

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 mars 2013

RANIPLEX 150 mg, comprimé effervescent

B/30 (CIP : 34009 332 287 9-8)

RANIPLEX 300 mg, comprimé effervescent

B/14 (CIP : 34009 343 695 6-8)

Laboratoire ABBOTT PRODUCTS SAS

DCI	ranitidine
Code ATC (2011)	A02BA02 (antagonistes des récepteurs H2)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>Comprimé à 150 mg « Adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcère gastrique ou duodéal évolutif, • Œsophagite par reflux gastro-œsophagien, • Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal, • Syndrome de Zollinger-Ellison. <p>Enfants (3 à 18 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement à court terme des ulcères gastriques ou duodéaux, • Traitement du reflux gastro-œsophagien, y compris les œsophagites par reflux et le soulagement des symptômes liés au reflux gastro-œsophagien. » <p>Comprimé à 300 mg « Adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> • En association à une bithérapie antibiotique, éradication de <i>Helicobacter pylori</i> en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection). • Ulcère gastrique ou duodéal évolutif. • Œsophagite par reflux gastro-œsophagien. • Syndrome de Zollinger-Ellison. <p>Enfants (3 à 18 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement à court terme des ulcères gastriques ou duodéaux, • Traitement du reflux gastro-œsophagien, y compris les œsophagites par reflux et le soulagement des symptômes liés au reflux gastro-œsophagien. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	AMM initiale : 30/10/1989
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classement ATC	2013	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A02	Antiacides, médicaments de l'ulcère peptique et des flatulences
	A02B	médicament pour le traitement de l'ulcère peptique et reflux gastro-œsophagien
	A02BA A02BA02	Antagoniste des récepteurs H2 Ranitidine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2007 (JO du 15/04/2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Comprimé à 150 mg

« Adultes

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

Enfants (3 à 18 ans)

- Traitement à court terme des ulcères gastriques ou duodénaux,
- Traitement du reflux gastro-œsophagien, y compris les œsophagites par reflux et le soulagement des symptômes liés au reflux gastro-œsophagien. »

Comprimé à 300 mg

« Adultes

- 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).
- Ulcère gastrique ou duodéal évolutif.
- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

Enfants (3 à 18 ans)

- Traitement à court terme des ulcères gastriques ou duodénaux,
- Traitement du reflux gastro-œsophagien, y compris les œsophagites par reflux et le soulagement des symptômes liés au reflux gastro-œsophagien. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a réalisé aucune nouvelle étude clinique.

04.2 Tolérance/effets indésirables

- ▶ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/06/2009 au 31/05/2012).
- ▶ Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.
- ▶ Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2012) cette spécialité a fait l'objet de 95 000 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées : traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal, 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), ainsi que leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte et actualisées depuis la dernière évaluation¹. D'une manière générale, l'utilisation de la ranitidine est limitée aux contre-indications ou aux exceptionnels cas d'intolérance aux IPP.

Depuis la dernière réévaluation par la Commission le 19 octobre 2011, la place de RANIPLEX 150 mg et 300 mg, comprimés effervescents dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ HAS-recommandation en santé publique Dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* - Pertinence et populations concernées. Avril 2010

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19 octobre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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.

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).

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%.

Dans de rares cas, l'ulcère gastrique ou duodéal n'est pas lié à *H. pylori* et n'est pas d'origine médicamenteuse. 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.

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.

En conséquence, le service médical rendu par RANIPLEX 150 et 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'AFSSAPS² 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.

En conséquence, le service médical rendu par RANIPLEX 150 et 300 mg reste faible dans cette indication.

² AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte ; 2007
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 4/6
Avis 2

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.
 - ▀ 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 ne sont pas 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.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

En conséquence, le service médical rendu par RANIPLEX 150 mg reste 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.
 - ▀ Selon les recommandations de l'Afssaps de 2007, 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 duodéal 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 duodéal 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 antisécrétoires 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.

En conséquence, le service médical rendu par RANIPLEX 300 mg reste faible dans cette indication.

Dans l'indication « Syndrome de Zollinger-Ellison »

La maladie de Zollinger Ellison se caractérise par une hypersécrétion de gastrine entraînant la survenue d'ulcères gastro-duodénaux et/ou d'oesophagites récidivants. Les ulcères gastro-duodénaux peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences du syndrome de Zollinger Ellison.

Compte tenu de son efficacité modeste et inconstante, 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 et mieux tolérés, représentent le traitement de choix.

Il existe des alternatives thérapeutiques plus efficaces et mieux tolérées.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est insuffisant.

En conséquence, le service médical rendu par RANIPLEX 150 et 300 mg reste insuffisant dans cette indication.

Au total :

Le service médical rendu par RANIPLEX 300 et 150 mg reste faible dans les indications « ulcère gastrique ou duodéal évolutif », « œsophagite par reflux gastro-œsophagien », et pour RANIPLEX 300 mg uniquement dans « 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) » .

Le service médical rendu par RANIPLEX 300 et 150 mg reste insuffisant dans les indications « traitement d'entretien de l'ulcère duodéal » et « syndrome de Zollinger Ellison ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux aux posologies de l'AMM uniquement 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) »

► Taux de remboursement proposé : 15 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.