



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2011

### TAGAMET 200 mg, solution injectable IM ou IV

B/ 10 ampoules de 2 ml (CIP : 321 859-6)

### TAGAMET 200 mg, comprimés pelliculés

B/ 30 comprimés (CIP : 335 655-9 ou 352 445-9)

### TAGAMET 400 mg, comprimé pelliculé

B/ 30 comprimés (CIP : 325 768-5)

### TAGAMET 800 mg, comprimé effervescent

B/ 15 comprimés (CIP : 328 452-9)

B/ 15 comprimés (CIP : 331 910-4)

### TAGAMET 800 mg, comprimé pelliculé sécable

B/ 15 comprimés (CIP : 327 998-8)

### Laboratoire AXCAN PHARMA SAS

<b>DCI</b>	Cimétidine
<b>Code ATC (libellé)</b>	A02BA01 (Antagonistes des récepteurs H2)
<b>Conditions de Prescription et de Délivrance</b>	Liste II
<b>AMM (procédure) et Rectificatif(s) majeur(s)</b>	TAGAMET 200 mg, solution injectable IM ou IV : 29/11/1977 (procédure nationale) TAGAMET 200 mg, comprimé pelliculé : 04/04/1977 (procédure nationale) TAGAMET 400 mg, comprimé pelliculé : 05/07/1982 (procédure nationale) TAGAMET 800 mg, comprimé effervescent : 14/03/1986 (procédure nationale) TAGAMET 800 mg, comprimé pelliculé sécable : 25/04/1985 (procédure nationale)
<b>Motifs d'examen</b>	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)

---

### « 200 mg, solution injectable IM ou IV

- ulcère gastrique ou duodéal évolutif,
- traitement de l'œsophagite secondaire au reflux gastro-œsophagien,
- syndrome de Zollinger Ellison

### 200 mg comprimé pelliculé

- ulcère gastrique ou duodéal évolutif de l'adulte,
- traitement d'entretien de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible,
- traitement de l'œsophagite secondaire au reflux gastro-œsophagien,
- traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien,
- syndrome de Zollinger Ellison.

### 400 mg comprimés pelliculés

- ulcère gastrique ou duodéal évolutif de l'adulte,
- traitement d'entretien de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible,
- traitement de l'œsophagite secondaire au reflux gastro-œsophagien
- syndrome de Zollinger Ellison

### 800 mg comprimés effervescents et comprimés pelliculés sécables

- ulcère gastrique ou duodéal évolutif de l'adulte,
- traitement de l'œsophagite secondaire au reflux gastro-œsophagien,
- syndrome de Zollinger Ellison. »

## 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), TAGAMET a fait l'objet de 16000 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

---

### **TAGAMET 200 mg, comprimés pelliculés et solution injectable IM ou IV**

### **TAGAMET 400 mg, comprimés pelliculés**

### **TAGAMET 800 mg, comprimés effervescents et comprimés pelliculés sécables**

#### **D. Avis de la Commission du 7 septembre 2005 (Renouvellement d'inscription)**

##### **Chez l'adulte dans l'indication « alcalinisation du liquide gastrique dans le but de prévenir la survenue d'un syndrome de Mendelson, en anesthésie obstétricale »**

« Les conséquences d'une inhalation du liquide gastrique au cours de l'anesthésie obstétricale peuvent être sévères et engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il n'existe pas d'alternative à cette spécialité dans cette indication.

Le service médical rendu de cette spécialité dans cette indication est modéré.

##### **Chez l'adulte 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.

##### **Chez l'adulte dans l'indication « Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal 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.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative de l'ulcère duodénal.

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

Cependant, dans l'état actuel de la stratégie thérapeutique, le traitement d'entretien ne se justifie plus en raison d'une part de l'efficacité des alternatives et d'autre part de la capacité de vérifier la guérison (par endoscopie) qui dispensent d'un traitement d'entretien.

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

##### **Chez l'adulte dans l'indication « Ulcère gastrique ou duodénal évolutif »**

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

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative (cicatrisation de l'ulcère) mais ne guérissent pas la maladie s'il s'agit d'une maladie ulcéreuse liée à H.pylori.

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

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention. Les IPP représentent le traitement de choix de première intention dans cette indication.

Il existe des alternatives médicamenteuses dont les principaux sont les IPP, plus efficaces et mieux tolérés.

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

### **Chez l'adulte dans l'indication « traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien »**

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. Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen. Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention. Il existe des alternatives à ces spécialités, notamment les IPP plus efficaces et mieux tolérés. Le service médical rendu de ces spécialités dans cette indication est faible.

### **Chez l'adulte dans l'indication « Traitement de l'oesophagite secondaire au reflux gastro-oesophagien »**

Les oesophagites par reflux gastro-oesophagien sont habituellement des maladies de gravité moyenne altérant la qualité de vie. Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement curatif des oesophagites par reflux gastro-oesophagien. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen. Il existe des alternatives thérapeutiques. Les IPP plus efficaces et mieux tolérés, représentent le traitement de choix de première intention dans cette indication. Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention. Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est faible.

### **Chez l'enfant et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, dans l'indication «ulcère gastro-duodéal et oesophagite par reflux gastro-oesophagien »**

En cas de complications, l'ulcère gastro-duodéal et l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien chez l'enfant peuvent engager le pronostic vital du patient. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen. Cette spécialité est un médicament de deuxième intention. Il existe des alternatives médicamenteuses dont l'oméprazole plus efficace et mieux toléré. Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est faible ».

## **06 Analyse des données disponibles**

---

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

### **06.1 Nouvelles données cliniques disponibles**

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée 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 des IPP, des anti-H2 (cimétidine, famotidine, nizatidine et ranitidine) et des prokinétiques utilisés pour traiter à court terme les symptômes de reflux gastro-oesophagiens chez des adultes présentant 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 primaire d'évaluation 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 situation.<sup>2</sup>

Par ailleurs, les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte<sup>3,4,5,6</sup>.

## 06.2 Données de tolérance disponibles

- ▶ Le laboratoire n'a fourni aucune donnée de tolérance.
- ▶ 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 7 septembre 2005.**

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> AFSSAPS Recommandations de Bonne Pratique : « Les antiseécrétoires gastriques chez l'adulte ». Argumentaire. Novembre 2007

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

<sup>5</sup> AFSSAPS Recommandations de Bonne Pratique : « Les antiseécrétoires gastriques chez l'enfant ». Juin 2008

<sup>6</sup> AFSSAPS Recommandations de Bonne Pratique : « Les antiseécrétoires gastriques chez l'enfant ». Argumentaire. Juin 2008

## 07 Réévaluation du Service Médical Rendu

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

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

▀ Les spécialités TAGAMET 200 mg, solution injectable IM ou IV, 200 mg comprimé pelliculé, 400 mg comprimés pelliculés, 800 mg comprimés effervescents, 800 mg comprimés pelliculés sécables 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-H<sub>2</sub> 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 antisecretoire (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).

Chez l'enfant, Les ulcères non associés à une infection à *Helicobacter pylori* et qui ne sont pas d'origine médicamenteuse justifient un traitement par IPP pendant 4 à 6 semaines (accord professionnel). Dans le cas d'une infection à *Helicobacter pylori* prouvée, une bithérapie antibiotique associée à un IPP pendant 7 jours est recommandée, suivie d'un traitement par IPP pendant 3 à 5 semaines.

▀ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

**Le service médical rendu par TAGAMET 200 mg, solution injectable IM ou IV, 200 mg comprimé pelliculé, 400 mg comprimés pelliculés, 800 mg comprimés effervescents, 800 mg comprimés pelliculés sécables, reste faible dans cette indication de l'AMM.**

### Dans l'indication « traitement de l'œsophagite secondaire au reflux gastro-oesophagien »

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

▀ Les spécialités par TAGAMET 200 mg, solution injectable IM ou IV, 200 mg comprimé pelliculé, 400 mg comprimés pelliculés, 800 mg comprimés effervescents, 800 mg comprimés pelliculés sécables 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'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 (quelque soit le stade de gravité de l'œsophagite), mais celui des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP). Les antiH2 ont une place en cas de contre-indication aux IPP. 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 TAGAMET 200 mg, solution injectable IM ou IV, 200 mg comprimé pelliculé, 400 mg comprimés pelliculés, 800 mg comprimés effervescents, 800 mg comprimés pelliculés sécables reste faible dans cette indication de l'AMM.**

### **Dans l'indication « traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien » (TAGAMET 200 mg comprimé uniquement)**

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

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

▀ La spécialité TAGAMET 200 mg comprimé pelliculé 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-œsophagien se décline de la façon suivante :

Traitement initial 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 alginate,
- . 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.

- Si les symptômes sont typiques et rapprochés (une fois par semaine ou plus), il est recommandé de prescrire un IPP demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose) (Grade A) habituellement pendant 4 semaines. En cas d'inefficacité, une endoscopie digestive haute doit être réalisée (Accord professionnel). »

Traitement à long terme

« En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement chez les patients n'ayant pas d'œsophagite, le retentissement sur la qualité de vie impose un traitement d'entretien par IPP en recherchant la dose minimale efficace (Grade A).

Un traitement par IPP peut être proposé selon une modalité dite « à la demande » (prise quotidienne pendant les périodes symptomatiques) chez des patients sans œsophagite, après un traitement initial efficace par IPP pendant 4 semaines (Grade B). »

▀ 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 TAGAMET 200 mg comprimé pelliculé reste faible dans cette indication de l'AMM.**



Au total, le service médical rendu par TAGAMET 200 mg, solution injectable IM ou IV, 200 mg comprimé pelliculé, 400 mg comprimés pelliculés, 800 mg comprimés effervescents et pelliculés sécables, reste faible dans les indications :

- « ulcère gastrique ou duodénal évolutif »,
- « ulcère gastrique ou duodénal évolutif de l'adulte »,
- « traitement de l'œsophagite secondaire au reflux gastro-œsophagien »

Le service médical rendu par TAGAMET 200 mg comprimé pelliculé reste faible dans l'indication : « traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien ».

*Pour rappel, le service rendu par TAGAMET 200 mg, solution injectable IM ou IV, 200 mg comprimé pelliculé, 400 mg comprimés pelliculés, 800 mg comprimés effervescents et pelliculés sécables est insuffisant dans l'indication « syndrome de Zollinger Ellison »,*

*Le service rendu par TAGAMET 200 mg comprimé pelliculé et 400 mg comprimés pelliculés reste insuffisant dans l'indication « traitement d'entretien de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par Helicobacter pylori ou chez qui l'éradication n'a pas été possible ».*

## 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 suivantes : « *syndrome de Zollinger Ellison* » et « *traitement d'entretien de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par Helicobacter pylori ou chez qui l'éradication n'a pas été possible* ».

- 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>