

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 février 2015

GAVISCONPRO MENTHE, suspension buvable en sachet-dose

B/24 sachets-doses de 10 ml (CIP : 34009 376218 2 3)

B/48 sachets-doses de 10 ml (CIP : 34009 376219 9 1)

Laboratoire RECKITT BENCKISER HEALTHCARE FRANCE

DCI	Alginate de sodium Bicarbonate de potassium
Code ATC (2014)	A02BX13 (Médicament de l'ulcère peptidique et du reflux gastro-œsophagien)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L. 5123-2)
Indication concernée	« Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien tels que régurgitations acides, pyrosis, digestion difficile secondaire au reflux du contenu stomacal comme, par exemple, après chirurgie gastrique, lors d'une hernie hiatale, au cours de la grossesse ou lors d'une œsophagite.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 18/06/2006
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale

Classement ATC	A	Voies digestives et métabolisme
	A02	Médicaments pour les troubles de l'acidité
	A02B	Médicaments pour supprimer l'ulcère peptique et le RGO
	A02BX	Autres médicaments pour supprimer l'ulcère peptique et le RGO
	A02BX13	Acide alginique

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription pour les spécialités GAVISCONPRO MENTHE en sachets-doses aromatisés à la menthe.

La composition des spécialités GAVISCONPRO se distingue de celle des spécialités GAVISCON par :

- une concentration deux fois supérieure en alginate de sodium (1 000 mg/10 ml au lieu de 500 mg/10ml),
- la présence de bicarbonate de potassium au lieu du bicarbonate de sodium.

Pour rappel, les spécialités GAVISCONPRO suspension buvable présentées en flacons ont déjà été évaluées par la Commission le 30 mars 2005, sous leur ancienne dénomination "Alginat de sodium, bicarbonate de potassium, 1 000 mg/ 200 mg/ 10ml Reckitt Benckiser Healthcare LTD". Un avis favorable à l'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités avait été rendu et la Commission avait conclu à un SMR modéré dans l'indication de l'AMM et à une ASMR de niveau V par rapport à GAVISCON.

Depuis cet avis, les spécialités GAVISCONPRO n'ont jamais été inscrites sur les listes ni commercialisées, et n'ont par conséquent pas fait l'objet de la réévaluation de leur SMR conjointement aux spécialités GAVISCON en 2009 puis en 2011. Lors de la réévaluation de 2009¹ par autosaisine de la Commission, le SMR des spécialités GAVISCON est passé de modéré à faible, comme pour les autres spécialités de la classe. Ce SMR faible a été confirmé lors de la réévaluation de 2011².

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire revendique un SMR faible dans l'indication de l'AMM et une ASMR V.

¹ Avis de la Commission de la transparence du 13 mai 2009. Réévaluation du SMR de la gamme GAVISCON conformément à l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale.

² Avis de la Commission de la transparence du 5 octobre 2011. Réévaluation du SMR de la gamme GAVISCON sur saisine de la DGS conformément à l'article R.163-19/6° du code de la sécurité sociale.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien tels que régurgitations acides, pyrosis, digestion difficile secondaire au reflux du contenu stomacal comme, par exemple, après chirurgie gastrique, lors d'une hernie hiatale, au cours de la grossesse ou lors d'une œsophagite. »

03.2 Posologie

« **Adultes et enfants de plus de 12 ans:** 5 à 10 ml après les repas et au coucher (une à deux cuillères à café).

Enfants de moins de 12 ans: sur avis médical uniquement.

Personnes âgées: aucune adaptation de dose n'est requise pour cette population. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

A l'appui de cette demande, le laboratoire a déposé quatre études déjà évaluées par la Commission en 2005 dans le cadre de la demande d'inscription des spécialités GAVISCONPRO présentées en flacons:

- deux études, contrôlées, randomisées, en double aveugle, groupes parallèles, comparant l'efficacité de GAVISCONPRO à celle du placebo,
- une étude d'équivalence, randomisée, en simple aveugle, groupes parallèles, comparant l'efficacité de GAVISCONPRO à celle de GAVISCON suspension buvable,
- une étude non contrôlée, évaluant l'efficacité et la tolérance de GAVISCONPRO pendant la grossesse.

Ces études sont présentées dans un tableau en annexe.

En résumé, bien que certaines limites méthodologiques aient été relevées :

- deux études ont montré que GAVISCONPRO a été plus efficace que le placebo dans le traitement du reflux gastro-œsophagien,
- une étude comparative n'a pas montré de différence d'efficacité entre GAVISCONPRO et GAVISCON suspension buvable.
- GAVISCONPRO s'est montré efficace dans le traitement du pyrosis et du RGO au cours de la grossesse.

Une recherche de la littérature n'a pas mis en évidence d'autre étude clinique ayant évalué GAVISCONPRO dans son indication.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le RCP actuel des spécialités GAVISCONPRO ne fait mention que du risque, très rare (< 1/10 000), de survenue de manifestations allergiques telles qu'urticaire, bronchospasme, réactions anaphylactique ou anaphylactoïde.

A noter que le RCP des spécialités GAVISCON mentionne le risque d'effets indésirables liés à la présence de carbonate de calcium, excipient également présent dans la composition de GAVISCONPRO :

- « constipation éventuelle, qui est exceptionnelle grâce à la présence d'alginate,
- en usage prolongé, survenue possible d'hypercalcémie avec risque de néphrolithiase et d'insuffisance rénale ».

04.3 Stratégie thérapeutique³

Le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) comporte en priorité des mesures hygiéno-diététiques et posturales chez l'adulte. La première mesure consiste à surélever la tête du lit du patient. L'arrêt du tabac, de l'alcool, un régime pauvre en graisses et une perte de poids peuvent également être proposées.

Si ces mesures sont insuffisantes, un traitement médicamenteux pourra être indiqué.

Différentes options thérapeutiques médicamenteuses sont disponibles en cas de RGO : antiacides, alginates, anti-H2 et IPP. Les alginates ont une place dans le traitement initial à court terme du RGO sans œsophagite. En effet, les recommandations de l'Afssaps de 2007 préconisent dans cette situation :

- « 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. 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.»

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que :

05.1 Service Médical Rendu

- Le RGO est considéré comme une maladie lorsque les épisodes de pyrosis sont au moins hebdomadaires. Le RGO peut dégrader la qualité de vie et entraîner une œsophagite qui expose au risque de sténose œsophagienne, d'hémorragie digestive et d'endobrachyoœsophage.
- Les spécialités GAVISCONPRO entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Les alginates ont une efficacité démontrée mais limitée sur les symptômes du RGO et sont par ailleurs bien tolérés. Le rapport efficacité/effets indésirables de GAVISCONPRO est donc moyen dans son indication.
- Il existe des alternatives à ces spécialités : antiacides, anti H2 et enfin les IPP, d'autant plus efficaces pour le traitement symptomatique du RGO que les symptômes sont typiques et rapprochés dans le temps.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GAVISCONPRO est faible dans l'indication de l'AMM.

³ Recommandations de bonne pratique. Les antisécrétaires gastriques chez l'adulte. Afssaps. Novembre 2007. Disponibles sur le site www.snfge.org.

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

GAVISCONPRO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien par rapport aux spécialités GAVISCON.

05.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Annexe : Résumé tabulé des études cliniques d'efficacité de GAVISCONPRO

Etude	Objectif	Type d'étude	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Résultats
Etude 0104601	Démontrer la supériorité de l'efficacité de GAVISCONPRO par rapport au placebo chez des patients atteints de pyrosis.	Etude randomisée contrôlée versus placebo, double aveugle, multicentrique, d'une durée de 2 semaines.	Patients âgés de plus de 18 ans, atteints de pyrosis depuis au moins 1 mois, avec 2 épisodes au moins de pyrosis dans la semaine précédant le début de l'étude.	Les patients randomisés ont reçu : - soit 5 ml de GAVISCONPRO 4 fois par jour, - soit 5 ml de placebo 4 fois par jour.	Evaluation globale de l'efficacité par l'investigateur à la semaine 2. La réponse positive a été définie par une amélioration jugée bonne ou très bonne par l'investigateur sur une échelle à 5 items : très bonne, bonne, acceptable, faible, très faible.	287 patients ont été inclus dans la population ITT, 194 patients ont reçu GAVISCONPRO et 93 patients le placebo. Selon le jugement de l'investigateur, l'efficacité de GAVISCONPRO en termes de pourcentages de réponses positives au traitement a été supérieure (57,2%) à celle du placebo (35,5%) ($p = 0,009$).
Etude 0100901	Démontrer la supériorité de l'efficacité de GAVISCONPRO par rapport au placebo dans le traitement des symptômes du reflux gastro-oesophagien, caractérisés par un ou plusieurs symptômes tels que : pyrosis, douleurs rétrosternales, régurgitations acides, flatulence, nausées.	Etude randomisée contrôlée versus placebo, double aveugle, multicentrique, d'une durée de 4 semaines.	Patients âgés de plus de 18 ans, atteints de RGO dans les 24 heures précédant l'inclusion et ayant présenté au moins 2 épisodes symptomatiques de RGO dans la semaine précédant l'inclusion.	Les patients randomisés ont reçu : - soit 10 ml de GAVISCONPRO 4 fois par jour, - soit 10 ml de placebo 4 fois par jour.	Evaluation globale de l'efficacité par l'investigateur aux semaines 2 et 4. La réponse positive a été définie par une amélioration jugée bonne ou très bonne par l'investigateur sur une échelle à 5 items : très bonne, bonne, acceptable, faible, très faible.	94 patients ont été inclus dans la population ITT, 46 patients ont reçu GAVISCONPRO et 48 patients le placebo. Le pourcentage de réponses positives au traitement par GAVISCON PRO évalué par l'investigateur au moyen d'un questionnaire, a été supérieur à celui du placebo - à la 2ème semaine : 60% versus 26% ($p < 0,001$) ; - à la 4ème semaine : 55% versus 23% ($p = 0,001$). L'Odds Ratio de la réponse positive à la 2ème semaine a été de 4,96 (IC à 95% 1,92-12,78) et de 4,50 à la 4ème semaine (IC à 95 % 1,72 – 11,77).

Etude	Objectif	Type d'étude	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Résultats
Etude 0100902	Démontrer l'équivalence de l'efficacité de GAVISCONPRO et de GAVISCON suspension buvable dans le traitement des symptômes du RGO tels que pyrosis, douleur rétro-sternale, régurgitation gastrique, ballonnement, nausées.	Etude randomisée, simple aveugle, contrôlée, multicentrique, d'une durée de 4 semaines. Equivalence : différence observée entre l'efficacité de GAVISCONPRO et de GAVISCON suspension buvable incluse dans un intervalle de confiance à 90% de (- 0,2 – 0,2).	Patients atteints de symptômes de RGO dans les 24 heures précédent l'inclusion et ayant présenté au moins 2 épisodes symptomatiques de RGO dans la semaine précédant l'inclusion.	Les patients ont reçu : - soit 10 ml de GAVISCON PRO 4 fois par jour - soit 20 ml de GAVISCON suspension buvable 4 fois par jour.	Evaluation de l'efficacité du traitement en tenant compte de la sévérité et de la fréquence des symptômes. La réponse au traitement a été définie par une amélioration considérée bonne ou très bonne par l'investigateur par le biais d'une échelle à 5 items : très bonne, bonne, acceptable, faible, très faible.	205 patients ont été inclus dans la population ITT, dont 104 dans le groupe GAVISCON PRO et 101 dans le groupe GAVISCON suspension buvable. Il n'y a pas eu de différence d'efficacité en termes de réponses positives (bonne et très bonne réponses) entre les GAVISCON et GAVISCONPRO : - à la 2ème semaine $p = 0,367$, OR 1,46, intervalle de confiance à 90% (0,73-2,92), - à la 4ème semaine $p = 0,658$, OR 0,83, intervalle de confiance à 90 % (0,41 –1,66).
Etude 0103402	Evaluer l'efficacité et la tolérance de GAVISCONPRO dans le traitement du pyrosis au cours de la grossesse.	Etude de phase IV, ouverte, non contrôlée, d'une durée de 4 semaines.	Femmes enceintes jusqu'à 38 semaines d'aménorrhée, ayant un pyrosis pendant la grossesse, dont au moins un épisode est survenu au cours des 72 heures précédent l'inclusion.	GAVISCONPRO 5 à 10 ml, 4 fois par jour.	Evaluation globale par l'investigateur de l'efficacité du traitement en tenant compte de la fréquence et sévérité des épisodes de pyrosis et de RGO au cours du jour et de la nuit, évaluées au cours des visites prénatales. La réponse au traitement a été définie par une amélioration considérée bonne ou très bonne par l'investigateur par le biais d'une échelle à 5 items : très bonne, bonne, acceptable, faible, très faible.	150 patientes ont été incluses dans la population ITT. 88% des patientes (IC à 95 % : 82% – 93,1%) ont eu une réponse au traitement par GAVISCONPRO dans le traitement du pyrosis et du RGO au cours de la grossesse.