



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 septembre 2011

22 juin 2011

L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 22 juin 2011
a fait l'objet d'une audition le 14 septembre 2011

GAVISCON MENTHE, comprimé à croquer

Pilulier de 20 (CIP : 367 909- 6)

GAVISCON, suspension buvable

Flacon de 250 ml (CIP : 322 850- 2)

GAVISCON, suspension buvable

Boîte de 24 sachets (CIP : 330 952- 5)

GAVISCON NOURRISSON, suspension buvable en flacon

Flacon de 150 ml (CIP : 337 536-7)

Laboratoires RECKITT BENCKISER HEALTHCARE FRANCE

Alginate de sodium

Bicarbonate de sodium

Dates des A.M.M :

- GAVISCON MENTHE, comprimé : 18 avril 2005
- GAVISCON, suspension buvable en flacon : 19 juin 1979
- GAVISCON, suspension buvable en sachet : 6 mai 1988
- GAVISCON NOURRISSON, suspension buvable en flacon : 5 septembre 1994

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

GAVISCON suspension buvable en sachet ou en flacon

Alginate de sodium 500 mg

Bicarbonate de sodium 267 mg

Pour 10 mL

GAVISCON Menthe, comprimé à croquer

Alginate de sodium 500 mg

Bicarbonate de sodium 267 mg

Carbonate de calcium 160 mg

GAVISCON Nourrisson, suspension buvable en flacon

Alginate de sodium 500 mg

Bicarbonate de sodium 26,7 mg

par mL

1.2. Indications

GAVISCON MENTHE :

« Traitement des symptômes du reflux gastro-œsophagien tels que régurgitations acides, pyrosis et digestion difficile (liée au reflux), comme, par exemple, après les repas ou au cours de la grossesse, ou lors d'une œsophagite. »

GAVISCON suspension buvable et GAVISCON NOURRISSON :

« Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien. »

1.3. Posologie

Cf. RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

A Voies digestives et métaboliques

A02 Antiacides, médicaments de l'ulcère peptique et des flatulences

A02BX Autres médicaments de l'ulcère peptique et du reflux gastro-œsophagien

A02BX13 Acide alginique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM BIOGARAN, suspension buvable flacon de 250 ml
- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM EG, suspension buvable, flacon de 250 ml
- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM SANDOZ, suspension buvable, flacon de 250 ml
- ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM TEVA, suspension buvable, flacon de 250 ml
- TOPAAL (acide alginique, hydroxyde d'aluminium, hydrocarbonate de magnésium, silice), suspension buvable, flacon de 210 ml

Ces spécialités ont un SMR faible.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres médicaments utilisés dans le traitement des symptômes du reflux gastro-œsophagien :

- **Les antiacides**

- GELOX (monmectite, hydroxydes d'aluminium et de magnésium)
- GASTROPULGITE (Attapulgite de Mormoiron activée, Gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium codesséchés)
- MOXYDAR (oxyde d'aluminium hydraté, Hydroxyde de magnésium, Phosphate d'aluminium, Gomme guar enrobée)
- PHOSPHALUGEL (phosphate d'aluminium)
- ROCGEL (oxyde d'aluminium hydraté).

Ces spécialités ont un SMR faible.

Egalement indiqué dans le traitement symptomatique des régurgitations du nourrisson : GELOPECTOSE (pectine, cellulose, silice colloïdale), produit non remboursable.

- **Les antagonistes des récepteurs H2**

- TAGAMET (cimétidine) 200 mg, comprimé pellicule et comprimé effervescent et ses génériques
- RANIPLEX et AZANTAC (ranitidine) 75 mg, comprimé pellicule et comprimé effervescent et ses génériques
- PEPDINE (famotidine) 20 mg, comprimé pellicule et ses génériques

Ces spécialités ont un SMR faible.

- **Les inhibiteurs de la pompe à protons**

- EUPANTOL 20 mg, comprimé gastro-résistant
- EUPANTOL 40 mg, comprimé enrobé gastro-résistant
- INEXIUM 10 mg, granulé gastro-résistant pour suspension
- INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant
- INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant
- INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant
- INIPOMP 40 mg, comprimé enrobé gastro-résistant
- LANZOR 15 mg, gélule gastrorésistante
- LANZOR 30 mg, gélule gastrorésistante
- MOPRAL 10 mg, microgranule gastrorésistante en gélule
- MOPRAL 20 mg, microgranule gastrorésistante en gélule
- OGAST 15 mg, gélule gastro-résistante
- OGAST 30 mg, gélule gastro-résistante
- OGASTORO 15mg, comprimé orodispersible
- OGASTORO 30mg, comprimé orodispersible
- PARIET 10 mg, comprimé gastro-résistant
- PARIET 20 mg, comprimé gastro-résistant
- ZOLTUM 10 mg, microgranule gastrorésistante en gélule
- ZOLTUM 20 mg, microgranule gastrorésistante en gélule.

et leurs génériques.

Ces spécialités ont un SMR important.

3. RAPPEL DU PRECEDENT AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rappel de l'avis du 18 avril 2007 (renouvellement d'inscription) :

Le service médical rendu par la spécialité GAVISCON NOURRISSON, suspension buvable reste important dans l'indication de l'AMM.

Rappel de l'avis du 13 mai 2009 (réévaluation du SMR-cet avis ne concernait pas GAVISCON NOURRISSON) :

Le service médical rendu par ces spécialités est faible dans les indications de l'AMM.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude (étude 2010-019563-11).

Objectif et schéma de l'étude : Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en double insu double placebo comparant GAVISCON suspension buvable à l'oméprazole 20 mg chez des patients ayant un reflux gastro-œsophagien (RGO) non traité. L'objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité de GAVISCON suspension buvable par rapport à l'oméprazole 20 mg en termes de délai d'obtention d'une période de 24 heures consécutives sans pyrosis. Il est à noter que l'efficacité des IPP dans le RGO n'est pas immédiate et nécessite un traitement de 4 semaines. Dans cette étude, du fait de son schéma de traitement, l'effet de l'oméprazole a pu être sous-estimé.

L'hypothèse de non-infériorité était validée si la différence sur le délai d'obtention d'un soulagement de 24 h consécutives sans pyrosis entre GAVISCON et l'oméprazole 20 mg, n'excédait pas 0,5 jour. Avec un risque α à 5 % et un risque β à 95 %, le nombre de sujets nécessaires était de 88 par groupe.

L'étude a été réalisée chez des patients suivis en médecine générale.

GAVISCON suspension buvable devait être administré, à la posologie quotidienne de 10 ml 4 fois par jour après les 3 principaux repas et le soir au coucher. L'oméprazole 20 mg, microgranules gastro-résistantes devait être administré oralement, à la posologie quotidienne de 20 mg le matin. Ces traitements étaient administrés pendant une durée maximale de 14 jours.

Critères d'inclusion : homme ou femme de 18 à 60 ans, ayant entre 2 et 6 épisodes de RGO par semaine avec pyrosis, avec ou sans régurgitations, non traités depuis au moins 2 mois par une association alginate/antiacide ou par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP).

Critères de non inclusion, notamment :

- patients ayant principalement des symptômes atypiques, digestifs ou extra-digestifs,
- suivi pour un ulcère gastrique ou duodéal,
- opéré du tractus digestif supérieur,
- atteint d'une affection néoplasique du tractus digestif supérieur ou ORL.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le délai moyen d'obtention d'une période de 24 heures consécutives sans pyrosis évaluée par le médecin à J7 à l'aide du semainier du patient.

Ce délai moyen était déterminé à partir de l'écart entre la première prise et la date d'obtention d'un soulagement de 24 heures consécutives sans pyrosis à partir de l'auto-questionnaire rempli par le patient de J1 à J7. Ce critère ne correspond pas au critère habituellement utilisé qui est le soulagement du pyrosis à 4 semaines. Le délai de recueil du critère de jugement (7 jours) est donc trop court.

Résultats :

Un total de 278 patients a été inclus. Deux patients non évaluables ont été exclus de l'analyse. Parmi les patients inclus, 135 patients ont reçu GAVISCON et 141 patients ont été traités par oméprazole.

Le délai moyen d'apparition d'une période de 24h sans pyrosis était, pour les patients avec période d'au moins 24 heures sans pyrosis à J7: $1,4 \pm 1,5$ jours dans le groupe GAVISCON versus $1,4 \pm 1,6$ jours dans le groupe oméprazole (ANOVA, $p = 0,97$).

4.2. Tolérance

L'incidence globale des événements indésirables a été comparable entre les groupes : 12,6% dans le groupe GAVISCON versus 14,2% dans le groupe oméprazole ($p = 0,70$).

Les événements indésirables sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 Incidence globale des événements indésirables (> 0,5%)

	GAVISCON N=135 (%)	Oméprazole N=141 (%)	Total N=276 (%)	p
Patients avec au moins un EI	17 (12,6)	20 (14,2)	37 (13,4)	0,70
J0 à J7	12 (9,1)	13 (9,2)	25 (9,2)	0,97
J7 à J14	7 (5,5)	8 (5,8)	15 (5,6)	0,91
Nausées	3 (2,2)	2 (1,4)	5 (1,8)	
Constipation	3 (2,2)	1 (0,7)	4 (1,5)	
Rhinopharyngite	2 (1,5)	2 (1,4)	4 (1,5)	
Intolérance médicamenteuse	1 (0,7)	2 (1,4)	3 (1,1)	
Distension abdominale	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)	
Diarrhées	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)	
Douleur abdominale	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)	
Rhinite	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)	
Toux	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (0,7)	

Conclusion

Dans une étude de non infériorité incluant 278 patients et comparant GAVISCON suspension buvable à l'oméprazole 20 mg, le délai de moyen d'apparition d'une période de 24h sans pyrosis à J7, chez des patients ayant un reflux gastro-œsophagien (RGO) non traité a été de $1,4 \pm 1,5$ jours dans le groupe GAVISCON et de $1,4 \pm 1,6$ jours dans le groupe oméprazole (ANOVA, $p = 0,97$). Le délai très court (7 jours) de recueil du critère de jugement principal ne permet pas, d'une part, de considérer l'effet réel de l'oméprazole et, d'autre part, d'évaluer GAVISCON sur un critère usuel qu'est le soulagement du pyrosis à 4 semaines.

Les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence car :

- l'étude est présentée comme une étude de non-infériorité, mais l'analyse statistique réalisée est celle d'une étude de supériorité,
- le choix de la valeur de la borne de non-infériorité n'est pas argumenté,
- l'étude n'a pas de troisième bras placebo, bien qu'il eût été éthiquement acceptable.

La survenue d'événements indésirables a été comparable entre les deux groupes et sans caractère remarquable.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2011), ces spécialités ont fait l'objet de 1 775 000 prescriptions, particulièrement dans le reflux gastro-œsophagien (48% des prescriptions), la gastrite et la duodénite (8,3%), la hernie diaphragmatique (3,7%) et la dyspepsie (2,1%). La posologie moyenne quotidienne était de 2,7 comprimés.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

- Chez l'adulte

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'endobrachyoesophage.

Des mesures posturales, l'arrêt du tabac, de l'alcool, un régime pauvre en graisses et une perte de poids peuvent être proposés en premier lieu dans la prise en charge.

Les antiacides et les alginates ont une efficacité démontrée mais limitée sur les symptômes du RGO¹. Les données disponibles ne permettent pas de mesurer la quantité d'efficacité de cette spécialité par ailleurs bien tolérée. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est donc moyen dans cette indication.

Les spécialités GAVISCON entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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.

Le service médical rendu par ces spécialités reste faible.

- Chez le nourrisson

Les symptômes du RGO sont habituellement sans gravité, mais non traité le RGO peut entraîner une dégradation de la qualité de vie et des complications : pathologies pharyngées, œsophagite, sténose peptique, endobrachyoesophage, plus rarement hémorragie digestive.

Un retentissement sur la croissance chez l'enfant, des manifestations respiratoires ou ORL chroniques et des malaises peuvent également être observés. L'œsophagite érosive ou ulcérée par RGO est une pathologie rare et grave, particulièrement lorsque les enfants présentent une pathologie neurologique ou après une chirurgie pour atrésie de l'œsophage.

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

Bien que peu de données récentes viennent le confirmer, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention pour le traitement symptomatique du RGO du nourrisson.

Il existe des alternatives à cette spécialité.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important.

¹ Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : diagnostic et traitement. Les Conférences de Consensus SNFGE, 1999

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement du 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 de 10 à 15 cm. 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.

Chez le nourrisson, la réassurance des parents et la mise en route de mesures hygiéno-diététiques (fractionnement pour diminuer le volume des repas, épaississement du biberon) sont en général suffisantes chez l'enfant de moins de 36 mois. L'évolution est le plus souvent favorable, avec une diminution ou une disparition des symptômes lors de l'acquisition de la marche. Les régurgitations simples du nourrisson (de 28 jours à 18 mois) ne justifient pas de traitement par IPP.

Les alginates et les antisécrétoires gastriques ont leur place dans le traitement du RGO modéré et espacé².

Les alginates forment un gel surnageant à la surface du contenu gastrique avec un effet de barrière physique, réduisant le nombre et la durée moyenne des épisodes de RGO. Ils doivent être pris après les repas, et éventuellement au coucher.

Les inhibiteurs de la pompe à protons à demi-dose sont indiqués dans le traitement symptomatique du reflux gastro-œsodéal et des symptômes associés (pyrosis, régurgitations gastriques, douleurs à la déglutition).

Des symptômes typiques rapprochés (une fois par semaine ou plus), sans symptôme d'alarme, nécessitent un traitement continu pendant environ 4 semaines.

En cas de succès, le traitement doit être arrêté.

Il n'a pas été démontré que les antiacides+alginates étaient plus efficaces que les antiacides seuls sur les symptômes du reflux gastro-œsophagien (RGO). Les études comparant les alginates+antiacides aux antiacides seuls datent, pour la plus récente, de 1980. Ces études ont montré des résultats contrastés, ne permettant pas d'affirmer la supériorité des alginates+antiacides sur les antiacides seuls³.

Les recommandations de l'Afssaps 2007 stipulent en effet « qu'en cas de traitement symptomatique du RGO lorsque les règles hygiéno-diététiques ne se sont pas montrées efficaces, lors du 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)⁴ ».

² épisodes espacés : 1 à 2 fois par semaine

³ NICE (August 2004). Dyspepsia - management of dyspepsia in adults in primary care.

⁴ AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte ; 2007

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 et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission de la transparence souhaite que lors du prochain renouvellement d'inscription, des données confirmant l'efficacité de GAVISCON dans la population pédiatrique traitée lui soient transmises.