



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 18 août 2001 (JO du 14 novembre 2003)

NIZAXID 150 mg, gélule
B/30 : code CIP 330 926.4

NIZAXID 300 mg, gélule
B/15 : code CIP 330 927.0

Laboratoire NORGINE PHARMA

Nizatidine
Liste II

Date de l'AMM : NIZAXID 150 mg : 30 juillet 1987
 NIZAXID 300 mg : 30 juillet 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

Nizatidine

1.2. Indications

NIZAXID 150 mg, gélule

- Ulcère duodéal
- Ulcère gastrique bénin
- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien de stade I et II.
- Prévention des récurrences de l'ulcère duodéal

NIZAXID 300 mg, gélule

- Ulcère duodéal
- Ulcère gastrique bénin

1.3. Posologie

• Ulcère duodéal :

- Traitement de la poussée : la dose journalière recommandée est de 300 mg : soit 1 gélule à 300 mg au coucher (1 gélule à 300 mg ou 2 gélules à 150 mg), soit 1 gélule à 150 mg 2 fois par jour, une le matin et une au coucher. La durée du traitement est généralement de quatre semaines, mais cette période peut être diminuée si la cicatrisation est vérifiée plus tôt par endoscopie. La majorité des ulcères cicatrisent en quatre semaines, mais en cas de cicatrisation incomplète, le traitement devra être poursuivi pendant quatre autres semaines.
- Prévention des récurrences de l'ulcère duodéal (*réserve au 150 mg*): la dose recommandée est de 150 mg par jour (1 gélule de 150 mg) au coucher. Le traitement peut être poursuivi pendant 1 an.

• Ulcère gastrique bénin :

la dose journalière recommandée est de 300 mg : soit 1 gélule à 300 mg au coucher (1 gélule à 300 mg ou 2 gélules à 150 mg), soit 1 gélule à 150 mg 2 fois par jour, une le matin et une au coucher. Le traitement devra être poursuivi pendant 4 semaines, ou 8 semaines si nécessaire, mais cette période peut être diminuée si la cicatrisation est constatée plus tôt par endoscopie.

• Oesophagite par reflux gastro-oesophagien (réserve au 150 mg) : 150 mg (1 gélule) deux fois par jour pendant 6 semaines, éventuellement poursuivi 6 semaines supplémentaires si les résultats endoscopiques le justifient. Chez certains patients, la posologie peut être portée, si nécessaire, à 300 mg (2 gélules à 150 mg) 2 fois par jour.

• Posologie chez l'insuffisant rénal (cf. Précautions d'emploi). Il est préférable de réduire la posologie. Utiliser les gélules à 150 mg. :

- traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique et de l'oesophagite par reflux :
 - clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, la posologie est réduite de 50 % : soit 150 mg au coucher ,
 - clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min la posologie est réduite de 75 % : soit 150 mg un jour sur deux ;
- prévention des récurrences de l'ulcère duodéal : clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min : 150 mg un jour sur deux.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère (cf. Précautions d'emploi) il est préférable de réduire la posologie (par exemple d'un tiers) et d'utiliser les gélules à 150mg.

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

NIZAXID 150 mg et 300 mg gélules

Avis de la Commission du 28 octobre 1987

« Les études comparatives ont été menées contre la ranitidine avec les résultats similaires. Toutefois, en ce qui concerne l'usage thérapeutique, la nizatidine se rapproche de la famotidine (PEPDINE). Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à la ranitidine » (dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal et dans la prévention des récurrences de l'ulcère duodénal).

Avis de la Commission le 22 mars 1995 (NIZAXID 150mg)

« Dans le cadre du traitement des oesophagites par RGO de stade I et II, le NIZAXID 150 mg, gélules (30), ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la ranitidine 150 mg. »

Avis de la Commission le 25 mars 1998 (Renouvellement de l'inscription)

« La Commission a noté que la stratégie thérapeutique de l'ulcère a été radicalement modifiée en raison de la nécessité d'éradiquer *l'Helicobacter pylori* dans la majorité des cas. De plus, dans un souci d'harmonisation, il est précisé qu'une réflexion au niveau européen est menée concernant le libellé de l'indication thérapeutique des spécialités dans le traitement de l'ulcère (en absence ou en présence d'*Helicobacter pylori*). »

Avis du 9 janvier 2002 (Renouvellement de l'inscription)

« Le service médical rendu 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
A02BA04 : nizatidine

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	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.	
AntiH2	Nizatidine	150mg gel	Oesophagite de stade I et II	X	X	Prévention des récurrences de l'ulcère duodéal	
		300mg gel		X	X		
AntiH2	Cimétidine	200mg inj	X	X	X		
		200mg cp	X	X	X	X	
		400mg cp	X	X	X	X	X
		800mg cp	X	X	X	X	
	Ranitidine	150mg cp et granulés	X	X	X	X	Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal.
		300mg cp et granulés	X	X	X	X	
	Famotidine	50mg inj		X	X	X	
		20mg cp	X	X	X	X	X
	40mg cp	X	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.	
IPP	Esomeprazole	20mg cp	X				
		40mg cp	X				
		40mg inj	X				
	Lansoprazole	15mg gel	X		X	X	X
		30mg gel	X				
	Oméprazole	10mg gel	X		X	X	X
		20mg gel	X				X
40mg inj		Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible					
Pantoprazole	20mg cp	X		X	X		
	40mg cp	X					
	40mg inj	Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible.					
Rabéprazole	10mg cp	X		X	X		
	20mg cp	X		X	X		
Analogues des prostaglandines	Misoprostol	cp		X	X		
Autres	Sucralfate	cp, susp buv		X	X	X	

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle étude depuis le précédent avis.

4.2. Tolérance

Selon le RCP, « Au cours des essais cliniques comparant la nizatidine au placebo, la fréquence des effets indésirables a été trouvée légèrement supérieure chez les patients traités par la nizatidine, mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

Ces effets ont consisté en :

- Céphalées, asthénie, douleur thoracique, myalgie, rêves anormaux, somnolence, rhinite, pharyngite, toux, rash et prurit. Une hypersudation a été observée avec une fréquence significativement supérieure dans le groupe nizatidine (1.1%).

Les patients traités avec la nizatidine ont montré une légère élévation des transaminases, transitoire et asymptomatique, de rares cas d'élévation marquée (supérieure à 500 UI/L) ont été observés chez des patients sous nizatidine, mais l'imputabilité de cette variation n'a pas été clairement établie. Ces élévations étaient asymptomatiques et rapidement réversibles après arrêt du traitement.

Ont également été notées : une élévation de la cholestérolémie chez des patients traités de façon prolongée et une élévation modérée de l'uricémie. »

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2007), on note 6 000 prescriptions de NIZAXID. 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 »

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 ¹) sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH₂ 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.

¹ 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 est faible.
Le service médical rendu par ces spécialités dans l'ulcère gastrique est faible.

6.1.2. Dans l'indication « Prévention des récurrences de l'ulcère duodéal »

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

La spécialité NIZAXID 150 mg entre dans le cadre du traitement préventif des récurrences de l'ulcère duodéal.

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

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (réf ²) sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH₂ 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.

Le service médical rendu par NIZAXID 150 mg dans la prévention des récurrences de l'ulcère duodéal est faible.

6.1.3. Dans l'indication « Oesophagite par reflux gastro-oesophagien de stade I et II »

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

La spécialité NIZAXID 150 mg entre dans le cadre du traitement curatif.

Ces spécialités entrent 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 (réf ²) sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH₂ 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 NIZAXID 150 mg est faible.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La place des antiH₂, et plus particulièrement celle de la nizatidine, dans la stratégie thérapeutique est redéfinie sur la base des nouvelles recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS².

6.2.1. Ulcère gastrique ou duodéal

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

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

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 antisécrétoire (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-œsophagien

« Traitement de cicatrisation

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

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'A.M.M.

6.3.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 35%