



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 05/02/2007 (JO du 03/10/2008)

AZANTAC 75 mg, comprimé pelliculé

B/14 : (CIP : 343 408.7)

B/28 : (CIP : 343 409.3)

AZANTAC 75 mg, comprimé effervescent

B/14 : (CIP : 343 412.4)

B/28 : (CIP : 343 413.0)

AZANTAC 150 mg, comprimé effervescent

B/30 : (CIP : 332 085.7)

AZANTAC 150 mg, comprimé pelliculé

B/30 : (CIP : 325 143.5)

AZANTAC 300 mg, comprimé pelliculé

B/14 : (CIP : 328 775.2)

AZANTAC 300 mg, comprimé effervescent

B/14 : (CIP : 342 498.2)

AZANTAC INJECTABLE 50 mg/2 ml, solution injectable en ampoule

B/5 : (CIP : 326 827.5)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	Ranitidine
Code ATC (libellé)	A02BA02 (Antagonistes des récepteurs H2)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste II
AMM (procédure)	Procédure nationale AZANTAC 75 mg, Comprimé pelliculé (B/14 et 28) : 14/05/1997 AZANTAC 75 mg, Comprimé effervescent (B/14 et 28) : 14/05/1997 AZANTAC 150 mg, Comprimé effervescent : 04/07/1989 AZANTAC 150 mg, Comprimé pelliculé : 18/11/1981 AZANTAC 300 mg, Comprimé pelliculé : 06/05/1986 AZANTAC 300 mg, Comprimé effervescent : 24/12/1991 AZANTAC 50 mg/2 ml : 27/02/1984

Motif d'examen	Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux 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 2010¹). En parallèle, le laboratoire a demandé le renouvellement d'inscription de ses spécialités sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

02 Indications thérapeutiques (RCP)

AZANTAC 75 mg

« Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien lorsque les règles hygiéno-diététiques ne se sont pas montrées efficaces. »

AZANTAC 150 mg

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

AZANTAC 300 mg

- « Ulcère gastrique ou duodénal 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). »

AZANTAC 50 mg/2 ml

- « Ulcère gastrique ou duodénal évolutif
- Syndrome de Zollinger-Ellison
- Hémorragies de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale
- Lésions gastro-duodénales liées au stress. »

03 Posologies

Cf. RCP

04 Données de prescription et/ou d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2011) les spécialités AZANTAC ont fait l'objet de 84000 prescriptions.

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

¹http://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 « Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien lorsque les règles hygiéno-diététiques ne se sont pas montrées efficaces »

« Les symptômes du reflux gastro-oesophagien sont habituellement sans gravité. Non traité, le RGO peut entraîner des complications et une dégradation de la qualité de vie. La spécialité AZANTAC 75 mg entre dans le cadre d'un traitement symptomatique. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen. Cette spécialité est un médicament de première intention lorsque les symptômes sont typiques et espacés (< 1 fois/semaine). Il existe des alternatives à cette spécialité, notamment les alginates, les antiacides et les IPP selon la fréquence des symptômes. Le service médical rendu de cette spécialité dans cette indication est faible. »

Dans l'indication « Ulcère gastrique ou duodéal évolutif »

« La maladie ulcéreuse gastro-duodénale peut engager le pronostic vital du patient par suite de complication. Les spécialités AZANTAC 50 mg /2 ml, 150 et 300 mg 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, 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. »

Dans l'indication « Œsophagite par reflux gastro-oesophagien »

« Les œsophagites par reflux gastro-oesophagien sont habituellement des maladies de gravité moyenne altérant la qualité de vie. Les spécialités AZANTAC 150 et 300 mg 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 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 ces spécialités est faible. »

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. La spécialité AZANTAC 150 mg 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 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 d'AZANTAC 150 mg est faible. »

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

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.

Les spécialités AZANTAC 50 mg /2 ml, 150 mg et 300 mg 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 « 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.

La spécialité AZANTAC 300 mg 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 antiH₂ 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 AZANTAC 300 mg est faible. »

Dans l'indication « Hémorragies de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale »

« Les hémorragies de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale peuvent engager le pronostic vital du patient.

La spécialité AZANTAC 50 mg/2 ml entre dans le cadre du traitement préventif et curatif.

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

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS 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.

Cependant, il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant une AMM.

Le service médical rendu par la spécialité AZANTAC 50 mg/2 ml est faible. »

Dans l'indication « Lésions gastro-duodénales liées au stress »

« Les lésions gastro-duodénales liées au stress peuvent engager le pronostic vital du patient par suite de complications.

La spécialité AZANTAC 50 mg/2 ml entre dans le cadre du traitement curatif.

Les données supportant l'intérêt des antisécétoires dans cette indication sont quasi inexistantes. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est mal établi.

En dehors de la présence d'au moins deux facteurs de risque (l'intubation et les troubles de la coagulation étant les plus importants), il n'y a pas de justification à prescrire un antisécétoire dans les situations de stress (situation de réanimation).

En présence de facteurs de risque, et compte tenu du manque de données, il n'est pas possible de recommander préférentiellement l'utilisation d'un IPP ou d'un antiH₂.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant une AMM.

Le service médical rendu par la spécialité AZANTAC 50 mg/2 ml 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 d'efficacité 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 correspondant aux indications de l'AMM :

- La collaboration Cochrane a effectué une revue des études 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). Il s'agit d'une actualisation en 2010 de la revue Cochrane, initialement publiée en 2003. Ont été inclus 57 essais³. Cette mise à jour n'a pas entraîné de modification des conclusions. Les auteurs approuvent les recommandations internationales, qui préconisent les traitements d'éradication (antibiothérapie) d'*Helicobacter pylori* chez les patients infectés présentant des maladies ulcéreuses peptiques; ces traitements facilitant la cicatrisation et la prévention des récives, spécialement pour les ulcères duodénaux.

- Une revue systématique et méta-analyse⁴ évaluant le traitement prophylactique de l'ulcère de stress.

Dix sept essais cliniques randomisés comparant un antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 (anti-H2 :cimétidine, ranitidine et famotidine) à un placebo ont été inclus dans cette analyse (soit un total de 1836 patients). Le critère principal de jugement était l'incidence de saignement clinique.

Les résultats ont montré que la prophylaxie de l'ulcère de stress par un anti-H2 réduisait le risque de saignement gastro-intestinal (OR 0,47; 95% IC :[0,29-0,76]; $p < 0,002$; $I^2=44\%$); cependant, l'effet du traitement n'a été observé que pour le sous groupe de patients n'ayant pas reçu de nutrition entérale. Chez les patients recevant une nutrition entérale, la prophylaxie de l'ulcère de stress n'a pas modifié le risque de saignement gastro-intestinal (OR 1,26; 95% IC :[0,43-3,7]).

Il n'a pas été observé d'augmentation du risque de pneumonie nosocomiale avec les anti-H2 (OR=1,53 ; 95% IC :[0,89-2,61]; $p = 0,12$; $I^2=41\%$); cependant, une augmentation de ce risque a été observée dans le sous groupe de patients recevant une nutrition entérale (OR= 2,81; 95% IC :[1,20-6,56]; $p = 0,02$; $I^2=0\%$).

Il n'a pas été observée d'effet de la prophylaxie de l'ulcère de stress sur la mortalité à l'hôpital (OR=1,03; 95% IC :[0,78-1,37]; $p = 0,82$). Il a cependant été observé une mortalité à l'hôpital supérieure pour les patients recevant une nutrition entérale et traités par anti-H2 (OR=1,89; 95% IC :[1,04-3,44]; $p = 0,04$; $I^2=0\%$).

Les auteurs concluent que chez les patients recevant une nutrition entérale, la prophylaxie de l'ulcère de stress par anti-H2 n'est peut être pas appropriée et qu'un tel traitement pourrait augmenter le risque de pneumonie et de décès. Cependant, les auteurs soulignent qu'aucune étude prospective n'a analysé l'influence de la nutrition entérale sur la prophylaxie de l'ulcère de stress, en conséquence, les résultats doivent être considérés comme exploratoires et interprétés avec prudence.

³ 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.

⁴ Marik P, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2010; 38(11) : 2222-8.

- Une méta-analyse évaluant l'efficacité et la tolérance des IPP versus anti-H2 dans le traitement prophylactique des saignements d'ulcère de stress chez des patients en soins intensifs⁵. Dans cette étude, 7 essais cliniques randomisés contrôlés ont été inclus (soit un total de 936 patients).

Une différence de risque globale de saignements de la partie haute du tractus gastro-intestinal liés au stress entre les IPP et les anti-H2 de -0,04 a été observée (95% IC : [-0,09-0,01]; $p = .08$; $I^2 = 66\%$). L'exclusion d'une étude (Levy) a permis de diminuer l'hétérogénéité et d'obtenir les résultats suivants : différence de risque globale de -0,02; 95% IC, -0,05-0,01; $p = 0,19$; $I^2 = 26\%$. Aucune différence n'a été observée entre les IPP et les anti-H2 quant au risque de pneumonie et de décès en soins intensifs.

Les auteurs concluent que cette méta-analyse ne met pas en évidence de preuve solide permettant de différencier les IPP des anti-H2- en termes de prophylaxie des saignements de la partie haute du tractus gastro-intestinal liés au stress, pneumonie et mortalité parmi les patients admis en soins intensifs.

- La collaboration Cochrane a effectué une revue des essais évaluant des IPP, des anti-H2 (cimétidine, famotidine, nizatidine et ranitidine) et des prokinétiques utilisés pour traiter à court terme les symptômes de reflux gastro-œsophagiens chez des adultes ayant une endoscopie normale. Cette revue a été actualisée en octobre 2009 et a inclus 32 essais avec au total 9 738 sujets (15 dans le groupe traitement empirique, 13 dans le groupe endoscopie normale et 4 dans les deux groupes).

Pour le traitement empirique (attribution indépendante de l'endoscopie) des symptômes de reflux, le critère principal de jugement était la guérison du pyrosis. Le risque relatif de rémission du pyrosis en comparaison au placebo a été de 0,37 (2 essais, IC 95% : 0,32-0,44) pour les IPP et de 0,77 pour les anti-H2 (2 essais, IC 95% : 0,60-0,99). En comparaison directe, les IPP apparaissent plus efficaces que les anti-H2 (7 essais, RR 0,66 ; IC 95% : 0,60-0,73).

En ce qui concerne le reflux à endoscopie normale, le risque relatif de guérison du pyrosis dans les essais *versus* placebo a été de 0,73 avec les IPP (8 essais, IC 95% : 0,67-0,78) et de 0,84 avec les anti-H2 (2 essais, IC 95% : 0,74-0,95). Dans les essais comparant IPP et anti-H2, les IPP apparaissent plus efficaces (3 essais, RR 0,78. IC 95% : 0,62-0,97).

Les auteurs concluent que les IPP sont plus efficaces que les anti-H2 pour soulager le pyrosis des patients traités de façon empirique et de ceux ayant un reflux à endoscopie normale ; le bénéfice étant plus grand dans la première situation⁶.

Par ailleurs, les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{7,8}.

06.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juin 2005 au 31 mai 2009).

⁵ Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. Crit Care Med 2010; 38(4): 1197-1205.

⁶ van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2- receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11.

⁷ AFSSAPS Recommandations de Bonne Pratique : « Les antiscrétroires gastriques chez l'adulte ». Argumentaire. Novembre 2007

⁸ AFSSAPS. Mise au point. « Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant ». Septembre 2005

▮ 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 « Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien lorsque les règles hygiéno-diététiques ne se sont pas montrées efficaces » (AZANTAC 75 mg uniquement)

▮ Le reflux gastro-oesophagien se définit comme le passage intermittent du contenu gastrique dans l'oesophage, en dehors d'efforts de vomissements. Phénomène physiologique si le reflux est peu fréquent, bref, asymptomatique, survenant essentiellement en période post-prandiale, le RGO est qualifié de pathologique s'il entraîne des symptômes et/ou des lésions.

Les symptômes du reflux gastro-oesophagien sont habituellement sans gravité. Lorsque les rechutes sont fréquentes, ces symptômes peuvent cependant entraîner une dégradation de la qualité de vie.

▮ La spécialité AZANTAC 75 mg entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

▮ Des mesures posturales (surélévation de la tête du lit) et hygiéno-diététiques (limiter la prise d'alcool...) sont tout d'abord habituellement recommandées. Le traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien se décline de la façon suivante à court terme, si les symptômes sont typiques et espacés (moins d'une fois par semaine) : il est recommandé d'utiliser ponctuellement et indifféremment un traitement d'action rapide (Grade A) :

- . soit un antiacide,
- . soit un alginat,
- . soit un anti-H2 (cimétidine 200-600 mg/j, ranitidine 75-225 mg/j, famotidine 10-20 mg), en 1 à 3 prises par jour.

Les IPP ne sont pas recommandés, car leur effet n'est pas immédiat.

▮ Il existe des alternatives à cette spécialité, notamment les alginates, les antiacides et les IPP selon la fréquence des symptômes.

Le service médical rendu par AZANTAC 75 mg reste faible dans cette indication.

Dans l'indication « Ulcère gastrique ou duodénal évolutif » (AZANTAC 150 mg, 300 mg et 50 mg/2 ml)

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

▮ Les spécialités AZANTAC 50 mg /2 ml, 150 et 300 mg entrent dans le cadre du traitement curatif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication reste 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 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 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 existe des alternatives thérapeutiques aux anti-H2, notamment les IPP.

Le service médical rendu par AZANTAC 150 mg, 300 mg et 50 mg/2 ml reste faible dans cette indication.

Dans l'indication « Œsophagite par reflux gastro-œsophagien » (AZANTAC 150 mg et 300 mg)

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

► Les spécialités AZANTAC 150 et 300 mg entrent dans le cadre du traitement curatif.

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

► Les recommandations de bonne pratique de l'Afssaps⁵ sur « les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des anti-H₂ 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).

« 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. [...] ».

► Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

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

Dans l'indication « Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal » (AZANTAC 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 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 AZANTAC 150 mg est insuffisant dans l'indication « traitement d'entretien de l'ulcère duodénal ».

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.

Les spécialités AZANTAC 50 mg /2 ml, 150 mg et 300 mg 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.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

Le service médical rendu par AZANTAC 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) » (AZANTAC 300 mg uniquement)

- ▀ L'éradication de *Helicobacter pylori* permet de modifier l'évolution naturelle de la maladie ulcéreuse en réduisant fortement la fréquence des récives 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 récives 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 AZANTAC 300 mg reste faible dans cette indication.

Dans l'indication « Hémorragies de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale » (AZANTAC 50 mg/2 ml uniquement)

- ▀ Les hémorragies de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▀ La spécialité AZANTAC 50 mg/2 ml entre dans le cadre du traitement préventif et curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est mal établi.

► Les recommandations de bonne pratique de l'Afssaps 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 : « Les IPP sont les seuls antisécétoires recommandés dans le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse, plus particulièrement pour la prévention des récives précoces après hémotase (spontanée ou secondaire à un traitement local endoscopique) (Grade A). En cas d'hémorragie digestive haute, il n'y a pas d'argument suffisamment fort pour recommander l'utilisation des IPP avant l'endoscopie diagnostique et/ou thérapeutique si celle-ci est faite dans le délai recommandé, c'est-à-dire les 24 premières heures. »

►.Cependant, il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant une AMM.

Le service médical rendu par AZANTAC 50 mg/2 ml reste faible dans cette indication.

Dans l'indication « Lésions gastro-duodénales liées au stress » (AZANTAC 50 mg/2 ml uniquement).

► Les lésions gastro-duodénales liées au stress peuvent engager le pronostic vital du patient par suite de complications.

► La spécialité AZANTAC 50 mg/2 ml entre dans le cadre du traitement curatif.

► Les données supportant l'intérêt des antisécétoires dans cette indication sont quasi inexistantes. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est mal établi.

► Selon les recommandations de bonne pratique de l'Afssaps sur « les antisécétoires gastriques chez l'adulte » : « En dehors de la présence d'au moins deux facteurs de risque (l'intubation et les troubles de la coagulation étant les plus importants), il n'y a pas de justification à prescrire un antisécétoire dans les situations de stress (situation de réanimation) (Grade A). » [...] « même en présence de facteurs de risque, les données supportant l'intérêt des antisécétoires dans cette indication sont quasi inexistantes et, dans ce contexte, il n'est pas possible de recommander préférentiellement l'utilisation d'un IPP ou d'un antiH₂. »

►.Il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant une AMM.

Le service médical rendu par AZANTAC 50 mg/2 ml reste faible dans cette indication.

Au total, le service médical rendu reste faible dans les indications :

- « Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien lorsque les règles hygiéno-diététiques ne se sont pas montrées efficaces » (AZANTAC 75 mg)
- « Ulcère gastrique ou duodéal évolutif » (par AZANTAC 150 mg, 300 mg et 50 mg/2 ml)
- « Œsophagite par reflux gastro-oesophagien » (par AZANTAC 150 mg et 300 mg)
- « Hémorragies de la maladie ulcéreuse gastro-duodéale » (AZANTAC 50 mg/2 ml)
- « Lésions gastro-duodénales liées au stress » (AZANTAC 50 mg/2 ml)
- « En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodéale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection) » (AZANTAC 300 mg)

Le service médical rendu reste insuffisant dans l'indication :

- « Syndrome de Zollinger-Ellison » (par AZANTAC 150 mg, 300 mg et 50mg/2ml)

Conformément aux avis de la même classe, le service médical rendu est insuffisant dans l'indication :

- « Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal » (AZANTAC 150 mg)

08 Recommandations de la Commission

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 de l'ulcère duodénal ».

► Conditionnements :

Adaptés aux conditions de prescription à l'exception de :

- AZANTAC 75 mg, comprimés pelliculés : B/28
- AZANTAC 75 mg, comprimés effervescents : B/28

La Commission rappelle que, conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

► Taux de remboursement : 15%

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