que celle déjà concernée par le contrôle de l'éradication et dont la posologie et le mode d'administration sont identiques pour les deux indications, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial d'HELI-KIT.

### 3. DONNEES CLINIQUES

L'expertise a porté, d'une part, sur l'analyse de neuf études publiées dans la littérature caractérisant les performances intrinsèques de ce TRU marqué effectué selon des modalités identiques ou très proches de celles recommandées dans le RCP d'HELI-KIT, et d'autre part, sur la comparaison des performances d'HELI-KIT par rapport à celles des trois autres TRU13C validés mais non encore commercialisés en France (UBIT, Test INFAL et PYLOBACTELL) ainsi que vis-à-vis d'autres tests non invasifs (recherche d'antigènes solubles de *Helicobacter pylori* dans les selles, sérologie par ELISA et sérologie par Immunoblot).

#### 3.1 RECHERCHE DE DOSE

Il n'y a pas eu d'étude de recherche de dose proprement dite, mais une évaluation de l'influence de certains paramètres sur les modalités de réalisation du TRU a été effectuée.

#### 3.2 EFFICACITE

La mise en évidence des performances diagnostiques d'HELI-KIT repose sur l'analyse de neuf études publiées dans la littérature, au cours desquelles le TRU13C a été effectué selon des modalités identiques ou très proches de celles recommandées dans le RCP d'HELI-KIT (sans être exactement la spécialité HELI-KIT telle qu'elle est commercialisée) : 75 mg d'urée 13C administrés à jeun avec de l'acide citrique, analyse de l'air expiré faite 30 minutes après l'administration du substrat et seuil de positivité fixé à 5‰. La différence principale entre ces neuf études concerne essentiellement le seuil de positivité du test qui variait entre 3,5 et 5‰.

Un total de 1787 patients dyspeptiques adultes a été évalué dans le contexte d'un diagnostic initial d'infection à *Helicobacter pylori* au cours de ces neuf études. Celles-ci contenaient uniquement des données chez l'adulte et aucune donnée chez l'enfant n'a été versée.

Dans toutes les études versées dans ce dossier, le TRU 13C a été évalué en prenant comme méthode de référence les résultats de l'endoscopie. Dans huit études, les patients étaient considérés comme porteurs d'une infection à *Helicobacter pylori* (Hp+) s'ils avaient soit une culture positive, et en cas de culture négative s'ils avaient une histologie spécifique positive et un test rapide à l'uréase positif. Dans une étude, le statut Hp+ était basé uniquement sur les résultats de l'histologie à partir de quatre biopsies.

Les résultats issus de toutes ces études montre une sensibilité allant de 93,3% à 100% et une spécificité toujours au moins égale à 97%. Les coefficients de variation sont au plus de 2,5%, ce qui montre la très bonne reproductibilité du TRU13C d'une équipe à l'autre.

Si l'on examine les résultats obtenus dans les trois études réalisées avec le seuil de positivité de 5‰ recommandé pour HELI-KIT (N=441 au total), la sensibilité du TRU13C se situe entre 96,5% et 98,6%, la spécificité entre 97% et 98,3% et l'exactitude entre 97,0% et 98,5%.

La performance du TRU13C était indépendante du type d'appareil utilisé pour la mesure de l'urée13C dans l'air expiré.

Certains paramètres pouvant influencer sur les modalités de réalisation du TRU ont été analysés :

- le type du repas d'épreuve : en retardant la vidange gastrique, le repas d'épreuve augmente le temps de contact de l'urée<sup>13</sup>C avec l'uréase bactérienne. L'influence du type de repas d'épreuve administré avec l'urée<sup>13</sup>C sur la sensibilité du TRU<sup>13</sup>C a été étudiée dans trois études, les autres modalités du test étant par ailleurs identiques. Ces études ont montré que l'acide citrique simplifie la réalisation du test par rapport à un repas calorique semi-liquide, la sensibilité optimale du test étant atteinte en 30 minutes au lieu de 45-60 minutes. De plus, la sensibilité du test avec l'acide citrique a été au moins aussi bonne sinon meilleure qu'avec le jus d'orange. Outre son action sur la vidange gastrique, l'acide citrique sensibiliserait le test par un effet direct probablement sur une protéine contrôlant la pénétration de l'urée qui la rendrait accessible à l'uréase intra-bactérienne (il s'agit de la protéine « Urel »).
- le temps de prélèvement optimal : cinq études ont recherché le temps optimal de l'évaluation après administration de l'urée<sup>13</sup>C afin d'obtenir la meilleure sensibilité possible. Dans ces études, le moment optimal pour la réalisation du prélèvement s'est situé à 30 minutes.
- le seuil de positivité : le seuil de positivité optimal après administration de 75 mg d'urée<sup>13</sup>C avec de l'acide citrique a été étudié dans trois études. Un auteur a défini un seuil optimal de positivité de 5‰ à partir des données obtenues chez 317 patients. La validité de ce seuil est attestée par le fait que peu de "vrais positifs" se situent sous le seuil de 5‰ et très peu de "vrais négatifs" se situent au dessus. Un autre auteur a déterminé que le seuil optimal de positivité était de 4‰. Au final, il a été conclu sur la base de ces trois études que le seuil optimal de positivité se situait entre 4 et 5‰ ; le seuil de 5‰ recommandé par HELI-KIT est justifié, les différences de performance entre les deux seuils étant minimes.
- influence d'un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): une étude a montré chez 72 patients Hp+ que la sensibilité du TRU<sup>13</sup>C effectuée après un traitement de 15 jours par IPP (oméprazole 20 mg/jour et ésoméprazole 40 mg/jour, 24 patients/groupe) passait de 100 % (IC95%:96,2-100) à 77,1% (IC95%:63,5-86,7).

Les performances du TRU<sup>13</sup>C sont au moins aussi bonnes, voire meilleures, que celles des trois autres tests non invasifs de diagnostic d'infection à *Helicobacter pylori* (recherche d'antigènes solubles de *Helicobacter pylori* dans les selles, sérologie par ELISA et sérologie par Immunoblot).

En situation de contrôle de l'éradication de *Helicobacter pylori*, situation actuellement uniquement validée pour le test HELI-KIT, il est admis que l'inoculum bactérien est plus faible que lors du diagnostic de cette pathologie (unique indication des trois autres TRU) nécessitant ainsi des performances analytiques au moins aussi bonnes voire meilleures que celles reconnues pour le diagnostic pour « détecter » la présence de l'agent infectieux. Ce point est renforcé par le fait que la sensibilité et la spécificité d'HELI-KIT sont, en effet, au moins aussi bonnes que celles des trois autres TRU<sup>13</sup>C approuvés en France dans le diagnostic *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori*. Certes, cette comparaison est effectuée à partir d'études indépendantes; néanmoins elle peut être considérée comme acceptable dans la mesure où le critère de jugement est mesuré de façon objective et ne peut être biaisé par des phénomènes d'interprétation subjective.

### 3.3 TOLERANCE

La tolérance du TRU<sup>13</sup>C pratiqué en administrant 75 mg d'urée<sup>13</sup>C avec de l'acide citrique, à raison de 2 doses de 0,7 g a été évaluée au cours de deux études chez un total de 722 patients, dont 230 avaient reçu 2,4 g d'acide citrique. Un seul effet indésirable a été rapporté: douleur abdominale modérée 20 minutes après l'administration du mélange pour lequel la dose d'acide citrique n'était pas précisée. Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les 202 patients qui reçurent 2,4 g d'acide citrique.

Par ailleurs, aucun effet indésirable n'a été rapporté avec HELI-KIT depuis sa commercialisation en février 2002 d'après les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR).

La tolérance d'HELI-KIT peut être considérée comme acceptable et comparable aux autres tests TRU13 C.

#### 4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

L'analyse des neuf essais cliniques réalisés dans le diagnostic initial de l'infection à *Helicobacter pylori* chez 1787 adultes dyspeptiques, avec des modalités identiques ou très proches de celles recommandées pour HELI-KIT :

- montre les bonnes performances du test dans cette indication avec une sensibilité allant de 93,3 à 100 (médiane 98%), une spécificité allant de 97 à 100% (médiane: 98,5%) et une exactitude médiane de 98%. Ces caractéristiques ont été obtenues par rapport à la méthode de référence de diagnostic : endoscopie et identification de la bactérie par culture et/ou histologie et test rapide à l'uréase ;
- montre que les performances d'HELI-KIT sont comparables aux trois autres TRU13C approuvés en France dans l'indication "diagnostic *in vivo*" de l'infection à *Helicobacter pylori* , voire meilleures que d'autres tests non invasifs;
- met en évidence une tolérance acceptable.

En conclusion, le rapport bénéfice/risque d'HELI-KIT dans l'indication "diagnostic *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori*" s'avère favorable sur la base :

- des performances intrinsèques de ce test jugées satisfaisantes,
- des performances de ce test jugées comparables à celles des trois autres TRU, voire meilleures que d'autres tests non invasifs,
- et d'un profil de tolérance acceptable.

Ce dossier justifie l'octroi de l'indication thérapeutique « diagnostic *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori* », assortie des précautions d'emploi, mentionnées dans la fiche de synthèse associée, car de faux négatifs peuvent s'observer notamment lors de la prise d'inhibiteur de la pompe à protons ou d'antibiotiques pour d'autres pathologies dans le mois précédent le test (au cours des 2 dernières semaines pour les inhibiteurs de la pompe à protons et au cours des 4 dernières semaines pour les antibiotiques), ces médicaments étant connus pour diminuer la charge bactérienne en *Helicobacter pylori*.

#### CONCLUSION

L'analyse des neuf essais cliniques réalisés dans le diagnostic initial de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte, avec des modalités identiques ou proches de celles recommandées pour HELI-KIT (administration de 75 mg d'urée13C avec l'acide citrique, évaluation de l'air expiré à 30 minutes et seuil de positivité à 5‰) montre les performances satisfaisantes du test à l'urée marquée dans cette indication avec une sensibilité médiane de 98%, une spécificité médiane de 98,5% (soit des critères de performance du test  $\geq 97\%$ ) et un seuil de positivité compris entre 3,5‰ et 5‰.

HELI-KIT a des qualités intrinsèques correctes et constitue un test performant pour le diagnostic *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori*, notamment par rapport aux trois autres TRU actuellement validés en France mais non encore commercialisés sur le territoire. Sa tolérance est acceptable.

L'indication thérapeutique « diagnostic *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori* » peut donc être accordée à HELI-KIT, compte-tenu du respect des précautions d'utilisation telles que mentionnées dans le RCP, et compte-tenu de la stratégie de prise en charge des infections à *Helicobacter pylori* telles qu'elles peuvent être dessinées dans les Recommandations de Bonnes Pratiques et auxquelles il est fait référence dans le libellé de l'indication thérapeutique validé.

Alors que l'extension d'indication revendiquée pour HELI-KIT concerne uniquement les adultes et qu'aucune donnée chez l'enfant n'a été versée, la problématique liée à l'utilisation de ces tests chez l'enfant a toutefois été prise en compte et sera abordée dans les Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP) des antisécrétoires actuellement en cours d'élaboration au sein de l'Afssaps.