



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

28 septembre 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	AEQUASYAL (Spray buccal T.G.O) , solution pour pulvérisations endo-buccales
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)
Fabricant :	Laboratoires CARILENE S.A.S.
Demandeur :	Laboratoires CARILENE S.A.S.
Données disponibles :	Etudes : 3 études, réalisées sur 174 patients, rapportent le bénéfice lié à l'utilisation du spray T.G.O sur la sensation de sécheresse buccale ressentie par le patient. Après 14 jours de traitement, une diminution de 26 à 70% de la sensation de sécheresse buccale est ressentie par le patient, avec une différence significative pour 2 des 3 études présentées par rapport au groupe traité par le substitut salivaire de référence. Experts : Au regard des compositions respectives du substitut salivaire utilisé comme référence dans les études et des substituts salivaires commercialisés en France (ARTISIAL, SYALINE), les études permettent de comparer T.G.O aux substituts salivaires en général.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique (diminution de la sensation de bouche sèche par le patient) - l'intérêt de santé publique, compte tenu de la fréquence de la l'hyposialie ou de l'asialie et de la gravité de ses étiologies.
Indications :	Traitement symptomatique des hyposialies ou asialies iatrogènes, qu'elles soient d'origine médicamenteuse ou radiothérapique
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation	-
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV par rapport aux substituts salivaires
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Difficile à estimer compte tenu des nombreuses classes thérapeutiques susceptibles d'entraîner une hyposialie ou une asialie. Elle serait de l'ordre de 300 000 à 500 000 patients.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Spray buccal T.G.O

■ Conditionnement

Flacon aluminium, avec pompe doseuse de 0,1ml, contenant 40ml de solution, soit 400 doses.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes : traitement symptomatique chez l'adulte des xérostomies, notamment d'origine médicamenteuse ou post-radiothérapique.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe I, déclaration CE de conformité par le fabricant.

■ Description

Solution conditionnée en flacon multidoses en aluminium contenant 40ml de solution. Le flacon est muni d'une pompe doseuse (sans gaz propulseur) délivrant 0,1 ml de solution.

pH compris entre 6,5 et 7,0

Composition :

- triesters de glycérols oxydés	94,4%
- dioxyde de silicium	1,5%
- agents d'arôme alimentaire	4%
- aspartame	0,1%

■ Fonctions assurées

Les triesters de glycérol oxydés forment un film lipidique qui protège et lubrifie la muqueuse buccale.

Le spray buccal T.G.O s'applique par pulvérisation endobuccale sur la face interne de chaque joue, 3 à 4 fois par jour. Après chaque pulvérisation, le patient répartit le produit sur les zones enflammées.

■ Acte ou prestation associée

Sans objet

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique/ effets indésirables

Le dossier repose sur 3 études cliniques contrôlées, randomisées et en groupes parallèles comparant T.G.O à un substitut salivaire de référence (SALIVEZE). Ces études ont été réalisées sur 3 populations présentant une xérostomie objectivée par un test clinique:

- patients ayant une xérostomie post-radiothérapie (n=59) ;
- patients ayant une xérostomie due à un traitement par psychotropes (n=74) ;
- patients âgés institutionnalisés ayant une xérostomie (n=41) d'étiologie non déterminée. Les patients de cette étude recevaient en moyenne 4 médicaments chacun.

Elles ont été réalisées conformément aux bonnes pratiques cliniques. Le double aveugle n'était pas réalisable compte tenu de la texture des 2 produits comparés (T.G.O étant huileux et le substitut salivaire étant aqueux). Les traitements étaient codés pour l'analyse statistique.

Le traitement et le suivi ont été réalisés sur 14 jours. Le critère de jugement principal était l'évaluation subjective par le patient de la sécheresse buccale (cotation réalisée par une échelle visuelle analogique). Les critères secondaires sont multiples.

Le comparateur était le même dans les 3 études (SALIVEZE). De l'avis d'experts, au regard des compositions respectives de SALIVEZE et des substituts salivaires commercialisés en France (ARTISIAL, SYALINE), les études permettent de comparer T.G.O aux substituts salivaires en général.

Les critères d'inclusion des études ont conduit à l'évaluation de T.G.O dans les hyposalies ou asialies iatrogènes, qu'elles soient engendrées par une radiothérapie cervico-faciale ou d'origine médicamenteuse. Les patients inclus dans l'étude « psychotropes » avaient un syndrome de sécheresse buccale initialement plus marqué que celui des patients des 2 autres études.

Les études rapportent le bénéfice lié à l'utilisation du spray T.G.O sur la sensation de sécheresse buccale ressentie par le patient. Après 14 jours de traitement, une diminution de 26 à 70% de la sensation de sécheresse buccale est ressentie par le patient, avec une différence significative par rapport au groupe traité par le substitut salivaire de référence dans les essais réalisés respectivement en psychiatrie et en gériatrie.

Sur les 91 patients traités par T.G.O dans les études présentées, aucun événement indésirable en rapport avec l'administration du produit n'a été rapporté.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique^{1,2}

Après traitement de toute affection sous-jacente et la suppression ou le remplacement d'un médicament sialoprive chaque fois que cela est possible, la prise en charge de la xérostomie repose sur :

- des règles hygiéno-diététiques :

L'hygiène dentaire doit être rigoureuse (pâtes dentifrices fluorées, bains de bouche bicarbonatés).

L'humidité de la bouche peut être maintenue par des moyens adjuvants divers : eau (boisson, brumisation, glaçons, eau gélifiée), sucer ou mastiquer des cubes d'ananas, de la gomme à mâcher, appliquer des compresses humides sur les lèvres... La pulvérisation d'un liquide apporterait un certain confort au patient.³

- le soulagement symptomatique

Le traitement des xérostomies totales ne peut être que substitutif. L'utilisation de substituts salivaires contenant des mucines ou de la carboxyméthylcellulose, avec une composition proche de celle de la salive est proposée sous forme de sprays (ARTISIAL, SYALINE) ou de gels (BUCCAGEL). Ces traitements locaux sont des traitements de courte durée d'action.

¹ ANAES 2002 - Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs

² Commission de la Transparence - SALAGEN (avis des 25 février et 21 juillet 2004)

³ Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs - ANAES décembre 2002

- lorsqu'il existe une activité résiduelle des glandes salivaires, la stimulation de l'hypofonction salivaire⁴ par des médicaments dits sialogues tels que la pilocarpine (SALAGEN) (selon les indications retenues par l'AMM) pourra être proposée.

Le spray buccal T.G.O est un traitement symptomatique d'action locale qui vise à diminuer la sensation de sécheresse buccale. T.G.O constitue une alternative à l'utilisation d'un substitut salivaire.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

La sensation de sécheresse buccale due à l'hyposialie ou à l'asialie (xérostomie) engendre des douleurs par érosion labiale et linguale, une dysgueusie, des troubles de la mastication et de la déglutition, des troubles de l'élocution. Elle favorise la survenue de caries dentaires, le déchaussement dentaire et le développement de candidose buccale.

L'hyposialie ou l'asialie peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les causes de la sécheresse buccale sont nombreuses. Le caractère pathologique de la sécheresse buccale est lié à sa persistance dans le temps. Une xérostomie prolongée est le plus souvent liée à une maladie de système (la plus fréquente étant le syndrome de Gougerot-Sjögren), à la prise de médicaments (étiologie la plus fréquente) ou encore à une radiothérapie de la tête et du cou. La destruction du parenchyme salivaire conduisant à une hyposialie ou à l'asialie peut être irréversible.

2.3 Impact

Le spray buccal T.G.O présente un intérêt en santé publique, compte tenu de la fréquence de la l'hyposialie ou de l'asialie et de la gravité de ses étiologies. T.G.O élargit l'arsenal thérapeutique local de la sécheresse buccale, le plus souvent due à une thérapeutique lourde. Ces traitements locaux de l'hyposialie ou de l'asialie, dépourvus d'effets indésirables, peuvent contribuer à favoriser l'observance des patients dans le cadre de pathologies chroniques lourdes.

Au total, le Service Attendu du spray buccal T.G.O est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, chez les patients adultes ayant une hyposialie ou une asialie d'origine iatrogène, qu'elle soit d'origine radiothérapique ou médicamenteuse.

⁴ Silvestre-Donat FJ. Med Oral 2004 ; 9 : 273-279

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales : Sans objet
- Modalités de prescription et d'utilisation
Indications : Traitement symptomatique des hyposialies ou asialies iatrogènes, qu'elles soient d'origine médicamenteuse ou radiothérapique.

Amélioration du Service Attendu

Deux des 3 études réalisées avec le spray buccal T.G.O versus SALIVEZE (substitut salivaire de référence) rapportent une différence statistiquement significative en faveur de T.G.O sur le critère de jugement principal, à savoir l'évaluation par le patient de la sensation de sécheresse buccale. L'absence de données concluantes permettant de montrer la rémanence de l'effet est soulignée.

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une amélioration du Service Attendu mineure (niveau IV) de T.G.O par rapport aux substituts salivaires.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription proposée : 5 ans

Population cible

La sécheresse buccale est fréquente en population générale et augmente avec l'avancée en âge. Les études réalisées en population âgée de plus de 60 ans rapportent une prévalence entre 17 et 28%⁵ selon les études. Ces données chiffrées ne correspondent pas à une plainte spontanée. La fréquence de consultation pour syndrome sec n'a pas fait l'objet d'études.

La sécheresse buccale est dans la majorité des cas due à la prise de médicaments (62% des causes de sécheresse salivaire chez les plus de 65 ans⁶). Plus de 400 spécialités pharmaceutiques ont été reconnues responsables de sécheresse buccale, parmi lesquelles de nombreux anti-psychotiques. En se limitant aux psychoses chroniques qui imposent un traitement pharmacologique lourd, difficilement substituable, le nombre de patients susceptibles d'avoir recours à un traitement local de la sécheresse buccale sera au maximum de 300 000 à 500 000 personnes, selon les données du GTNDO 2003.

La radiothérapie de la face et du cou est également fréquemment responsable d'hyposialie ou d'asialie. Les dernières données disponibles fournies par les registres du cancer en France permettent d'estimer l'incidence des cas de cancers des lèvres, de la bouche et du pharynx à environ 15 000 patients. 30 à 40% des ces patients, soit entre 4 500 et 6 000 patients, sont traités par radiothérapie (ou radiochimiothérapie) chaque année en France. Ces patients sont susceptibles de développer une hyposialie ou une asialie. En estimant la survie à 5 ans entre 30 et 50%, les hyposialies ou asialies d'origine radiothérapique représentent un effectif négligeable par rapport aux étiologies médicamenteuses.

La population cible susceptible d'être traitée par T.G.O en raison d'une hyposialie ou asialie d'origine iatrogène est difficile à estimer compte tenu des nombreuses classes thérapeutiques concernées. Elle serait de l'ordre de 300 000 à 500 000 patients.

⁵ Gentric A. Rev Prat 2001 ; 51 : 177-180

⁶ Schein OD et al. Arch Intern Med 1999 ; 15 9 : 1369-1363

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude	CARUK0209 dit « Radiothérapie »
Objectif	Evaluer l'efficacité et l'acceptabilité du spray buccal T.G.O dans la xérostomie comparativement à un substitut salivaire de référence SALIVEZE.
Dispositif testé	T.G.O. versus SALIVEZE
Type d'étude	Etude monocentrique, contrôlée, comparative versus produit de référence (substitut salivaire), randomisée, "simple aveugle" dans la mesure où l'investigateur (ou son représentant), qui procédait à l'examen clinique et à la cotation des symptômes, ignorait le traitement attribué Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé (74 patients)
Patients	<u>Critères d'inclusion</u> : ≥ 18 ans atteints de xérostomie secondaire à une radiothérapie antérieure (avec ou sans chimiothérapie) pour le traitement d'un cancer de la tête ou du cou <u>Nombre de patients calculé a priori</u> : 74 patients <u>Patients inclus</u> : 65 patients inclus (32 patients dans le groupe T.G.O. / 33 dans le groupe SALIVEZE). Difficulté du recrutement. Puissance= 79% Sex ratio : 46/19 Age moyen: 60 ans (groupe T.G.O.: $59,2 \pm 10,9$ / groupe SALIVEZE : $60,5 \pm 11,8$) <u>Patients analysés</u> : 59 patients analysés (28 patients dans le groupe T.G.O. / 31 dans le groupe SALIVEZE), soit 9% de perdus de vue <u>Comparabilité initiale des groupes</u> : la consommation d'alcool était significativement inférieure dans le groupe traité par SALIVEZE ; l'ancienneté de la sécheresse buccale était supérieure dans le groupe traité par SALIVEZE. Groupes comparables selon l'âge, la durée de la radiothérapie, le nombre de dents, la consommation de tabac. A l'inclusion, différence non significative sur les scores (6 questions) de sécheresse buccale.
Suivi	14 jours Aucun autre traitement destiné à traiter la sécheresse buccale n'est autorisé, hormis l'absorption de petites quantités d'eau autant que nécessaire. Si nécessaires, les traitements buccaux antalgiques, antiseptiques et antifongiques étaient autorisés.
Critères d'évaluation	- Critère principal : sensation de sécheresse buccale évaluée par le patient à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) de 100mm. - Critères secondaires : - Evaluation clinique des tissus de la bouche par l'investigateur à partir d'une échelle ordinale. - Evaluation d'autres signes et symptômes (incluant la sensation de brûlure, les difficultés d'élocution et de déglutition, la sensation de goût) par le patient à partir d'un questionnaire - acceptabilité - observance - effets indésirables.

Résultats

L'analyse est faite en intention de traiter.

- Critère principal : score de sécheresse buccale est utilisée comme covariable.

Critère / résultats (en cm)	J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE N=32	6,45 ± 1,84	4,70 ± 2,22	- 1,75
- T.G.O. N=33	6,13 ± 2,43	4,55 ± 2,29	- 1,59

*analyse de covariance ANCOVA avec valeur basale en tant que co-variable

- Critères secondaires :

Difficultés de mastication	J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE	5,27 ± 3,12	4,05 ± 3,22	- 1,22
- T.G.O.	6,13 ± 3,32	4,61 ± 3,27	- 1,52

Difficultés de déglutition	J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE	5,68 ± 3,34	4,10 ± 3,14	- 1,58
- T.G.O.	6,43 ± 3,30	5,20 ± 3,33	- 1,24

Difficultés d'élocution	J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE	4,77 ± 3,17	3,79 ± 2,76	- 0,98
- T.G.O.	4,49 ± 3,13	4,40 ± 3,40	- 0,09

Altération du goût	J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE	5,20 ± 3,14	4,03 ± 3,13	- 1,17
- T.G.O.	5,46 ± 3,48	4,19 ± 3,49	- 1,28

Sensation de brûlure	J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE	1,87 ± 2,64	2,79 ± 3,26	+ 0,92
- T.G.O.	1,85 ± 2,57	1,94 ± 2,53	+ 0,09

*analyse de covariance ANCOVA avec valeur basale en tant que co-variable

Sur les autres critères de jugement secondaires, à savoir l'évaluation clinique objective de l'état des tissus de la bouche par l'investigateur et le questionnaire d'auto-évaluation sur les signes et symptômes accompagnant la xérostomie, les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les groupes à J14.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans les 2 groupes.

Acceptabilité : pas de différence entre les groupes.

Fréquence d'utilisation : pas de différence entre les 2 groupes.

Etude	CARIL/001/03 dit “psychotropes”
Objectif	Evaluer l'efficacité, la tolérance et l'acceptabilité clinique du spray buccal T.G.O. dans la xérostomie comparativement à un substitut de référence SALIVEZE
Dispositif testé	T.G.O. versus SALIVEZE
Type d'étude	Etude multicentrique, contrôlée, randomisée, en groupes parallèles versus produit de référence (substitut salivaire), chez des patients ambulatoires ou hospitalisés, atteints de xérostomie secondaire induite depuis plus de 6 semaines par un traitement par psychotropes Etude réalisée en ouvert. L'analyse statistique a été faite en aveugle.
Patients	<u>Critères d'inclusion</u> : - Patients présentant un diagnostic nécessitant la prescription de psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques...) depuis plus de six semaines ; - n'ayant pas suivi de thérapeutique à visée palliative par rapport à la xérostomie depuis deux semaines minimum ; - xérostomie diagnostiquée à l'aide d'un questionnaire et objectivée par la méthode au sialomètre <u>Nombre de patients calculé a priori / inclus</u>: 74 patients (37 patients dans le groupe T.G.O. / 37 dans le groupe SALIVEZE). <u>Patients analysés</u>: 74 patients en intention de traiter / 72 en per-protocole (2 perdus de vue, 1 par bras) Age : 44,4 $\pm$ 3,6 ans Ratio hommes/femmes : 33/41 La comparabilité initiale des groupes a été vérifiée (âge, taille, poids, sex ratio, sécrétion salivaire, gravité de la sécheresse buccale et symptômes associés évalués par le patient ou par l'investigateur). Une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes de traitement sur les signes de candidose, la craquelure des lèvres. A l'inclusion, la moyenne de gravité de la sécheresse buccale était élevée dans les 2 groupes (>8) et ne différait pas significativement entre les groupes ($p=0,39$ – test U de la somme des rangs de Mann-Whitney)
Suivi	14 jours. Evaluation à J0 et à J14 Les consignes d'utilisation prévoyaient que les sujets devaient utiliser 1 à 2 pulvérisations endobuccales du produit 2 à 4 fois par jour, en moyenne. Aucun autre traitement destiné à traiter la sécheresse buccale n'est autorisé, hormis l'absorption de petites quantités d'eau autant que nécessaire. Si nécessaires, les traitements buccaux antalgiques, antiseptiques et antifongiques étaient autorisés.
Critères d'évaluation	- Critère principal : sensation de sécheresse buccale évaluée par le patient à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) de 100mm. - Critères secondaires : - Evaluation clinique des tissus de la bouche par l'investigateur à partir d'une échelle ordinale. - Evaluation d'autres signes et symptômes (incluant la sensation de brûlure, les difficultés d'élocution et de déglutition, la sensation de goût) par le patient à partir d'un questionnaire - Acceptabilité - observance - effets indésirables. Une analyse en intention de traiter et en per-protocole sont réalisées sur tous les critères.

Les résultats sont présentés en intention de traiter.

- Critère principal : score de sécheresse buccale est utilisée comme covariable.

Sécheresse buccale		J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE	N=37	8,06 ± 1,65	3,44 ± 2,04	- 4,62 ± 2,26
- T.G.O.	N=37	8,19 ± 1,88	2,44 ± 2,25	- 5,75 ± 2,80

* analyse de covariance ANCOVA avec valeur basale en tant que co-variable)

- Critères secondaires :

Difficultés de mastication		J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE	N=37	6,07 ± 3,35	2,73 ± 2,00	- 3,35 ± 2,73
- T.G.O.	N=37	6,60 ± 3,00	2,34 ± 2,37	- 4,26 ± 3,54

Différence non significative (p = 0,08^s)

Difficultés de déglutition		J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE	N=37	6,75 ± 3,02	2,75 ± 2,25	- 4,00 ± 2,89
- T.G.O.	N=37	7,02 ± 2,34	2,21 ± 2,23	- 4,81 ± 2,97

T.G.O > SALIVEZE (p = 0,005^s)

Difficultés d'élocution		J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE	N=37	7,88 ± 1,87	3,44 ± 2,29	- 4,43 ± 2,33
- T.G.O.	N=37	7,82 ± 2,19	2,27 ± 2,50	- 5,55 ± 2,74

T.G.O > SALIVEZE (p = 0,005^s)

Altération du goût		J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE	N=37	6,47 ± 2,71	3,39 ± 2,09	- 3,08 ± 2,78
- T.G.O.	N=37	6,87 ± 2,78	2,40 ± 2,08	- 4,47 ± 3,39

T.G.O > SALIVEZE (p = 0,02^s)

Sensation de brûlure		J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE	N=37	5,63 ± 2,82	2,75 ± 2,16	- 2,88 ± 3,22
- T.G.O.	N=37	5,48 ± 2,91	2,75 ± 2,17	- 2,73 ± 2,63

Différence non significative (p = 0,99^{})**

^s test U de la somme des rangs de Mann-Whitney

^{**} test t de Student sur échantillons indépendants

Sur les autres critères de jugement secondaires, à savoir

- l'évaluation clinique objective de l'état des tissus de la bouche par l'investigateur : différences non significatives entre les deux groupes à J₁₄ (sécheresse de la muqueuse, érythème, inflammation, aspect terne, adhérence) ;
- le questionnaire d'auto-évaluation sur les signes et symptômes accompagnant la xérostomie : différence significative en faveur de T.G.O. pour 3 des 11 items du questionnaire.

- Acceptabilité (analyse en ITT) sur EVA de 10 cm

	SALIVEZE	T.G.O.	T.G.O./SALIVEZE à J ₁₄
soulagement de la sécheresse buccale	6,6 ± 2,5	7,0 ± 2,1	Différence non significative (p = 0,48 ^s)
Goût du spray	5,8 ± 2,9	7,2 ± 2,2	T.G.O > SALIVEZE (p = 0,04 ^s)
Sensation buccale après l'utilisation du spray	6,3 ± 2,6	7,7 ± 1,6	T.G.O > SALIVEZE (p = 0,005 ^s)

^s test U de la somme des rangs de Mann-Whitney

- Fréquence d'utilisation : moindre dans le groupe traité par T.G.O. (p=0,04- test exact de Fisher)

Résultats

Etude	CARIL/002/03 dit « gériatrie »
Objectif	Evaluer l'efficacité, la tolérance et l'acceptabilité clinique du spray buccal T.G.O. dans la xérostomie comparativement à un substitut de référence SALIVEZE
Dispositif testé	T.G.O. versus SALIVEZE
Type d'étude	Etude multicentrique, contrôlée, comparative, randomisée, en groupes parallèles versus produit de référence (substitut salivaire), chez des patients institutionnalisés, atteints de xérostomie. Etude réalisée en ouvert. L'analyse statistique a été faite en aveugle.
Patients	<u>Critères d'inclusion</u> : - patients âgés d'au moins 70 ans - présentant une xérostomie objectivée par le test d'absorption de la salive - et ayant arrêté toute thérapeutique à visée palliative par rapport à la xérostomie. <u>Nombre de patients calculé a priori</u> : 74 patients <u>Patients inclus</u> : 41 patients (22 dans le groupe T.G.O. et 19 dans le groupe SALIVEZE). <u>Patients analysés</u> : l'analyse a été faite en intention de traiter et per-protocole (2 perdus de vue, 1 dans chaque groupe) Age : groupe T.G.O. 82,2±13,6 / groupe SALIVEZE 86,0±13,6 Ratio hommes/femmes : 13/28 Traitements en cours à l'inclusion : 173 prescriptions. Principales classes : anti-hypertenseurs, psychotropes, anti-arythmiques/diurétiques, anti-agrégants plaquettaires/anti-angoreux, antalgiques/anti-inflammatoires/anti-arthrosiques) Un patient (groupe T.G.O.) utilisait habituellement un substitut salivaire. La comparabilité initiale des groupes a été vérifiée (âge, taille, poids, sex ratio, sécrétion salivaire, gravité de la sécheresse buccale et symptômes associés évalués par le patient ou par l'investigateur). A l'inclusion, le score moyen de gravité de la sécheresse buccale était compris entre 4 et 5 dans les 2 groupes et ne différait pas significativement entre les groupes (p=0,10 – test de Student).
Suivi	14 jours. Evaluation à J0 et à J14 Les consignes d'utilisation prévoyaient que les sujets devaient recevoir 1 à 2 pulvérisations endobuccales du produit toutes les 3 heures (soit 5 applications par jour), et plus si nécessaire. Les traitements thérapeutiques habituels et compatibles avec les critères d'inclusions de l'étude étaient poursuivis.
Critères d'évaluation	- Critère principal : sensation de sécheresse buccale évaluée par le patient à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) de 100mm. - Critères secondaires : - Evaluation clinique des tissus de la bouche par l'investigateur à partir d'une échelle ordinale. - Evaluation d'autres signes et symptômes (incluant la sensation de brûlure, les difficultés d'élocution et de déglutition, la sensation de goût) par le patient à partir d'un questionnaire - Acceptabilité - observance - effets indésirables. Une analyse en intention de traiter et en per-protocole sont réalisées sur tous les critères.

Les résultats sont présentés en intention de traiter.

- Critère principal : score de sécheresse buccale est utilisée comme covariable.

Sécheresse buccale	J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE N=19	6,57 ± 1,52	4,64 ± 1,28	- 1,93 ± 2,41
- T.G.O. N=22	7,35 ± 1,50	2,50 ± 1,45	- 4,85 ± 2,73

* analyse de covariance ANCOVA avec valeur basale en tant que co-variable

- Critères secondaires :

Difficultés de mastication	J ₀	J ₁₄	J ₁₄ -J ₀
- SALIVEZE N=19	4,01 ± 3,86	1,93 ± 1,80	- 2,08 ± 2,62
- T.G.O. N=22	4,92 ± 3,68	1,28 ± 1,24	- 3,64 ± 3,63
Difficultés de déglutition			
- SALIVEZE N=19	6,13 ± 2,31	3,61 ± 1,80	- 2,52 ± 2,70
- T.G.O. N=22	6,46 ± 2,47	1,81 ± 1,48	- 4,65 ± 2,93
Difficultés d'élocution			
- SALIVEZE N=19	4,31 ± 3,43	2,77 ± 1,63	- 1,54 ± 2,80
- T.G.O. N=22	5,03 ± 3,37	1,77 ± 1,37	- 3,26 ± 3,01
Altération du goût			
- SALIVEZE N=19	3,79 ± 3,54	1,76 ± 1,54	- 2,03 ± 2,22 (- 54%)
- T.G.O. N=22	5,13 ± 3,53	1,78 ± 1,38	- 3,35 ± 3,13 (- 65%)
Sensation de brûlure			
- SALIVEZE N=19	3,18 ± 2,81	2,62 ± 2,15	- 0,56 ± 2,39 (- 18%)
- T.G.O. N=22	4,21 ± 3,34	1,99 ± 1,50	- 2,22 ± 2,54 (- 53%)

[§] test U de la somme des rangs de Mann-Whitney

* test t de Student

Evaluation clinique des tissus mous de la bouche par l'investigateur : différence significative entre les deux groupes à J₁₄ en faveur de T.G.O. pour 8 des 17 items.

Questionnaire d'auto-évaluation sur les signes et symptômes accompagnant la xérostomie : différence significative en faveur de T.G.O. pour 3 des 11 items du questionnaire.

- Acceptabilité (analyse en ITT)

	SALIVEZE	T.G.O	T.G.O/SALIVEZE à J ₁₄
soulagement de la sécheresse buccale*	5,30 ± 1,87	2,62 ± 1,89	SALIVEZE > T.G.O (p = 0,001**)
Goût du spray*	3,64 ± 2,57	3,76 ± 2,54	Différence non significative (p = 0,88**)
Sensation buccale après l'utilisation du spray*	3,49 ± 2,26	3,58 ± 2,24	Différence non significative (p = 0,90**)

* Evaluation par le patient sur EVA de 10 cm

** test t de Student

- Fréquence d'utilisation : différence non significative entre les 2 groupes