

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 mars 2005

Alginate de sodium Bicarbonate de potassium Reckitt Benckiser Healthcare limited
1000 mg/200mg/10 ml, suspension buvable
(flacon de 200 ml et 500 ml)

Laboratoires RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (UK) limited

Alginate de sodium
Bicarbonate de potassium

Date de l'AMM : 31 mars 2004

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Alginate de sodium

Bicarbonate de potassium

1.2. Indication

Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien 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 lors d'une oesophagite.

1.3. Posologie

Adultes et enfants de plus de 12 ans : 5 à 10 ml après les repas et au coucher.

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

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

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

A : Voies digestives et métabolisme

02 : Médicaments pour les troubles de l'acidité

B : Médicaments pour supprimer l'ulcère peptique et le RGO

X : Autres médicaments pour supprimer l'ulcère peptique et le RGO

13 : Acide alginique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Alginates

- acide alginique, alginate de sodium, hydroxyde d'aluminium, bicarbonate de potassium (GAVISCON), comprimé

- acide alginique, hydroxyde d'aluminium, hydrogencarbonate de magnésium, silice (TOPAAL), comprimé à croquer et suspension buvable et son générique

- alginate de sodium, bicarbonate de potassium (GAVISCON), suspension buvable en sachets et flacon et son générique

2.2 Médicaments à même visée thérapeutique

Antagonistes des récepteurs H2

- cimétidine (TAGAMET) 200 mg, comprimé pelliculé et comprimé effervescent

- ranitidine (RANIPLEX) 75 mg, comprimé pelliculé

- ranitidine (AZANTAC) 75 mg, comprimé pelliculé et comprimé effervescent

Antiacides

- attapulgite de Mormoiron, gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium (GASTROPULGITE), poudre pour suspension buvable
- hydroxydes d'aluminium et de magnésium (XOLAAM), comprimé à sucer ou à croquer, suspension buvable
- oxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, phosphate d'aluminium (MOXYDAR), comprimé pour suspension buvable
- phosphate d'aluminium (PHOSPHALUGEL), comprimé à croquer et suspension buvable sans sucre
- oxyde d'aluminium (ROCGEL), suspension buvable en sachets

Inhibiteurs de la pompe à protons

- ésoméprazole (INEXIUM) 20 mg, comprimé
- lanzoprazole (LANZOR) 15 mg, microgranules en gélule
- lanzoprazole (OGAST) 15 mg, microgranules en gélule
- oméprazole (MOPRAL) 10 mg, gélule (seulement en cas de résistance aux traitements de 1^{ère} intention : conseils hygiéno-diététiques, antiacides, alginates)
- oméprazole (MOPRAL) 20 mg (seulement en cas de résistance à un traitement à la posologie de 10 mg)
- oméprazole (ZOLTUM) 10 mg, gélule (seulement en cas de résistance aux traitements de 1^{ère} intention : conseils hygiéno-diététiques, antiacides, alginates)
- oméprazole (ZOLTUM) 20 mg, gélule (seulement en cas de résistance à un traitement à la posologie de 10 mg)
- pantoprazole (INIPOMP) 20 mg, comprimé
- rabéprazole (PARIET) 10 mg, comprimé

2.3 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

oméprazole (MOPRAL) 20 mg, gélules

Le plus économique en coût de traitement

Alginate de sodium/bicarbonate de potassium (BIOGARAN), sachets-doses et suspension buvable (flacon)

Le dernier inscrit

Alginate de sodium/bicarbonate de potassium (BIOGARAN), suspension buvable (flacon) (JO : 2/12/2003)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

Quatres études¹ cliniques de phase III ont été fournies :

- 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 du GAVISCON suspension buvable,

¹ Dans ces études, la spécialité est présentée sous le nom de GAVISCONPRO.

- une étude non contrôlée, évaluant l'efficacité et la tolérance de GAVISCONPRO pendant la grossesse.

1^{ère} étude (0104601)

Efficacité

Objectif : démontrer la supériorité d'efficacité de GAVISCONPRO (5 ml 4 fois par jour) par rapport au placebo chez des patients atteints de pyrosis.

Méthodologie :

Etude contrôlée en double aveugle, groupes parallèles, pendant une période de 2 semaines.

Les patients randomisés ont reçu :

- soit 5 ml de GAVISCONPRO 4 fois par jour
- soit 5 ml de placebo 4 fois par jour

Critères d'inclusion :

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.

Critère principal de jugement : évaluation globale de l'efficacité du traitement par l'investigateur à la semaine 2. La réponse positive au traitement a été définie par une amélioration considérée bonne ou très bonne par l'investigateur sur une échelle à 5 items : très bonne, bonne, acceptable, faible, très faible.

Critères secondaires : sévérité² et fréquence du pyrosis et des régurgitations gastriques (analyse standardisée des aires sous la courbe , présence ou absence des symptômes dans les 7 jours précédant la visite finale) évaluées par le patient.

Résultats:

297 patients ont été randomisés : 199 patients ont reçu GAVISCONPRO et 98 patients le placebo.

Plusieurs analyses ont été réalisées. Aucune des analyses n'a porté sur l'ensemble de la population.

L'analyse s'en rapprochant le plus, c'est-à-dire portant sur le plus grand nombre de patients a été retenue (287 patients sur 297 patients, 194 patients dans le groupe GAVISCONPRO et 93 patients dans le groupe placebo).

² Echelle à 4 items pour la sévérité : absence = 0, moyenne = 1, modérée = 2, sévère = 3

Critère principal de jugement

Efficacité selon le jugement global de l'investigateur (ITT)

	GAVISCONPRO	placebo
N = 287	194	93
Caractéristiques de la réponse au traitement :	nombre (pourcentage de patients)	nombre (pourcentage de patients)
- Réponse positive (très bonne et bonne)	111 (57,2%)	33 (35,5%)
- Non réponse au traitement (réponse acceptable, faible et très faible)	83 (42,8%)	60 (64,5%)

L'efficacité de GAVISCONPRO en termes de pourcentages de réponses positives au traitement a été supérieure (57, 2%) à celle du placebo (35,5%) ($p = 0,009$).

Critères secondaires

Seuls 245³ patients ont été pris en compte pour l'analyse des critères secondaires, 169 patients dans le groupe GAVISCONPRO et 76 patients dans le groupe placebo.

Le pourcentage moyen de jours sans survenue de pyrosis a été significativement plus élevé dans le groupe traité par GAVISCONPRO (47,7 %) que dans le groupe sous placebo (31 %) ($p = 0,0005$).

La fréquence et la sévérité du pyrosis ont été moindres sous traitement par GAVISCON PRO que sous placebo (respectivement $p = 0,0017$ et $p < 0,0001$).

Il n'a pas été observé de différence significative entre les 2 groupes pour le pourcentage de jours sans survenue de régurgitations acides. Cependant la fréquence et de la sévérité des régurgitations acides ont été moindres sous traitement par GAVISCON PRO que sous placebo (respectivement $p = 0,0013$ et $p = 0,0137$).

Tolérance

La tolérance a été évaluée sur 285 patients dont 192 patients dans le groupe GAVISCONPRO et 93 patients dans le groupe placebo.

199 événements indésirables ont été observés chez 127 patients dont 81 dans le groupe GAVISCONPRO et 46 dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été gastro-intestinaux :

- dyspepsie : 26 patients (14%) dans le groupe traité par GAVISCON PRO et 21 patients (13%) dans le groupe placebo,
- le reflux gastro-oesophagien : 14 patients (7%) dans le groupe traité par GAVISCONPRO et 9 patients (10%) dans le groupe placebo.

Le reflux gastro-oesophagien, observé comme événement indésirable, est plutôt un critère d'efficacité. La fréquence observée du RGO (7% des patients traités par GAVISCONPRO) pourrait être liée à un manque d'efficacité du traitement.

³ Parmi les 297 patients randomisés 52 patients ont été exclus de l'analyse : 12 patients n'ont pas pris le traitement et les données en fin d'étude n'ont pas été disponibles pour 40 patients.

Conclusion

Selon le jugement de l'investigateur, GAVISCON PRO a été plus efficace que le placebo sur les symptômes du reflux gastro-oesophagien, notamment sur la fréquence et la sévérité du pyrosis et des régurgitations acides.

Le pourcentage de jours sans survenue de pyrosis a été significativement plus élevé dans le groupe GAVISCON PRO que dans le groupe placebo.

Cependant, il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes concernant le pourcentage de jours sans survenue de régurgitations acides.

Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait des insuffisances méthodologiques de l'étude :

- les analyses présentées ne sont pas des analyses en ITT stricto sensu
- le double aveugle n'a pas été respecté
- l'évaluation des patients a été réalisée uniquement à la dernière visite
- il n'y a pas eu de test statistique permettant d'estimer la comparabilité des valeurs initiales de l'intensité des symptômes entre les deux groupes de traitement.
- l'estimation globale et unique de l'investigateur n'apparaît pas suffisamment appropriée.

2 ème étude (0100901)

Efficacité

Etude en double aveugle, contrôlée, groupes parallèles, pendant une période de 4 semaines.

Objectif : démontrer la supériorité de l'efficacité de GAVISCON PRO (10 ml 4 fois par jour) par rapport au placebo dans le traitement des symptômes du reflux gastro-oesophagien, caractérisés un ou plusieurs symptômes tels que : pyrosis, douleurs rétro-sternales, régurgitations acides, flatulence, nausées.

Critères d'inclusion :

Patients âgés de plus de 18 ans, atteints de reflux gastro-oesophagien dans les 24 heures précédant l'inclusion et ayant présenté au moins 2 épisodes symptomatiques de reflux gastro-oesophagien dans la semaine précédant l'inclusion.

Les symptômes de RGO ont été recueillis dans les 24 heures précédant les visites à J 0, à la fin de la 2 ème semaine et de la 4 ème semaines de traitement.

Critère principal de jugement : évaluation globale de l'efficacité du traitement par l'investigateur aux semaines 2 et 4. 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.

Critères secondaires :

évaluation par le patient de l'efficacité du traitement à la fin de la 2 ème semaine et de la 4 ème semaines de l'étude en tenant compte de la sévérité et de la fréquence du pyrosis et des régurgitations acides, des flatulences et des nausées.

Résultats (ITT) :

Parmi les 100 patients randomisés, 94 patients ont été inclus dans la population ITT 46 patients dans le groupe GAVISCON PRO et 48 dans le groupe placebo.

Parmi les 6 patients exclus, 2 patients ont retiré leur consentement et il n'y a pas eu de donnée disponible en fin d'étude pour 4 patients (perdus de vue).

Critère principal de jugement

Evaluation de la réponse au traitement par l'investigateur (ITT)

	GAVISCONPRO		placebo	
N = 94	46		48	
	semaine 2	semaine 4 (LOCF)	semaine 2	semaine 4 (LOCF)
	nombre (pourcentage de patients)		nombre (pourcentage de patients)	
Caractéristiques de la réponse au traitement :				
Très bonne	12 (28%)	15 (34%)	5 (11%)	6 (13 %)
Bonne	14 (33%)	9 (20%)	7 (15%)	5 (11%)
acceptable	8 (19%)	14 (32%)	13 (28%)	8 (17%)
Faible	8 (19%)	5 (11%)	14 (30%)	20 (43%)
Très faible	1 (2%)	1(2%)	8 (17%)	8 (17%)
- Réponse positive (très bonne et bonne)	26 (60%)	24 (55%)	12 (26%)	11 (23%)
- Non réponse au traitement (réponse acceptable, faible et très faible)	17 (40%)	20 (45%)	35 (74%)	36 (77%)
<u>2^{ème} semaine</u> p OR Intervalle de confiance à 95%	P < 0,001 4,96 (1,92 – 12,78)			
<u>4^{ème} semaine</u> p OR Intervalle de confiance à 95%	P = 0,001 4,50 (1,72 – 11,77)			

A la 2^{ème} semaine, le pourcentage de réponses positives au traitement par GAVISCON PRO (60%), évalué par l'investigateur au moyen d'un questionnaire, a été supérieur à celui du placebo (26%) ($p < 0,001$).

A la 4^{ème} semaine, le pourcentage de réponses positives au traitement par GAVISCONPRO (55%) a également été supérieur à celui du placebo (23%) ($p = 0,001$).

L'Odds Ratio de la réponse positive à la 2^{ème} semaine a été de 4,96 (intervalle de confiance à 95% 1,92-12,78) et de 4,50 à la 4^{ème} semaine (intervalle de confiance à 95 % 1,72 – 11,77).

Les données d'efficacité des patients absents à la visite de la 2^{ème} semaine n'ont pas été prises en compte dans la population ITT (limite méthodologique).

Critères secondaires

	J 0		2 ème semaine		4 ème semaine	
Nombre de patients avec symptômes	Gaviscon Pro n=46	Placebo n = 48	Gaviscon Pro n=46	Placebo n = 48	Gaviscon Pro n=46	Placebo n = 48
<u>pendant le jour</u>	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Pyrosis	41 (89%)	44 (92 %)	22 (49%)	32 (68%)	19 (42%)	33 (70%)
Régurgitation acide	31 (67%)	30 (63%)	12 (27%)	17 (36%)	12 (27%)	17 (36%)
Flatulence	25 (54%)	27 (56%)	10 (22%)	10 (21%)	9 (20%)	10 (21%)
nausées	14 (30%)	11 (23%)	6 (13%)	4 (9%)	3 (7%)	6 (13%)
<u>Survenue nocturne des symptômes</u>						
Pyrosis	28 (61%)	34 (71%)	16 (36%)	23 (49%)	13 (29%)	26 (55%)
Régurgitation acide	18 (39%)	21 (44%)	12 (27%)	10 (21%)	8 (18%)	10 (21%)
Flatulence	12 (26%)	15 (31%)	7 (16%)	5 (11%)	7 (16%)	6 (13%)
nausées	3 (7%)	5 (10%)	2 (4%)	3 (6%)	1 (2%)	2 (4%)

Il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes sur le nombre de patients atteints de pyrosis, régurgitation acide, flatulence et nausées entre le début et la fin de l'étude.

Tolérance

La tolérance a été évaluée sur 98 patients dont 48 dans le groupe GAVISCONPRO et 50 dans le groupe placebo.

73 événements indésirables ont été observés chez 32 patients.

13 patients (27 %) ont eu au moins un événement indésirable dans le groupe GAVISCONPRO et 19 patients (38 %) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été gastro-intestinaux :

- 10 (21%) patients dans le groupe GAVISCONPRO
- 11 (22%) patients dans le groupe placebo.

Conclusion

Selon le jugement de l'investigateur GAVISCONPRO a été plus efficace que le placebo en termes de pourcentages de réponses au traitement « bonne » et « très bonne » dans le traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien.

Cependant il n'a pas été observé de différence significative sur le nombre de patients atteints de pyrosis, régurgitations acides, flatulence et nausées entre le début et la fin de l'étude.

Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait des insuffisances méthodologiques de l'étude :

- l'analyse présentée n'est pas une analyse en ITT stricto sensu
- il n'y a pas eu de test statistique permettant d'estimer la comparabilité des valeurs de base de l'intensité des symptômes entre les deux groupes de traitement.
- l'estimation globale et unique de l'investigateur n'apparaît pas suffisamment appropriée.

3 ème étude (0100902)

Objectif : démontrer l'équivalence de l'efficacité de GAVISCONPRO et de GAVISCON suspension buvable dans le traitement des symptômes du reflux gastro-oesophagien tels que pyrosis, douleur rétro-sternale, régurgitation gastrique, ballonnement, nausées.

Critères d'inclusion :

Patients atteints de symptômes de reflux gastro-oesophagien dans les 24 heures précédant l'inclusion et ayant présenté au moins 2 épisodes symptomatiques de reflux gastro-oesophagien dans la semaine précédant l'inclusion.

Méthodologie :

Etude, non contrôlée, pendant une période 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).

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.

Critère principal de jugement :

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.

Critères secondaires

Evaluation par le patient de l'efficacité du traitement à la fin de la 2^{ème} semaine et de la 4^{ème} semaine de l'étude en tenant compte de la sévérité et de la fréquence du pyrosis et des régurgitations acides, des flatulences et des nausées.

Résultats:

211 patients ont été randomisés. L'analyse en ITT a porté sur 205 patients dont 104 dans le groupe GAVISCON PRO et 101 dans le groupe GAVISCON suspension buvable.

On ne disposait pas de données en fin d'étude pour les 6 patients exclus.

Evaluation de la réponse au traitement par l'investigateur (ITT)

	GAVISCONPRO		GAVISCON suspension buvable	
	semaine 2 n = 104	semaine 4 (LOCF) n = 104	semaine 2 n = 101	semaine 4 (LOCF) n = 101
	nombre (pourcentage de patients)		nombre (pourcentage de patients)	
Caractéristiques de la réponse au traitement :				
Très bonne	40 (40%)	39 (39%)	32 (32%)	37 (37%)
Bonne	27 (27%)	27 (27%)	29 (29%)	30 (30%)
acceptable	23 (23%)	22 (22%)	24 (24%)	18 (18%)
Faible	8 (8%)	10 (10%)	13 (13%)	13 (13%)
Très faible	3 (3%)	3 (3%)	2 (2%)	2 (2%)
- Réponse positive (très bonne et bonne)	67 (66%)	66 (65%)	61 (61%)	67 (67%)
- Non réponse au traitement (réponse acceptable, faible et très faible)	34 (34%)	35 (35%)	39 (39%)	33 (33%)
<u>2^{ème} semaine</u> p OR Intervalle de confiance à 95%	P = 0,398 1,29 (0,79 –0,169)			
<u>4^{ème} semaine</u> p OR Intervalle de confiance à 95%	P = 0,890 0,96 (0,58 –0,097)			

La définition retenue pour la population en ITT a été celle des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et pour lesquels on dispose de données en fin d'étude (limite méthodologique)

Il n'y a pas eu de test statistique permettant d'estimer la comparabilité des valeurs initiales de l'intensité des symptômes entre les deux groupes de traitement.

Il n'y a pas eu de différence d'efficacité en termes de réponses positives (bonne et très bonne réponses) entre les 2 groupes :

- à la 2^{ème} semaine p = 0,367, OR 1,46, intervalle de confiance à 90% (0,73-2,92),
- à la 4^{ème} semaine p = 0,658, OR 0,83, intervalle de confiance à 90 % (0,41 –1,66)

Critères secondaires

	J 0		<u>2 ème semaine</u>		<u>4 ème semaine</u>	
Nombre de patients avec symptômes	Gaviscon pro N =104	Gaviscon Suspension buvable N = 101	Gaviscon pro N = 104	Gaviscon Suspension buvable N = 101	Gaviscon pro N = 104	Gaviscon Suspension buvable N = 101
<u>pendant le jour</u>						
Pyrosis	103 (99%)	98 (97%)	46 (46%)	45 (45%)	39 (39%)	44 (44%)
Régurgitation acide	59 (57%)	55 (54%)	35 (35%)	26 (26%)	26 (26%)	26 (26%)
Flatulence	69 (67%)	69 (68%)	28 (28%)	34 (34%)	31 (31%)	27 (27%)
nausées	31 (30%)	31 (31%)	10 (10%)	8 (8%)	10 (10%)	6 (6%)
<u>Survenue nocturne des symptômes</u>						
Pyrosis	65 (63%)	62 (61%)	27 (27%)	32 (32%)	24 (24%)	26 (26%)
Régurgitation acide	44 (42%)	37 (37%)	20(20%)	18 (18%)	17 (17%)	16 (16%)
Flatulence	34 (33%)	38 (38%)	10 (10%)	13 (13%)	9 (9%)	11 (11%)
nausées	17 (16%)	18 (18%)	6 (6%)	6 (6%)	5 (5%)	6 (6%)

Il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes sur le nombre de patients atteints de pyrosis, régurgitation acide, flatulence et nausées entre le début et la fin de l'étude.

Tolérance

233 événements indésirables ont été observés chez 105 patients.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été gastro-intestinaux :

- constipation : 1 patient (1%) dans le groupe traité par GAVISCONPRO, 5 patients (5%) dans le groupe traité par GAVISCON suspension buvable,
- diarrhée : 4 patients (4%) dans le groupe traité par GAVISCONPRO, 6 patients (6%) dans le groupe traité par GAVISCON suspension buvable,
- côlon irritable : 14 patients (13%) dans le groupe traité par GAVISCONPRO, 8 patients (8%) dans le groupe traité par GAVISCON suspension buvable,
- vomissements : 30 patients (28%) dans le groupe traité par GAVISCONPRO, 29 patients (28%) dans le groupe traité par GAVISCON suspension buvable.

Conclusion

Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre GAVISCONPRO et GAVISCON suspension buvable.

Ces données sont à interpréter avec prudence du fait des insuffisances méthodologiques de l'étude (étude ouverte, pas de véritable analyse en ITT, évaluation globale des symptômes subjective par l'investigateur).

Il n'a pas été noté de différence notable entre les deux spécialités concernant la tolérance.

4 ème étude

Efficacité

Etude non contrôlée d'une période de 4 semaines.

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de GAVISCONPRO (5 ml à 10 ml lors de la survenue des symptômes dans le traitement du pyrosis et du RGO au cours de la grossesse.

Méthodologie :

Critères d'inclusion :

- femmes enceintes jusqu'au terme de 38 semaines d'aménorrhée,
- âgées de 18 ans à 40 ans inclus,
- ayant un pyrosis pendant la grossesse dont la survenue d'un épisode au moins au cours des 72 heures précédant l'inclusion.

Pas d'information disponible sur la présence d'épisodes de pyrosis avant la grossesse.

Critère principal de jugement :

Evaluation globale par l'investigateur de l'efficacité du traitement en tenant compte de la fréquence et sévérité⁴ 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.

Résultats (ITT)

150 patientes ont été incluses. Parmi elles 8 patientes ont été exclues : 6 sont sorties prématurément de l'étude, 1 patiente a retiré son consentement et le traitement a été inefficace chez 1 patiente.

Evaluation de la réponse au traitement par l'investigateur

Caractéristiques de la réponse au traitement à la 4 ème semaine N= 142	Très bonne Bonne	acceptable	Faible Très faible	Non enregistrée
Pourcentage des patientes	88%	9%	3%	0

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.

Tolérance

240 événements indésirables ont été observés chez 90 patientes.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

⁴ échelle à 4 items : sévère, modérée, bénigne, sans gravité

- les événements liés à la grossesse (74 événements indésirables (31% de l'ensemble des événements indésirables) chez 30% des patientes⁵,
- les événements indésirables gastro-intestinaux (31 événements (13% de l'ensemble des événements indésirables) chez 16 % des patientes (douleur abdominale, constipation, hémorroïdes, nausées, vomissements, dyspepsie/RGO, stomatites, diarrhée).

Conclusion

GAVISCONPRO s'est montré efficace dans le traitement du pyrosis et du reflux gastro-oesophagien au cours de la grossesse, mais le niveau de preuve de l'étude est faible (étude non comparative, ouverte, en simple aveugle). Des précisions manquent sur les définitions des réponses au traitement.

Au total

GAVISCONPRO a été plus efficace que le placebo dans le traitement du reflux gastro-oesophagien.

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.

Les résultats des études sont à interpréter avec prudence du fait des limites méthodologiques des études :

- pas d'analyse en ITT stricto sensu,
- pas de définition précise de la réponse positive au traitement
- double aveugle non respecté dans la 1 ère étude
- niveaux de preuves faibles des études ouvertes.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les symptômes du reflux gastro-oesophagien sont habituellement sans gravité.

Non traité, le RGO peut entraîner des complications et entraîner une dégradation de la qualité de vie.

Cette spécialité 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 1 ère intention.

Il existe des alternatives à cette spécialité.

⁵ événements indésirables obstétricaux non détaillés

Intérêt de santé publique en cours de validation par le groupe ISP :

En termes de santé publique, bien que le nombre de personnes atteintes de reflux gastro-oesophagien soit élevé, les symptômes étant généralement sans caractère particulier de gravité, le fardeau peut être considéré comme faible.

Compte tenu des nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles (alginates, antiacides, antagonistes des récepteurs H2, inhibiteurs de la pompe à protons), le besoin thérapeutique est couvert.

Pour évaluer l'impact attendu en termes sur la morbidité, on ne dispose d'aucune étude versus les alternatives disponibles, autres que cette spécialité en suspension buvable. Les données disponibles ne permettent pas d'attendre un impact sur la morbidité.

En conséquence, compte tenu des thérapeutiques disponibles il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité Alginate de sodium Bicarbonate de potassium Reckitt Benckiser Healthcare limited.

Le service médical rendu de cette spécialité est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité alginate de sodium bicarbonate de potassium (GAVISCONPRO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à GAVISCON suspension buvable.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement du RGO comporte en priorité des mesures hygiéno-diététiques et posturales.

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.

Les alginates et les antisécrétoires gastriques de type antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine ont leur place dans le traitement du RGO modéré et espacé⁶.

Dans le reflux gastro-oesophagien les alginates sont efficaces.

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 reflux gastro-oesophagien.

Ils doivent être pris après les repas, et éventuellement au coucher.

Les antisécrétoires gastriques de type antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine ont à faible dose un effet symptomatique sur les douleurs du reflux gastro-oesophagien.

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

⁶ épisodes espacés : 1 à 2 fois par semaine

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.

4.4. Population cible

La prévalence dans la population adulte du reflux gastro-oesophagien, défini comme la présence de pyrosis, dépend du seuil de fréquence des épisodes retenu (Conférence de Consensus 1999) :

- 5 à 10% de la population aurait un épisode de reflux gastro-oesophagien par jour soit 2,3 à 4,6 millions d'adultes concernés en France
- 30 à 45% de la population aurait un épisode de reflux gastro-oesophagien au moins mensuel soit 13,7 à 20,6 millions d'adultes concernés en France.

Selon le GTNDO (Groupe de Travail Technique National de Définition des Objectifs) de la Direction Générale de la Santé 15% à 20% de la population souffre de symptômes de reflux gastro-oesophagien (sans distinction du nombre d'épisodes par patient).

D'après ces données la population cible d'Alginat de sodium Bicarbonate de potassium Reckitt Benckiser Healthcare limited serait approximativement de l'ordre de 9 à 12 millions avec une estimation variant de 2 à 20 millions selon le nombre d'épisodes de pyrosis retenu.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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.

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 35 %