



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 novembre 2008

STRUCTUM 500 mg, gélule
Boîte de 60 gélules (CIP : 354 643-2)

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Chondroïtine (sulfate sodique)

Code ATC : M09AX02

Date de l'AMM : 4 janvier 2001

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu conformément à l'article R. 163-21 du Code de la sécurité sociale

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chondroïtine (sulfate sodique)

1.2. Indication

« Traitement d'appoint des douleurs arthrosiques ».

1.3. Posologie

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

Voie orale.

Les gélules sont à avaler telles quelles avec un grand verre d'eau.

Une gélule à 500 mg, 2 fois par jour soit 1 g par jour.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

Ce principe actif n'est pas répertorié dans l'ATC, il peut être rattaché à :

M	Muscle et squelette
M09	Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques
M09A	Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques
M09AX	Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques
M09AX02	Chondroïtine sulfate sodique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL) :

<u>Principe actif</u>	<u>Spécialité</u>	<u>Présentation</u>	<u>Indication</u>
Chondroïtine (sulfate)	CHONDROSULF 400 mg	gélule et granulé pour solution buvable en sachet	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou
Diarcerhéine	ART 50 mg	gélule	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou
Diarcerhéine	ZONDAR 50 mg	gélule	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou
Insaponifiables d'avocat et de soja	PIASCLEDINE 300 mg	gélule	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres traitements médicamenteux de l'arthrose : antalgiques, AINS oraux et topiques, corticoïdes en injection intra-articulaire, acide hyaluronique (médicament ou dispositif médical) en injection intra-articulaire.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats de 4 études cliniques versus placebo : Mazières (2007¹, examinée par la commission de la transparence le 20 juin 2007), Mazières (2001²), Uebelhart (1999, non publiée), Charlot (1992³).

L'étude Benevolenskaya (1999, non publiée) réalisée en ouvert ne peut être retenue.

Rappel de l'étude Mazières (2007) :

Cette étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance de STRUCTUM chez 307 patients âgés de 50 à 80 ans atteints d'arthrose fémoro-tibiale évoluant depuis plus de 6 mois, avec un score de douleur ≥ 40 mm (EVA 100 mm) et un indice de Lequesne⁴ compris entre 6 et 12, de stade II ou III de la classification de Kellgren et Lawrence établie sur un cliché de face en charge datant de moins de 6 mois,.

Les patients ont reçu 1 g de STRUCTUM par jour (n=154) ou un placebo (n=155) pendant 6 mois.

A l'issue de cette période de traitement en double aveugle, tous les patients ont été suivis sous placebo en simple aveugle pendant 8 semaines afin d'évaluer l'effet rémanent de STRUCTUM.

Le critère principal de jugement était composite et prenait en compte la douleur en activité mesurée sur une EVA et l'indice algofonctionnel de Lequesne⁵. STRUCTUM pouvait être considéré comme efficace si une différence significative était observée sur les deux composantes du critère.

Résultats :

Sur les 309 patients randomisés, 51 soit 16,5% ont arrêté le traitement dont 21 pour effets indésirables, 10 pour aggravation, 17 pour résultats insuffisants.

¹ Mazières et al. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Annals Rheum dis* 2007;66:639-45

² Mazières et al. Chondroitin sulphate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol* 2001;28:173-81

³ Charlot J et al. Le chondroïtine sulfate dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. Résultats à 5 mois, d'une étude prospective multicentrique, contrôlée, en double-aveugle, versus placebo. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1992 ; 59(7-8)

⁴ L'indice algofonctionnel de Lequesne exprimé par la somme des scores relatifs à la douleur, la marche maximale et la difficulté dans la vie quotidienne permet de juger l'évolution de la gêne ressentie par le patient. Il est coté de 0 à 24.

⁵ L'indice algofonctionnel de Lequesne exprimé par la somme des scores relatifs à la douleur, la marche maximale et la difficulté dans la vie quotidienne permet de juger l'évolution et la gêne ressentie par le patient. Il est coté de 0 à 24.

L'âge moyen des patients était de 66 ans. Les patients inclus étaient principalement des femmes (70%). Leur indice de masse corporelle était de $28,8 \pm 5,1$ dans le groupe STRUCTUM et de $28,8 \pm 5,2$ dans le groupe placebo.

Après 6 mois de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre STRUCTUM et le placebo sur le critère principal composite (voir tableau 1). Une différence statistiquement significative a été observée uniquement sur la composante douleur en activité à 24 semaines, mais cette différence minime (6,3 mm) est inférieure au seuil considéré comme cliniquement pertinent (10 mm). Aucune différence statistiquement significative entre STRUCTUM et placebo n'a été mise en évidence sur l'indice de Lequesne.

Tableau 1 : résultats sur la douleur (EVA) et l'indice de Lequesne (population ITT) – étude Mazière (2007)

Critère de jugement composite		STRUCTUM (n =153)	Placebo (n =154)
Douleur en activité (mm)	Inclusion	62,06 $\pm$ 13,32	61,19 $\pm$ 12,93
	Semaine 24	35,84 $\pm$ 23,93*	41,25 $\pm$ 23,39
Indice de Lequesne	Inclusion	9,53 $\pm$ 2,05	9,37 $\pm$ 1,84
	Semaine 24	7,20 $\pm$ 3,66	7,70 $\pm$ 3,33

* : différence statistiquement significative versus placebo : p = 0,03

Etude Mazières (2001)

Etude, randomisée, en double aveugle, ayant comparé STRUCTUM au placebo chez 132 patients ayant une gonarthrose fémoro-tibiale (avec ou sans atteinte fémoro-patellaire) définie par les critères de l'ACR. La gravité de la gonarthrose fémoro-tibiale était définie cliniquement par une douleur aux activités ≥ 30 mm sur une EVA de 100 mm, un indice de Lequesne compris entre 4 et 11, une consommation régulière d'AINS depuis 3 mois et, radiologiquement, par un stade II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence. Les patients ont été traités pendant 3 mois puis suivis pendant 3 mois. La posologie de la STRUCTUM était de 1 g par jour.

Le critère de jugement principal était la variation, après 3 mois de traitement, de l'indice de Lequesne (score de 0 à 24).

Résultats :

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 67% ans, principalement de femmes (environ 75%). Les pourcentages de patients au stade II et au stade III de la classification de Kellgren-Lawrence était de 54% et 46% dans le groupe STRUCTUM et de 59% et 41% dans le groupe placebo.

Après 3 mois de traitement, aucune différence significative n'a été observée entre STRUCTUM et le placebo sur la variation de l'indice de Lequesne (voir tableau 2).

Tableau 2 : résultats sur l'indice de Lequesne (population ITT) – étude Mazière (2001)

Indice de Lequesne	STRUCTUM (n =67)	Placebo (n = 63)
Inclusion	8,8 $\pm$ 1,5	8,9 $\pm$ 1,7
Var. à 3 mois	-2,4 $\pm$ 3,1 (NS)	-1,6 $\pm$ 3,1

Etude Uebelhart (1999) :

Etude randomisée, en double aveugle ayant comparé STRUCTUM au placebo chez 145 patients atteints de gonarthrose fémoro-tibiale caractérisée par un indice de Lequesne compris entre 4 et 13, une douleur aux activités de 30 mm sur une EVA de 100 mm, une consommation d'AINS pendant au moins 3 semaines durant les 3 derniers mois et un stade radiologique de II à III selon la classification de Kellgren-Lawrence.

Les patients ont été traités pendant 6 mois à la posologie de 1 g par jour.

Le critère principal de jugement était l'indice de Lequesne (score de 0 à 24).

Résultats :

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 61 ans, majoritairement des femmes (environ 70%). L'arthrose était de stade II dans 33% des cas et de stade III dans 67% des cas.

Après 6 mois de traitement, aucune différence statistiquement significative entre STRUCTUM et placebo n'a été observée sur l'indice de Lequesne.

Etude Charlot (1992) :

Etude randomisée, en double aveugle ayant comparé STRUCTUM au placebo chez 111 patients ayant une gonarthrose fémoro-tibiale interne ou externe ou une coxarthrose primitive uni- ou bi-latérale caractérisée par une douleur mécanique quasi quotidienne, depuis plus de 3 mois, nécessitant la prise d'un traitement par AINS régulier et stable et, radiologiquement, par un stade I à III de la classification de Kellgren-Lawrence. Les patients devaient avoir une douleur spontanée ≥ 40 mm sur une EVA de 100 mm et un indice de Lequesne ≥ 4 .

Les patients ont été traités pendant 3 mois puis suivis pendant 2 mois. La posologie de STRUCTUM était de 2 g par jour (la posologie recommandée par l'AMM est de 1 g par jour). Les patients étaient autorisés à poursuivre un traitement par AINS à la dose moyenne habituelle depuis 3 mois.

Le critère principal de jugement était la consommation journalière en AINS exprimée en équivalent diclofénac.

Résultats :

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 64 ans et majoritairement des femmes (environ 70%). L'arthrose était de stade I (Kellgren-Lawrence) dans 15% des cas, de stade II dans 57% des cas et de stade III dans 28% des cas.

Après 3 mois de traitement, la consommation d'AINS a diminué dans les 2 groupes et a été moindre avec STRUCTUM qu'avec le placebo, avec une différence statistiquement significative (voir tableau 3).

Tableau 3 : résultats sur la consommation journalière d'AINS exprimée en équivalent diclofénac (population ITT) – étude Charlot (1992)

Consommation en AINS (équivalent diclofénac en mg/j))	STRUCTUM (n =58)	Placebo (n = 56)
Inclusion	113,1 $\pm$ 5,06	120,2 $\pm$ 5,15
3 mois	55,9 $\pm$ 5,6 (p=0,002)	85,6 $\pm$ 7,5

3.2. Tolérance

Les effets indésirables pouvant être observés lors d'un traitement par STRUCTUM sont :

- effets cutanés : des cas d'érythème, d'urticaire, d'eczéma, d'éruption maculo-palpuleuse associés ou non à un prurit et/ou à un œdème ont été rapportés ;
- effets digestifs : rares cas de nausées, vomissements.

Les données issues du dernier PSUR (août 2004 à novembre 2007) et l'analyse des cas rapportés du 1^{er} décembre 2005 au 10 mars 2008 aux laboratoires Pierre Fabre ou à l'Afssaps n'ont pas conduit à la modification de la rubrique effets indésirables du RCP. Toutefois, il peut être noté la survenue de 3 cas d'œdème de Quincke depuis la commercialisation pour lesquels la relation de causalité avec le traitement par STRUCTUM a été considérée possible.

3.3. Conclusion

Les études Mazières (2001 et 2007) et Uebelhart (1999) n'ont pas permis de mettre en évidence une efficacité de STRUCTUM par rapport au placebo sur le critère principal de jugement de ces études : critère composite douleur/indice de Lequesne (Mazières 2007) et indice de Lequesne (Mazières, 2001 et Uebelhart, 1999).

Dans l'étude Charlot, plus ancienne (1992), ayant inclus un nombre plus faible de patients, STRUCTUM a été supérieur au placebo ($p=0,002$) en termes de réduction de la consommation journalière d'AINS après 3 mois de traitement : $55,9 \pm 5,6$ mg équivalent diclofénac par jour avec STRUCTUM versus $85,6 \pm 7,5$ mg par jour avec le placebo. Dans cette étude, STRUCTUM a été utilisé à une posologie double de celle recommandée par l'AMM.

Depuis la commercialisation de STRUCTUM, 3 cas d'œdème de Quincke possiblement liés à la chondroïtine sulfate ont été rapportés toutefois, la rubrique « effets indésirables » du RCP n'a pas été modifiée.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Réévaluation de service médical rendu

L'arthrose symptomatique de la hanche et du genou se caractérise par des douleurs et une incapacité fonctionnelle qui sont susceptibles d'évoluer vers la chronicité. Elle peut nécessiter à terme une intervention chirurgicale avec mise en place d'une prothèse.

Cette spécialité est un traitement d'appoint.

Intérêt de santé publique :

La gonarthrose et la coxarthrose représentent un fardeau de santé publique important.

La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par l'arthrose, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes représentent un besoin de santé publique. La réponse à ce besoin n'est pas seulement médicamenteuse.

Les données disponibles sur la douleur et les indices algofonctionnels ne permettent pas de conclure à l'existence d'un impact de la chondroïtine (sulfate sodique) sur l'amélioration de la qualité de vie et sur la réduction des limitations fonctionnelles : absence de données de qualité de vie, efficacité mal établie sur les symptômes, caractéristiques des patients des études non complètement superposables à celles des patients en pratique clinique courante.

L'intérêt théorique, en termes de santé publique, des anti-arthrosiques d'action lente réside dans la réduction de la consommation d'AINS, qui peut permettre de réduire la fréquence des effets indésirables digestifs particulièrement délétères chez le sujet âgé. Pour la chondroïtine sulfate sodique, cet intérêt n'est pas démontré par des données probantes.

En conséquence, STRUCTUM 500 mg ne présente pas d'intérêt de santé publique.

L'efficacité de cette spécialité est mal établie.

La prise en charge de l'arthrose repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques (perte de poids, exercice physique régulier) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes...). Le traitement symptomatique fait appel principalement aux antalgiques et aux AINS oraux. Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Le service médical rendu par STRUCTUM 500 mg gélule est insuffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Les premières mesures à mettre en œuvre lors d'un traitement de l'arthrose symptomatique des membres inférieurs sont d'ordre hygiéno-diététique (réduction d'un surpoids, activité physique régulière en dehors des poussées douloureuses ou congestives où la réduction de l'activité est nécessaire) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes...).

Durant les phases symptomatiques, le traitement comporte principalement des antalgiques, en commençant par le paracétamol, et lors des poussées aiguës, les AINS oraux en cures courtes à dose minimale efficace.

Des traitements locaux peuvent aussi être utilisés tels que les AINS topiques, les injections intra-articulaires de corticoïdes, notamment pendant les phases congestives ou d'acide hyaluronique.

Les anti-arthrosiques d'action lente (le sulfate de chondroïtine CHONDROSULF, les insaponifiables d'huile d'avocat et de soja, la diacerhéine et la glucosamine) ont une efficacité modeste tant sur la douleur que sur l'incapacité fonctionnelle et il n'est pas avéré qu'ils permettent de réduire de façon substantielle la consommation d'AINS. De ce fait, leur place dans la stratégie thérapeutique est limitée.

Le sulfate de chondroïtine STRUCTUM, dont l'efficacité est mal établie, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

La chirurgie (arthroplastie, mise en place d'une prothèse) est réservée aux arthroses évoluées radiologiquement, douloureuses et incapacitantes, réfractaires aux mesures thérapeutiques habituelles.

4.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable 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.