



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2011

### RANIPLEX 150 mg, comprimé effervescent

B/ 30 comprimés (CIP : 332 287-9)

### RANIPLEX 300 mg, comprimé effervescent

B/ 14 comprimés (CIP : 343 695-6)

### Laboratoire ABBOTT PRODUCTS SAS

DCI	Ranitidine
Code ATC (libellé)	A02BA02 (antagonistes des récepteurs H2)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste II
AMM (procédure) et Rectificatif(s) majeur(s)	24/12/1991 (procédure nationale)
Motif d'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 16 juin 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale en vertu de l'article R 163-19/6° du code de la sécurité sociale.

## 01 Contexte

---

La Commission de la transparence a été saisie par la Direction de la Sécurité Sociale pour rendre un nouvel avis sur le Service Médical Rendu (SMR) par les spécialités dont le taux de participation de l'assuré a été modifié sur la base d'un SMR faible apprécié par la Commission de la transparence avant le 5 janvier 2010 (décret n°2010-6 du 5 janvier 2010<sup>1</sup>).

## 02 Indications thérapeutiques (RCP)

---

### Comprimé à 150 mg

- « • Ulcère gastrique ou duodéal évolutif  
• Œsophagite par reflux gastro-œsophagien  
• Syndrome de Zollinger-Ellison  
• Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal »

### Comprimé à 300 mg

- « • Ulcère gastrique ou duodéal évolutif  
• Œsophagite par reflux gastro-œsophagien  
• Syndrome de Zollinger-Ellison  
• En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection) »

## 03 Posologies

---

Cf. RCP

## 04 Données de prescription et/ou d'utilisation

---

### 04.1 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2011) RANIPLEX a fait l'objet de 65 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

---

<sup>1</sup>[http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo\\_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338](http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338)

## **05** Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

---

### **►.Avis du 14 mai 2008 (renouvellement d'inscription)**

#### **« Dans l'indication « ulcère gastrique ou duodéal évolutif »**

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale peut engager le pronostic vital du patient par suite de complication.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement curatif.

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

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (réf <sup>2</sup>) sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH<sub>2</sub> en première intention dans cette indication, mais celui des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dont le rapport efficacité / effets indésirables est plus favorable.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

Le service médical rendu par ces spécialités dans l'ulcère duodéal évolutif est faible.

Le service médical rendu par ces spécialités dans l'ulcère gastrique évolutif est faible.

#### **Dans l'indication « œsophagite par reflux gastro-œsophagien »**

Les œsophagites par reflux gastro-œsophagien sont habituellement des maladies de gravité moyenne altérant la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement curatif.

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

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (réf <sup>5</sup>) sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH<sub>2</sub> en première intention dans cette indication (quelque soit le stade de gravité de l'œsophagite), mais celui des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dont le rapport efficacité / effets indésirables est plus favorable.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

Le service médical rendu par ces spécialités est faible.

#### **Dans l'indication « syndrome de Zollinger Ellison »**

Le syndrome de Zollinger-Ellison est un syndrome rare, caractérisé par l'ensemble des manifestations induites par une sécrétion anormalement intense de gastrine, au niveau d'une tumeur endocrine (bénigne ou maligne) duodénale ou pancréatique (gastrinome). La gastrine stimule de façon non régulée la sécrétion acide de l'estomac.

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

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

Dans cette affection grave qui nécessite des posologies souvent élevées, les IPP plus efficaces, mieux tolérés et d'action plus constante, représentent le traitement de choix.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP plus efficaces et mieux tolérés.

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant.

#### **Dans l'indication « traitement d'entretien de l'ulcère duodéal »**

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale peut engager le pronostic vital du patient par suite de complication.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement curatif.

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

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH<sub>2</sub> en première intention pour prévenir les récurrences de l'ulcère duodéal, mais celui des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dont le rapport efficacité / effets indésirables est plus favorable.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

---

<sup>2</sup> AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte ; 2007

Le service médical rendu par la spécialité RANIPLEX 150 mg est faible.

**Dans l'indication « En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection) »**

L'éradication de *Helicobacter pylori* permet de modifier l'évolution naturelle de la maladie ulcéreuse en réduisant fortement la fréquence des récurrences et des complications.

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH<sub>2</sub> en première intention dans cette indication, mais celui des inhibiteurs de la pompe à proton avec un schéma d'éradication de 7 jours.

Néanmoins, « la ranitidine garde une place limitée aux contre-indications et aux exceptionnels cas d'intolérance aux IPP ».

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

Le service médical rendu par la spécialité RANIPLEX 300 mg est faible ».

## 06 Analyse des données disponibles

---

Les données disponibles et pertinentes, notamment celles fournies sur les spécialités à base de ranitidine ont été prises en compte.

### 06.1 Nouvelles données cliniques disponibles

Le laboratoire n'a pas réalisé de nouvelle étude clinique.

Depuis le précédent avis, de nouvelles données cliniques ont été publiées. Seules ont été retenues celles présentant un niveau de preuve suffisant et dans une indication de l'AMM :

La collaboration Cochrane a effectué une revue des essais évaluant le traitement à court et long termes des maladies ulcéreuses peptiques chez des adultes infectés par *Helicobacter pylori* (patients recevant au moins 1 semaine de traitement de l'éradication versus traitement symptomatique de l'ulcère, placebo ou absence de traitement). Cette revue, initialement publiée en 2006, a été actualisée en 2010 et a inclus 57 essais<sup>3</sup>. Cette mise à jour n'a pas entraîné de modification des conclusions. Les auteurs approuvent les recommandations internationales, qui préconisent les traitements d'éradication d'*Helicobacter pylori* chez les patients infectés présentant des maladies ulcéreuses peptiques; ces traitements facilitant la cicatrisation et la prévention des récurrences, spécialement pour les ulcères duodénaux.

Par ailleurs, les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>4,5,6</sup>.

### 06.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

---

<sup>3</sup> Ford AC, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *The Cochrane Library* 2011, Issue 1.

<sup>4</sup> AFSSAPS Recommandations de Bonne Pratique : « Les antiseécrétoires gastriques chez l'adulte ». Argumentaire. Novembre 2007

<sup>5</sup> AFSSAPS Recommandations de Bonne Pratique : « Les antiseécrétoires gastriques chez l'adulte ». Recommandations Novembre 2007

<sup>6</sup> AFSSAPS. Mise au point. « Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant ». Septembre 2005

▶ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> juin 2008 au 31 mai 2009).

▶ Aucune modification du RCP concernant les rubriques effets indésirables, mises et garde et précautions d'emploi ou contre-indications n'a été réalisée depuis la dernière évaluation par la Commission.

▶ Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

**Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 14 mai 2008.**

## 07 Réévaluation du Service Médical Rendu

### Dans l'indication « ulcère gastrique ou duodéal évolutif »

▶ La maladie ulcéreuse gastro-duodénale peut engager le pronostic vital du patient par suite de complication.

▶ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement curatif.

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

▶ En cas d'ulcère lié à une infection à *H. pylori*, le traitement doit être celui de l'éradication de la bactérie. Si l'ulcération gastrique ou duodénale découverte en endoscopie semble liée à une prise d'AINS ou d'aspirine, le traitement par AINS doit être remis en cause. Si ce traitement est poursuivi, il est établi que les anti-H2 sont moins efficaces que les IPP, avec une différence de cicatrisation au bout de 8 semaines d'environ 20 à 30%. On peut cependant rencontrer de rares cas d'ulcère gastrique ou duodéal non lié à *H. pylori* et non médicamenteux. Dans ces circonstances, il est indispensable de rechercher une autre étiologie comme une maladie de Crohn en cas d'ulcération duodénale ou un cancer du pancréas. Pour les rares maladies ulcéreuses sans étiologie reconnue, un traitement par anti sécrétoire peut être prescrit de façon continue mais le traitement de choix reste actuellement les IPP.

- Ulcère associé à une infection à *Helicobacter pylori* :

L'éradication de *Helicobacter pylori* dispense d'un traitement au long cours par un antiseécrétoire (Grade A).

Lorsque l'éradication n'a pas été obtenue, il est recommandé de prescrire un traitement continu par IPP (Grade A).

- Ulcère duodéal ou gastrique sans infection à *Helicobacter pylori* :

Après 4 semaines initiales de traitement par IPP d'un ulcère duodéal non lié à *Helicobacter pylori* ou aux AINS, la poursuite du traitement doit être discutée. Le traitement au long cours réduit la fréquence des récurrences, les complications hémorragiques et les perforations. Il est recommandé à dose minimale efficace chez les patients ayant présenté des complications ulcéreuses, des récurrences ou des comorbidités sévères (Grade A). Le plus souvent une demi-dose d'IPP permet au patient de rester asymptomatique.

▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

**Le service médical rendu par RANIPLEX 150 mg et RANIPLEX 300 mg reste faible dans cette indication.**

### Dans l'indication « œsophagite par reflux gastro-œsophagien »

▶ Les œsophagites par reflux gastro-œsophagien sont habituellement des maladies de gravité moyenne altérant la qualité de vie.

▶ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement curatif.

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

▶ Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS<sup>7</sup> sur « les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH<sub>2</sub> en première intention dans cette indication (quelque soit le stade de gravité de l'œsophagite), mais celui des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dont le rapport efficacité / effets indésirables est plus favorable.

▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

**Le service médical rendu par RANIPLEX 150 mg et RANIPLEX 300 mg reste faible dans cette indication.**

### Dans l'indication « traitement d'entretien de l'ulcère duodéal » (RANIPLEX 150 mg uniquement).

▶ La maladie ulcéreuse gastro-duodénale peut engager le pronostic vital du patient par suite de complication.

<sup>7</sup> AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte ; 2007

- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif.
  - ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.
  - ▮ Les situations où le patient n'est pas infecté par *H. pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible sont exceptionnelles. En cas d'infection par *H. pylori*, il faut obtenir l'éradication, si cette infection est associée à une maladie ulcéreuse. Actuellement, les traitements utilisés en première, deuxième et troisième ligne permettent d'obtenir l'éradication bactérienne dans au moins 95% des cas. Par ailleurs, les situations où les patients sont non infectés par *H. pylori* doivent faire rechercher une autre étiologie de l'ulcère duodénal (gastrinome, prise cachée d'AINS, maladie de Crohn, ulcération néoplasique).
- Par conséquent, le traitement d'entretien de l'ulcère duodénal ne correspond plus à une situation rencontrée en pratique. La cicatrisation de l'ulcération, obtenue le plus souvent rapidement par IPP, peut être objectivée par endoscopie dispensant ainsi d'un traitement d'entretien. Cette situation est différente du traitement quotidien au long cours permettant de prévenir les récurrences et pour lequel les IPP, réduisent significativement le taux de récurrence par rapport au placebo.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

**Conformément aux avis de la même classe, le service médical rendu par RANIPLEX 150 mg est insuffisant dans cette indication.**

**Dans l'indication « En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection) » (RANIPLEX 300 mg uniquement).**

- ▮ L'éradication de *H. pylori* permet de modifier l'évolution naturelle de la maladie ulcéreuse en réduisant fortement la fréquence des récurrences et des complications.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.
- ▮ « L'éradication de *Helicobacter pylori* permet de modifier l'évolution naturelle de la maladie ulcéreuse en réduisant fortement la fréquence des récurrences et complications. Elle dispense d'un traitement au long cours par un anti sécrétoire.

Dans le cas d'une infection à *Helicobacter pylori* associée à :

- Un ulcère duodénal non compliqué : une tri-thérapie seule pendant 7 jours est suffisante pour le traitement, sauf en cas de poursuite d'un traitement par AINS et/ou anticoagulant et/ou antiagrégant ;
- Un ulcère duodénal compliqué ou un ulcère gastrique non compliqué ou compliqué : après une tri-thérapie de 7 jours, il est recommandé de poursuivre le traitement par IPP seul à pleine dose, pendant 3 à 7 semaines selon la symptomatologie clinique (douleurs, hémorragies) et/ou la taille de l'ulcère à l'endoscopie.

[...] Lorsque l'éradication n'a pas été obtenue, il est recommandé de prescrire un traitement continu par IPP.

Les IPP sont les antisécrotoires recommandés en première intention dans l'éradication de *H. pylori* en association avec 2 antibiotiques. »

« Place de la ranitidine :

L'utilisation de la ranitidine est limitée aux contre-indications ou aux exceptionnels cas d'intolérance aux IPP. La durée de traitement sera au minimum de 14 jours en association avec les antibiotiques. »

- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

**Le service médical rendu par RANIPLEX 300 mg reste faible dans cette indication.**

**Au total :**

**Le service médical rendu par RANIPLEX reste faible dans les indications « ulcère gastrique ou duodénal évolutif », « œsophagite par reflux gastro-œsophagien », « En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection) » (RANIPLEX 300 mg uniquement)**

Le service médical rendu par RANIPLEX 150 mg est désormais insuffisant dans l'indication « traitement d'entretien de l'ulcère duodéal » de l'AMM.

Pour rappel, le service rendu par RANIPLEX 150 mg et RANIPLEX 300 mg est insuffisant dans l'indication « syndrome de Zollinger Ellison ».

## 08 Recommandations de la Commission

---

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux aux posologies de l'AMM dans les indications suivantes :

**RANIPLEX 150 mg**

- « ulcère gastrique ou duodéal évolutif »
- « œsophagite par reflux gastro-œsophagien »

**RANIPLEX 300 mg**

- « ulcère gastrique ou duodéal évolutif »
- « œsophagite par reflux gastro-œsophagien »
- « En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection) »

▸ Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

▸ Taux de remboursement : 15%

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>