



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

14 mai 2008

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 26 mars 2001 (JO du 07 juillet 2001)

**PEPDINE 20 mg, comprimés pelliculés**  
**B/30 : code CIP 329 327.3**

**PEPDINE 40 mg, comprimés pelliculés**  
**B/15 : code CIP 329 332.7**

**Laboratoire MERCK SHARP et DOHME-CHIBRET**

Famotidine  
Liste II

Date de l'AMM pour les formes comprimés : 3 mars 1987

Motif de la demande: Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Famotidine

### 1.2. Indications

PEPDINE<sup>®</sup>, comprimés pelliculés 20 mg

- Ulcère duodéal ;
- Ulcère gastrique bénin ;
- Oesophagite par reflux gastro-oesophagien ;
- Syndrome de Zollinger-Ellison ;
- Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.

PEPDINE<sup>®</sup>, comprimés pelliculés 40 mg

- Ulcère duodéal ;
- Ulcère gastrique bénin ;
- Oesophagite par reflux gastro-oesophagien ;
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

### 1.3. Posologie

Ulcère gastroduodéal :

- 40 mg par jour, le soir, pendant 4 à 8 semaines.

Traitement d'entretien des ulcères gastroduodénaux :

- 20 mg par jour, le soir.

Oesophagite par reflux gastro-oesophagien :

- oesophagite de grades I et II : 20 mg, 2 fois par jour pendant 4 à 8 semaines ;
- oesophagite de grades III et IV : 40 mg, 2 fois par jour pendant 4 à 8 semaines.

Syndrome de Zollinger- Ellison :

- la dose initiale recommandée est de 20 mg de famotidine toutes les 6 heures. La dose doit être adaptée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement.

Chez l'insuffisant rénal sévère (Clcr  $\leq$  30ml/min) :

- la dose journalière doit être réduite à 20 mg pris le soir.

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### PEPDINE 20 mg et 40 mg comprimés pelliculés

Avis de la Commission du 17 décembre 1997 (Renouvellement de l'inscription)

« Compte tenu de la nature des indications thérapeutiques des spécialités PEPDINE, de leur rapport bénéfique/risque et des autres thérapies disponibles, le service médical rendu par ces spécialités justifie le maintien de leur prise en charge. »

Avis de la commission du 7 février 2001 (Renouvellement de l'inscription)

Le service médical rendu pour ces spécialités est important.

## 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC (2008)

A : voies digestives et métabolisme  
A02 : antiacides, médicaments de l'ulcère peptique et des flatulences  
A02B : médicaments pour le traitement de l'ulcère peptique  
A02BA : antagonistes des récepteurs H2  
A02BA03 : famotidine

### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 3.2.1. Médicaments de comparaison

Cf tableaux 1 ci dessous

#### 3.2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Cf tableaux 2 ci dessous

**Tableau 1 : Médicaments de comparaison**

Classe	DCI	Dosage	Oesophagite par reflux gastro-oesophagien.	Ulcère gastrique évolutif	Ulcère duodéal évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par <i>Helicobacter pylori</i> ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.	Syndrome de Zollinger-Ellison	
AntiH2	Famotidine	20mg cp	X	X	X	X	X	
		40mg cp	X	X	X		X	
AntiH2	Cimétidine	200mg inj	X	X	X		X	
		200mg cp	X	X	X	X	X	
		400mg cp	X	X	X	X	X	
		800mg cp	X	X	X		X	
		Nizatidine	150mg gel	Oesophagite de stade I et II	X	X	Prévention des récives de l'ulcère duodéal	
		300mg gel		X	X			
	Ranitidine	75 mg cp						
		150mg cp et granulés	X	X	X	Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal.	X	
		300mg cp et granulés	X	X	X		X	
		50mg inj		X	X		X	

**Tableau 2: Médicaments à même visée thérapeutique**

Classe	DCI	Dosage	Traitement de l'oesophagite secondaire au reflux gastro-oesophagien.	Ulcère gastrique évolutif	Ulcère duodéal évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par <i>Helicobacter pylori</i> ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.	Syndrome de Zollinger-Ellison	
<b>IPP</b>	Esomeprazole	20mg cp	X			Entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par RGO	X	
		40mg cp 40mg inj	X X				X	
	Lansoprazole	15mg gel 30mg gel	X X		X	X	X	X
		Oméprazole	10mg gel 20mg gel 40mg inj	X X Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible	X	X	X X	X
	Pantoprazole		20mg cp 40mg cp 40mg inj	X X Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible.	X	X		X
		Rabéprazole	10mg cp 20mg cp	X X	X X	X X		X X
	<b>Analogues des prostaglandines</b>		Misoprostol	cp		X	X	
<b>Autres</b>	Sucralfate	cp, susp buv		X	X	X		

## 4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude (réf<sup>1</sup>) depuis le précédent avis. Cependant, il s'agit d'une étude de pharmacologie clinique qui ne permet pas d'évaluer l'efficacité du produit et d'en mesurer la quantité d'effet éventuelle. Ces résultats ne peuvent pas être pris en compte par la Commission de la Transparence.

### 4.2. Tolérance

Selon le RCP, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

- Rarement : céphalées, vertiges, constipations et diarrhée ;
- Encore plus rarement : sécheresse de la bouche, nausée et/ou vomissement, gêne ou ballonnement abdominal, anorexie, fatigabilité, rash, prurit, urticaire, anomalies des enzymes hépatiques, ictère cholestatique, anaphylaxie, œdème angioneurotique, arthralgies ;
- Très rares cas d'agranulocytose, pancytopenie, leucopénie et thrombopénie ;
- Très exceptionnellement : syndrome de Lyell, trouble de la conduction auriculo-ventriculaire surtout pour la voie intraveineuse, hallucinations, confusion.

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2007), on note 27 000 prescriptions de PEPDINE. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

#### 6.1.1. 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.

---

<sup>1</sup> Kamada T, Hata J, Kusunoki H et al, Effect of long-term half-dose famotidine therapy on corpus gastritis in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21 Suppl 2:99-104.

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

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.

6.1.2. 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.

6.1.3. 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.

6.1.4. Dans l'indication « Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible »

Les ulcères duodénaux peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

PEPDINE 20 mg entre dans le cadre d'un traitement à visée curative de l'ulcère duodéal.

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

Les dernières recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (novembre 2007) sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH<sub>2</sub> en première intention dans les indications concernées par l'AMM mais celui des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dont le rapport efficacité / effets indésirables est plus favorable.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par PEPDINE 20 mg dans cette indication est insuffisant.

## 6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La place des antiH<sub>2</sub>, et plus particulièrement celle de la famotidine, dans la stratégie thérapeutique est redéfinie sur la base des nouvelles recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS<sup>3</sup>.

### 6.2.1. Ulcère gastrique ou duodénal évolutif

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 duodénal 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 duodénal ou gastrique sans infection à *Helicobacter pylori* :

Après 4 semaines initiales de traitement par IPP d'un ulcère duodénal 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.

### 6.2.2. Oesophagite par reflux gastro-oesophagien

« Traitement de cicatrisation

En cas d'oesophagite non sévère (Grade I et II), l'objectif du traitement est symptomatique. Les IPP sont recommandés en première intention à demi-dose [...] pendant 4 semaines. En cas de persistance des symptômes, il est recommandé de prescrire une pleine dose.

En cas d'oesophagite sévère, les IPP sont recommandés en première intention à pleine dose en prise quotidienne unique pendant 8 semaines. [...] »

### 6.2.3. Syndrome de Zollinger-Ellison

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, plus efficace et mieux tolérés que les anti H<sub>2</sub>, ont une action plus durable et plus constante. Ils constituent le traitement de choix de cette affection grave. Les posologies peuvent être augmentées jusqu'à la dose efficace permettant la guérison de l'ulcère. Le traitement au long cours est justifié chez les malades ayant présenté des complications ou ayant des récurrences et chez des malades présentant un terrain à risque. Une endoscopie et, le cas échéant, une mesure du débit acide doivent être pratiquées à

---

<sup>3</sup> AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte ; 2007



l'issue du traitement de la poussée pour vérifier la guérison de l'ulcère et renouveler les biopsies afin de ne pas méconnaître un cancer.

#### 6.2.4. Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible

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 duodéal (gastrinome, prise cachée d'AINS, maladie de Crohn, ulcération néoplasique). Par conséquent, le traitement d'entretien de l'ulcère duodéal 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.

### 6.3. **Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM excepté dans les indications « *Syndrome de Zollinger-Ellison* » et « *Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible* ».

6.3.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 35%