



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 septembre 2011

ZONDAR 50 mg, gélule

Boîte de 30 gélules (CIP : 335 530-1)

Laboratoire PHARMA 2000

DCI	Diacerhéine
Code ATC (libellé)	M01AX21 (anti-inflammatoires antirhumatismaux non stéroïdiens)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Néant
AMM (procédure) et Rectificatif(s) majeur(s)	12/08/1982 (procédure nationale) Rectificatif du 12/10/2007 (modification de l'indication suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente)
Motif de demande/d'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 16 juin 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale en vertu de l'article R 163-19/6° du code de la sécurité sociale.

01 Contexte

La Commission de la transparence a été saisie par la Direction de la Sécurité Sociale pour rendre un nouvel avis sur le Service Médical Rendu (SMR) par les spécialités dont le taux de participation de l'assuré a été modifié sur la base d'un SMR faible apprécié par la Commission de la transparence avant le 5 janvier 2010 (décret n°2010-6 du 5 janvier 2010¹).

02 Indications thérapeutiques (RCP)

« Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou. »

03 Posologie

Cf. RCP

04 Données de prescription et/ou d'utilisation

04.1 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2011) ZONDAR 50 mg a fait l'objet de 93.000 prescriptions. Cette spécialité a été prescrite trop peu prescrite pour faire une analyse qualitative des données.

04.2 Autres données d'utilisation

Suite à la demande de la Commission de la transparence, une étude observationnelle (3A-PEGASE) ayant pour objectif de montrer l'impact en termes de réduction de la consommation d'AINS de la prescription des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente, dont les spécialités à base de diacérhéine (ZONDAR 50 mg, ART 50 mg et leurs génériques), a été mise en place.

Seuls les résultats intermédiaires sont disponibles. La Commission de la transparence réévaluera le service médical rendu par ZONDAR 50 mg à la lumière des résultats définitifs de l'étude qui doivent être fournis au plus tard fin du premier trimestre 2012.

¹http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338

05 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

ZONDAR 50 mg : avis du 26 novembre 2008 (réévaluation du SMR)

« 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 symptomatique à effet différé.

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 diacerhéine sur l'amélioration de la qualité de vie et sur la réduction des limitations fonctionnelles : absence de données de qualité de vie, effet faible sur les symptômes.

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 diacerhéine, cet intérêt n'est pas démontré par des données probantes. En outre, la tolérance digestive de la diacerhéine peut compromettre l'observance et le maintien du traitement.

En conséquence, ZONDAR 50 mg ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Cette spécialité est peu efficace pour améliorer les symptômes de l'arthrose. La survenue de diarrhée est fréquente chez les patients traités par diacerhéine (jusqu'à 42% des patients dans les études). Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

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 a une place limitée dans la stratégie thérapeutique.

Le service médical rendu par ZONDAR 50 mg, gélule est faible.

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.

Cet avis favorable est conditionné par la mise en place et la réalisation d'une étude dans un délai de 2 ans visant à montrer l'impact de la prescription de ZONDAR 50 mg en termes de réduction de la consommation d'AINS. »

06 Analyse des données disponibles

06.1 Rappel des données cliniques précédemment évaluées

Avis du 26 novembre 2008 :

« Le laboratoire a fourni 8 nouvelles études randomisées, en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité de la diacérhéine sur des critères symptomatiques versus placebo ou AINS chez des patients atteints de gonarthrose (6 études) ou coxarthrose (2 études).

▪ Etudes versus placebo :

Les patients inclus dans ces études avaient une gonarthrose ou une coxarthrose, principalement de stade I à III de Kellgren-Lawrence, caractérisée par une douleur ≥ 30 ou 40 mm sur une EVA de 100 mm.

Dans les études Amor et Dougados (1994), Lequesne (1998) et Pelletier (2000), il a été observé une diminution plus importante de la douleur avec la diacérhéine qu'avec le placebo. Toutefois, les différences observées, de l'ordre de 10 mm sur une EVA de 100 mm après 2 à 4 mois de traitements, sont faibles.

Dans l'étude Ascherl (1994), l'indice de Lequesne a diminué de façon plus importante avec la diacérhéine qu'avec le placebo (différence de -1,7 sur une échelle de 0 à 24, différence statistiquement significative).

Dans l'étude Pavelka (2007), après 3 mois de traitement et 2 mois de suivi, une diminution statistiquement significative mais cliniquement peu pertinente du score WOMAC douleur a été observée avec la diacérhéine par rapport au placebo (-47 sur une échelle de 0 à 500). Un résultat similaire a été observé sur le score WOMAC total (-278 sur une échelle de 0 à 2400).

▪ Etudes versus AINS :

Sur les 2 études disponibles, une peut être retenue (Louthrenoo, 2007). Elle a été réalisée chez des patients ayant une gonarthrose de stade II à III de Kellgren-Lawrence et caractérisée par une douleur ≥ 40 mm sur une EVA de 100 mm.

Les patients ont été traités 4 mois puis suivis sans traitement pendant 2 mois supplémentaires.

A l'issue de la période de traitement de 4 mois, la diacérhéine a été non-inférieure au piroxicam sur la diminution du score WOMAC douleur. Après 1 mois de suivi post-traitement, le score WOMAC douleur est resté au même niveau dans le groupe diacérhéine alors qu'il a augmenté dans le groupe piroxicam avec une différence de 55 points (sur une échelle de 0 à 500) entre les traitements statistiquement significative mais cliniquement peu pertinente.

Deux méta-analyses ont également été fournies dont l'une est de meilleure qualité méthodologique (Fidelix 2006, Cochrane review). Cette méta-analyse qui a inclus uniquement les études récentes (1994 à 2004) a montré un effet cliniquement non pertinent de la diacérhéine par rapport au placebo sur la douleur (-5,16 mm sur EVA de 100 mm, 5 études, avec un test d'hétérogénéité significatif) et n'a montré aucune différence statistiquement significative sur la diminution de l'indice de Lequesne par rapport au placebo (4 études).

Sur le plan de la tolérance, les études cliniques ont mis en évidence, comme attendu, une fréquence importante de diarrhée (jusqu'à 42%).

Les arrêts d'études ont été plus fréquents qu'avec le placebo et ont été dus principalement aux effets indésirables (diarrhée). Les arrêts d'étude pour manque d'efficacité ont été plus fréquents dans le groupe placebo.

Les données de pharmacovigilance ont mis en exergue le risque de survenue d'atteinte hépatique (fréquence inconnue).

Au total, la diacérhéine a été peu efficace pour réduire les symptômes de douleur et améliorer la fonction articulaire par rapport au placebo. L'efficacité par rapport aux AINS et un éventuel effet rémanent après arrêt du traitement par rapport à ces AINS sont mal établis. Une fréquence importante de diarrhée a été observée avec la diacérhéine. »

06.2 Nouvelles données cliniques d'efficacité disponibles

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité. Par ailleurs, les données acquises de la science sur la gonarthrose et la coxarthrose et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

06.3 Nouvelles données de tolérance disponibles

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 12 août 2002 au 12 décembre 2006).

Aucune modification du RCP concernant les rubriques effets indésirables, mises et garde et précautions d'emploi ou contre-indications n'a été réalisée.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 26 novembre 2008.

07 Réévaluation du 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 symptomatique à effet différé.

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 diacérhéine sur l'amélioration de la qualité de vie et sur la réduction des limitations fonctionnelles : absence de données de qualité de vie, effet faible sur les symptômes.

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 diacérhéine, cet intérêt n'est pas démontré par des données probantes. En outre, la tolérance digestive de la diacérhéine peut compromettre l'observance et le maintien du traitement.

En conséquence, ZONDAR 50 mg ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Cette spécialité est peu efficace pour améliorer les symptômes de l'arthrose. La survenue de diarrhée est fréquente chez les patients traités par diacérhéine (jusqu'à 42% des patients dans les études). Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

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 a une place limitée dans la stratégie thérapeutique.

En raison d'un niveau d'efficacité modeste et d'une place limitée dans la stratégie, le service médical rendu par ZONDAR 50 mg reste faible dans les indications de l'AMM.

08 Recommandations de la Commission

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM dans l'attente des résultats de l'étude 3A-PEGASE.

- ▀ Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.
- ▀ Taux de remboursement : 15%.

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>