

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 avril 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine les spécialités suivantes :

PEPSANE, capsule

Boîte de 30 (code CIP : 343 179.8)

PEPSANE, gel buvable en sachet dose

Boîte de 30 (code CIP : 332 052.1)

Laboratoire ROSA-PHYTOPHARMA

diméticone, gaï azulène

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (65%) et collectivités.

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

diméticone, gaï azulène

1.2. Indications remboursables

PEPSANE capsule :

Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles douloureuses au cours des affections oeso-gastro-duodénales.

PEPSANE gel buvable en sachet dose :

- Traitement symptomatique des gastralgies.
- Utilisé dans le météorisme intestinal.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

La consultation des bases de données Embase (1974-2004), Micromedex, Medline (1951-2004) et Cochrane n'a pas permis d'obtenir des données pertinentes concernant l'efficacité de ces produits et permettant d'en évaluer la quantité d'effet

Le laboratoire a déposé une étude d'efficacité et de tolérance de PEPSANE gel buvable en sachet dose versus placebo dans le traitement des symptômes du reflux gastro-oesophagien (RGO) modéré. Cependant cette spécialité est indiquée dans le traitement symptomatique des gastralgies et dans le météorisme intestinal. Cette étude a donc été réalisée en dehors des indications de l'AMM.

Méthodologie : Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, deux groupes parallèles, PEPSANE versus placebo.

Critères d'inclusion : les patients âgés de 18 à 75 ans, présentant des symptômes modérés de RGO depuis au moins deux mois, au minimum trois fois par semaine et ayant un score de sévérité au moins de 2 sur une échelle graduée de 0 à 3 et dont l'endoscopie haute, datant de moins de deux mois, montre un oesophage normal ou une oesophagite de stade 1.

Nombre de patients : 233 patients ont été inclus (PEPSANE : 117, placebo : 116). Seuls 222 des 233 patients ont été pris en compte pour l'analyse en fin de traitement à J28.

Protocole : le traitement a été précédé d'une période de 7 jours d'observation. Au terme de cette période, seuls les patients ayant une intensité de symptômes suffisante (au moins score de 2) ont été inclus dans l'étude. Pendant 28 jours, les patients inclus ont reçu, après chaque repas, un sachet de PEPSANE gel buvable en sachet dose contenant 4 mg de gaï azulène et 3 g de diméticone ou un placebo. Les patients n'ont pas dépassé la posologie maximale de 6 sachets par jour recommandée par l'AMM.

Les patients ont effectué une auto-évaluation quotidienne de leurs symptômes et ont été vus en consultation à J14 et à J28.

Critère de jugement principal : pourcentage de patients ayant une amélioration de leurs symptômes de 50 % et plus entre l'évaluation initiale et l'évaluation finale, déterminé à partir du score symptomatique global moyen. Ce score est basé sur l'évaluation quotidienne de la sévérité et de la durée moyenne de trois symptômes : le pyrosis, les brûlures gastriques et la régurgitation.

La sévérité et la durée moyenne des symptômes ont été évaluées avec une échelle graduée de 0 à 3.

Le score symptomatique pour chaque symptôme a été défini par la multiplication du grade de sévérité par la durée moyenne de l'épisode (min=0, max=9).

Le score symptomatique quotidien a été défini par la somme des scores symptomatiques des trois symptômes observés (min=0, max=27).

Critère de jugement secondaire : évaluation globale par l'investigateur sur une échelle qualitative à J14 et J28.

Résultats :

- Critère principal :

Pourcentage de personnes ayant une amélioration de 50% et plus de leurs symptômes à J14 et J28.

		PEPSANE	PLACEBO	p
J14 n = 233	Données brutes ⁽¹⁾ Analyse de « robustesse » ⁽²⁾ Analyse de « sensibilité » ⁽³⁾	n = 117 54,7% 57,3% 50,4%	n = 116 43,1% 44,0% 36,2%	NS 0,042 0,029
J28 n = 222	Données brutes ⁽¹⁾ Analyse de « robustesse » ⁽²⁾ Analyse de « sensibilité » ⁽³⁾	n = 112 73,2% 69,2% 70,5%	n = 110 70,9% 62,9% 62,7%	NS NS NS

⁽¹⁾ les « données brutes » correspondent aux résultats obtenus à partir des scores globaux moyens des patients disposant d'un minimum de 4 évaluations du score quotidien par semaine, les autres ayant été remplacés par l'évaluation de l'investigateur le jour de la visite de suivi.

⁽²⁾ l'analyse de « robustesse » correspond aux résultats obtenus en remplaçant les scores quotidiens manquant par le score hebdomadaire le plus sévère observé.

⁽³⁾ l'analyse de « sensibilité » correspond aux résultats obtenus en remplaçant les scores quotidiens manquants par le dernier score précédemment disponible.

L'analyse des « données brutes » n'a pas montré de différence significative d'amélioration des symptômes entre le groupe PEPSANE et le groupe placebo à J14 et à J28.

L'analyse de « robustesse » a montré une différence significative d'amélioration des symptômes en faveur du groupe PEPSANE à J14 mais cette différence n'est plus significative à J28.

L'analyse de « sensibilité » a montré une différence significative d'amélioration des symptômes en faveur du groupe PEPSANE à J14 mais cette différence n'est plus significative à J28.

- Critères secondaires :

Appréciation globale de l'efficacité par l'investigateur en ITT à J14 et J28

	Appréciation de l'investigateur	PEPSANE n = 117		Placebo n = 116		Différence de répartition entre les différents items (test exact de Fisher)
		Effectif	%	Effectif	%	
J14	Nette amélioration	37	31,6	23	19,8	NS
	Amélioration modérée	41	35	47	40,5	
	Amélioration discrète	23	19,7	26	22,4	
	Aucune modification	11	9,4	17	14,7	
	Aggravation	5	4,3	3	2,6	
J28	Données manquantes	5	4,3	6	5,2	p = 0,03
	Nette amélioration	61	52,1	43	37,1	
	Amélioration modérée	28	23,9	34	29,3	
	Amélioration discrète	12	10,3	16	13,8	
	Aucune modification	8	6,8	17	14,7	
	Aggravation	3	2,6			

La consultation des bases de données medline (1951-2004) et embase (1974-2004) n'a pas permis d'obtenir des données pertinentes concernant l'efficacité de ce produit et permettant d'en évaluer la quantité d'effet.

Conclusion :

Sur le critère principal, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe PEPSANE et le groupe placebo.

L'efficacité de cette spécialité, dans la seule étude présentée, est mal établie.

De plus cette étude a été réalisée **hors des indications de l'AMM**.

2.2. Effets indésirables

Lors de l'étude clinique, 8 événements indésirables d'intensité légère à modérée ont été recueillis chez 6 patients du groupe PEPSANE et 10 événements indésirables d'intensité légère à modérée chez 10 patients du groupe placebo. La tolérance a donc été bonne. Le RCP ne mentionne aucun effet indésirable de PEPSANE capsule et PEPSANE gel buvable en sachet dose.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

3.1.1 Manifestations fonctionnelles douloureuses au cours des affections oeso-gastro-duodénales.

Les manifestations fonctionnelles douloureuses au cours des affections oeso-gastro-duodénales sont, dans la majorité des cas, des symptômes correspondant à une dyspepsie sans caractère de gravité. Elles associent une pesanteur douloureuse de l'épigastre à une sensation de digestion lente et difficile.

3.1.2 Gastralgies

Les gastralgies sont des symptômes douloureux d'origine diverse dont la gravité dépend de la pathologie sous-jacente. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination, posé après avoir éliminé une pathologie organique sous-jacente. Elles peuvent être liées à des manifestations dyspeptiques et parfois au reflux gastro-oesophagien et ne possèdent pas de caractère de gravité.

3.1.3 Météorisme intestinal

Le météorisme intestinal est un gonflement de l'abdomen par des gaz intestinaux pouvant être responsable de douleurs abdominales. Il s'agit d'un symptôme très commun des troubles fonctionnels intestinaux. Le météorisme intestinal ne présente pas de caractère de gravité.

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Les données disponibles dans ces indications sont insuffisantes pour établir l'efficacité de ces spécialités.

Ces spécialités semblent bien tolérées.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est mal établi.

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

3.3.1 Manifestations fonctionnelles douloureuses au cours des affections oeso-gastro-duodénales et gastralgies.^{1,2}

Si les manifestations fonctionnelles douloureuses au cours des affections oeso-gastro-duodénales ou gastralgies sont associées à une dyspepsie, le traitement repose essentiellement sur des règles hygiéno-diététiques : il convient d'éviter les facteurs déclenchants, alimentaires ou environnementaux. Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, peuvent être utilisés des antiacides, des pansements gastriques ou des stimulants de la motricité intestinale.

Lorsque les manifestations fonctionnelles douloureuses au cours des affections oeso-gastro-duodénales ou les gastralgies sont associées à un reflux gastro-oesophagien, le traitement comporte en priorité des mesures hygiéno-diététiques et posturales.

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 proposés.

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

Les IPP ont une efficacité supérieure à celle de toutes les autres classes thérapeutiques sur les symptômes et les lésions d'oesophagite en traitement d'attaque. L'efficacité symptomatique des IPP à demi-dose a été démontrée dans les formes modérées de reflux gastro-oesophagien aussi bien en traitement d'attaque que d'entretien. Ils sont bien tolérés et dépourvus d'effets indésirables significatifs. Il est recommandé d'utiliser la monothérapie par IPP, de préférence à l'association de cisapride et anti-H₂.

3.3.2 Météorisme intestinal

Il n'y a pas de traitement ayant fait preuve de son efficacité sur le météorisme intestinal isolé. L'exclusion de certains aliments du régime alimentaire peut aider à diminuer ce symptôme. En cas de constipation associée au météorisme, une supplémentation en fibres est nécessaire.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de ces spécialités dans la prise en charge de ces affections. Ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu d'une efficacité mal établie et de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique, les spécialités PEPSANE capsule et PEPSANE gel buvable en sachet dose ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

1 Conférence de consensus , Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, Reflux gastro-oesophagien de l'adulte : « Diagnostique et traitement », 1999

2 Les anti-ulcéreux-Indications chez l'adulte - Recommandations de Bonnes Pratiques – AFSSAPS

3.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par PEPSANE est insuffisant dans l'ensemble de ses indications.