



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

9 janvier 2013

L'avis adopté par la Commission de la transparence le 4 juillet 2012  
a fait l'objet d'une audition le 5 décembre 2012 et  
d'un examen d'observations le 9 janvier 2013

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 20/11/2005 (JO du 28/04/2006).

**ART 50 mg, gélule**  
**Boîte de 30 gélules (CIP : 335 529-3)**

**Laboratoires NEGMA**

Diacerhéine

Code ATC : M01AX21

Date de l'AMM : 12 août 1992, modifiée le 12 octobre 2007 (modification de l'indication suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente)

Motifs de la demande :

Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux  
Réévaluation du service médical rendu suite aux conclusions de la Commission de la transparence dans ses avis du 26 novembre 2008 réitérées dans son avis du 21 septembre 2011.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Diacerhéine

### 1.2. Indication

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

### 1.3. Posologie

« 2 gélules par jour, réparties en 1 prise le matin et 1 prise le soir. »

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### Avis de la Commission du 16 décembre 1992

Demande d'inscription dans l'indication « Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles de l'arthrose. Remarque : l'action est différée ; le délai de 30 à 45 jours nécessaire au développement de l'effet antalgique peut nécessiter d'initier le traitement par les antalgiques / anti-inflammatoires habituels dont l'action est immédiate » :

« Le problème est de savoir comment ce médicament va s'intégrer dans la stratégie thérapeutique de l'arthrose.

En l'état actuel du dossier, l'intérêt thérapeutique est évident dans le cas où :

- le produit est co-prescrit initialement avec un traitement symptomatique à action immédiate, chez des patients dont l'état nécessite un recours permanent à ces thérapeutiques.
- Et si, après un à deux mois, il est procédé à des tentatives de sevrage des AINS pour éviter les inconvénients de ceux-ci.

Si le produit est utilisé selon les modalités ainsi précisées, on peut considérer qu'il existe une amélioration du service médical rendu modeste de type III, en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi. Il s'agit du premier médicament qui a démontré son efficacité dans l'indication autorisée, avec possibilité de fenêtre thérapeutique du fait de l'action rémanente.

La Commission pourrait être amenée à réévaluer l'amélioration du service médical rendu au vu d'essais thérapeutiques portant d'une part sur l'épargne au long cours en AINS, d'autre part démontrant, à long terme, l'existence d'un effet chondroprotecteur. »

Taux de remboursement : 70 %

### Avis de la Commission du 15 décembre 1993

Réévaluation du service médical rendu suite au dépôt de nouvelles données :

« La Commission prend acte des études complémentaires versées au dossier.

Elle confirme que la diacerhéine inaugure, dans la classe des traitements antiarthrosiques le groupe des médicaments symptomatiques d'action lente avec un mécanisme d'action

original : l'inhibition des effets de l'interleukine 1. Son intérêt est de se substituer aux AINS et de permettre l'économie de l'utilisation de ces derniers, évitant ainsi les complications liées à son emploi.

La Commission considère que cette substitution est une conséquence de l'efficacité de la diacérhéine et constitue son réel bénéfice thérapeutique. Les AINS ne sont donc pas des produits de référence pour la diacérhéine qui constitue une nouvelle classe thérapeutique.

L'étude fibroscopique vise à démontrer l'innocuité du produit chez des sujets présentant des lésions gastriques induites par des AINS.

La Commission estime que cette étude de pharmacologie clinique permet de conclure à une absence de pouvoir gastro-toxique chez le volontaire sain pendant 7 jours.

Elle considère que la réévaluation du niveau de l'amélioration du service médical rendu nécessite la réalisation d'un essai clinique prolongé démontrant d'une part, l'épargne au long cours en AINS et d'autre part, l'absence de toxicité gastrique du produit par comparaison aux AINS.

En conséquence, la Commission confirme l'amélioration du service médical rendu modeste de type III, en termes d'efficacité et de tolérance vis-à-vis de la stratégie actuelle du traitement de l'arthrose. »

Taux de remboursement 70 %

#### Avis de la Commission du 9 juillet 1997

« Un essai a confirmé l'intérêt de ce principe actif en association avec un AINS pour débiter le traitement et a montré que la diacérhéine dosée 50 mg permettait une diminution de la consommation d'AINS chez des patients atteints de gonarthrose ou de coxarthrose.

Ce produit ne diminue pas le nombre de poussées inflammatoires d'arthrose à moyen terme.

L'intérêt de ce produit réside dans le sevrage des AINS afin de réduire les complications liées à leur utilisation. »

Taux de remboursement : 65 %

#### Avis de la Commission du 13 septembre et 20 décembre 2000

Renouvellement d'inscription.

##### Service médical rendu :

« L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Deux enquêtes de pharmacovigilance ont conduit à un rectificatif d'AMM qui mentionne dorénavant que des cas de prurits, éruptions et eczémas ont été décrits et que cette spécialité est contre-indiquée notamment en cas de :

- colopathie organique inflammatoire
- syndrome occlusif ou sub-occlusif
- syndrome douloureux abdominal de cause indéterminée

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

Il existe des alternatives.

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est faible. »

##### Conclusion :

« Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'AMM. »

Taux de remboursement : 35 %

### Avis de la Commission du 16 octobre 2002

Demande de réévaluation du service médical rendu suite au dépôt de données complémentaires : étude ECHODIAH.

« Les résultats ne permettent pas de modifier le service médical rendu mentionné dans l'avis de la Commission du 13 septembre 2000 :

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Deux enquêtes de pharmacovigilance ont conduit à un rectificatif d'AMM qui mentionne dorénavant que des cas de prurits, éruptions et eczémas ont été décrits et que cette spécialité est contre-indiquée notamment en cas de :

- colopathie organique inflammatoire
- syndrome occlusif ou sub-occlusif
- syndrome douloureux abdominal de cause indéterminée

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

Il existe des alternatives.

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est faible. »

### Avis de la Commission du 14 décembre 2005

Renouvellement d'inscription.

#### Service médical rendu :

« L'arthrose est une maladie chronique invalidante.

Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

L'efficacité de la diacérhéine est mal établie.

Ses effets indésirables sont fréquents.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la diacérhéine est moyen dans le traitement de l'arthrose ;

En raison de son délai d'action, ART 50 est un médicament de deuxième intention.

Le service médical rendu par ART 50 gélule est modéré. »

#### Conclusion :

« Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'A.M.M.

La Commission de la transparence réexaminera cette spécialité au vu des résultats de la réévaluation en 2006 de son rapport bénéfice/risque par la Commission d'AMM. »

Taux de remboursement : 35 %

### Commission du 26 novembre 2008

Réévaluation du service médical rendu à la demande de la Commission suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque par la Commission d'AMM.

#### 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, ART 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.

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

#### Conclusion :

« 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 ART 50 mg en termes de réduction de la consommation d'AINS.**

Taux de remboursement : 35 % »

#### Commission du 21 septembre 2011

Réévaluation du service médical rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence par la Direction de la sécurité sociale :

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

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.

Taux de remboursement : 15 %

### 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

#### 3.1. Classement ATC (2012)

M	Muscle et squelette
M01	Antiinflammatoires et antirhumatismaux
M01A	Antiinflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens
M01AX	Autres antiinflammatoires antirhumatismaux non stéroïdiens
M01AX21	Diacerhéine

#### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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

Principe actif	Spécialité	Présentation	Indication
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
Diacerhéine	ZONDAR 50 mg	gélule	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou
Glucosamine	FLEXEA 625 mg	comprimé	Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou
Glucosamine	DOLENIO 1178 mg	comprimé	Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou
Glucosamine	OSAFLEXAN 1178 mg	poudre pour solution buvable en sachet dose	Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou
Glucosamine	STRUCTOFLEX 625 mg	gélule	Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou
Glucosamine	VOLTAFLEX 625 mg	comprimé pelliculé	Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou
Insaponifiables d'huile d'avocat et de soja	PIASCLEDINE 300 mg	gélule	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou

Pour l'ensemble de ces spécialités, le service médical rendu est faible dans l'attente des résultats de l'étude observationnelle dont l'objectif est de montrer que ces médicaments permettent une épargne en AINS.

#### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

## 4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité :

- une étude randomisée ayant comparé la diacerhéine au placebo chez des patients atteints de gonarthrose (Valat, 2011, non publiée) ;
- une méta-analyse réalisée à la demande du laboratoire (Cucherat, 2011, non publiée).

#### **Etude diacerhéine versus placebo (Valat, 2011, non publiée)**

Etude randomisée, en double aveugle ayant comparé la diacerhéine au placebo en termes d'efficacité sur les symptômes de la gonarthrose après 12 semaines de traitement.

#### Critères d'inclusion :

- âge  $\geq$  18 ans
- gonarthrose touchant le compartiment fémorotibial
- primitive et symptomatique selon les critères de l'ACR : douleur du genou présente la plupart des jours durant le mois précédent et présence d'ostéophytes
- douleur au mouvement  $\geq$  40 mm sur une échelle visuelle analogique de 100 mm (après la période de sevrage)
- interligne articulaire  $>$  1 mm
- nécessitant la prescription d'un traitement symptomatique de la douleur

#### Traitements :

- diacerhéine 50 mg, 2x/jour
- placebo, 2x/jour

Critère de jugement principal : évolution de l'intensité de la douleur à la marche sur une surface plane mesurée sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm après 12 semaines de traitement.

#### Résultats (population ITT) :

Un total de 477 patients a été randomisé (251 dans le groupe diacerhéine et 226 dans le groupe placebo), dont 414 ont effectivement terminé l'étude. Vingt et un patients sous placebo (9,3 %) et 42 sous diacerhéine (16,7 %) ont arrêté prématurément l'étude, principalement pour événement indésirables (20 patients sous diacerhéine et 7 sous placebo).

Les patients inclus avaient 66 ans en moyenne, étaient principalement des femmes (68 %). Les scores moyens des 3 domaines de l'indice WOMAC à l'inclusion était 49,47 pour la fonction, 51,26 pour la raideur et 51,63 pour la douleur.

Le retentissement global de la maladie mesuré sur une EVA de 100 mm était de 60,06 mm dans le groupe diacerhéine et de 59,42 mm dans le groupe placebo.

Les patients avaient une forme fémoro-patellaire associée dans 56,4 % des cas dans le groupe diacerhéine et dans 56 % des cas dans le groupe placebo.

A l'inclusion, l'intensité de la douleur à la marche (mesuré sur EVA de 100 mm) était de 58,5 mm dans le groupe diacerhéine et de 57,7 mm dans le groupe placebo.

Après 12 semaines de traitement, l'intensité de la douleur a diminué de 24,2 mm avec la diacerhéine et de 20,3 mm avec le placebo.

L'analyse de covariance avec ajustement sur la consommation de paracétamol n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes.

## **Méta-analyse (Cucherat, 2011, non publiée)**

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la diacérhéine sur les symptômes douloureux liés à l'arthrose et d'évaluer la discordance entre les résultats de la méta-analyse et ceux de l'étude Valat.

Les études incluses devaient être randomisées, en double aveugle, et avoir comparé la diacérhéine à la dose de 100 mg/jour au placebo, en termes d'efficacité sur l'altération de la fonction et sur la douleur liées à l'arthrose de la hanche ou du genou. La recherche a été effectuée à partir de la littérature publiée et des études non publiées.

Au total, 7 études ont été retenues (score de Jadad 5/5 pour chacune des études), réalisées entre 1994 et 2011 (Amor et Dougados<sup>1</sup> 1994 ; Ascherl, 1994 ; Schultiz, 1994 ; Lequesne<sup>2</sup>, 1998 ; Pelletier<sup>3</sup>, 2000 ; Pavelka<sup>4</sup>, 2007 et Valat, 2011) regroupant 1 543 patients.

Sur les 7 études, 3 n'ont pas été publiées : Ascherl, 1994, Schultz, 1994 et Valat, 2011.

Le nombre de patients inclus dans les études varie de 80 à 477 patients et la durée de suivi dans les études, de 2 à 6 mois.

Le critère principal de jugement était l'évaluation de la douleur sur une EVA (4 études), par l'indice de Lequesne (1 étude) et le score WOMAC A (1 étude). Dans une étude, le critère principal de jugement n'était pas défini.

Le critère de jugement principal pour la méta-analyse était l'évaluation de la douleur sur une EVA de 100 mm. L'effet sur la fonction a également été analysé (indice de Lequesne de 0 à 24 points et score comportant l'indice de Lequesne ou le score WOMAC fonction standardisés sur une échelle de 0 à 100).

L'analyse a été réalisée sur la population en ITT ou ITT modifiée (patients ayant eu au moins une évaluation après la prise du traitement).

### Résultats :

#### Douleur en fin d'étude (6 études) :

Une différence statistiquement significative en faveur de la diacérhéine par rapport au placebo a été observée sur la douleur, mesurée sur EVA en fin de traitement : -6,24 mm, IC<sub>95%</sub> = [-9,03 ; -3,45], p < 0,0001.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre l'étude Valat et les autres études (test d'interaction : p = 0,18).

#### Indice de Lequesne (3 études) :

Une différence statistiquement significative en faveur de la diacérhéine par rapport au placebo a été observée sur l'indice de Lequesne : -1,23 (IC<sub>95%</sub> = [-2,07 ; -0,38], p = 0,0043)

#### Score composite (WOMAC fonction ou indice de Lequesne) (6 études) :

Une différence statistiquement significative en faveur de la diacérhéine par rapport au placebo a été observée sur le score composite évaluant la fonction : -4,79 (IC<sub>95%</sub> = [-7,06 ; -2,52], p < 0,0001).

Aucune hétérogénéité entre les résultats sur la douleur et la fonction des différentes études n'a été détectée.

---

<sup>1</sup> Amor et Dougados : Nguyen M et al. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis & Rheumatism* 1994; 37: 529-536

<sup>2</sup> Lequesne M et al. Efficacité et tolérance de la diacérhéine dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. *La revue du praticien* 1998 ; 48 : S31-S35

<sup>3</sup> Pelletier et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee : a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2339-2348

<sup>4</sup> Pavelka K et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary endpoints at 2 months after the end of a 3-month period. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 4055-4064

## 4.2. Effets indésirables

Le laboratoire a fourni les données de tolérance de l'étude Valat et des données de pharmacovigilance (PSUR successifs couvrant la période de 1994-2011).

Ces données sont conformes avec le profil de tolérance connu de la diacérhéine avec principalement des effets gastro-intestinaux, incluant essentiellement de la diarrhée.

Une surveillance particulière de la toxicité hépatique a été mise en place depuis 2006. Sur la période 1994-2011, 76 cas d'hépatotoxicité ont été rapportés, dont 3, non sévères, sont potentiellement imputables à la diacérhéine.

## 4.3. Conclusion

L'efficacité de la diacérhéine a été évaluée dans une nouvelle étude (Valat, 2011, non publiée) randomisée en double aveugle, versus placebo, chez 477 patients atteints de gonarthrose. Après 3 mois de traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur l'intensité de la douleur mesurée sur une EVA (100 mm) entre la diacérhéine et le placebo.

Une nouvelle méta-analyse (Cucherat, 2011, non publiée) a été fournie. Sept études randomisées en double aveugle versus placebo, dont l'étude Valat, ont été incluses, ce qui a permis de regrouper les données de 1 543 patients. Les autres études ont été précédemment évaluées par la Commission de la transparence et ont déjà été incluses dans d'autres méta-analyses (voir l'avis du 26 novembre 2008).

Il a été observé à la fin du traitement avec la diacérhéine par rapport au placebo

- une réduction plus importante de l'intensité de la douleur mesurée sur une EVA 100 mm (critère de jugement principal) : différence : -6,24 mm, IC<sub>95%</sub> = [-9,03 ; -3,45], p < 0,0001.
- Une amélioration plus importante de l'indice de Lequesne (-1,26 ; IC<sub>95%</sub> = [-2,07 ; -0,38] ; p = 0,0043) et d'un score comportant l'indice de Lequesne ou WOMAC sur une échelle de 0 à 100 (-4,79 ; IC<sub>95%</sub> = [-7,06 ; -2,52] ; p < 0,0001).

Ces résultats témoignent d'un effet minime de la diacérhéine sur les symptômes douloureux et la fonction articulaire.

Les données nouvelles de tolérance issues de la nouvelle étude clinique et des données de pharmacovigilance portant sur la période 1994-2011 n'ont pas fait apparaître d'élément nouveau, y compris sur les risques d'hépatotoxicité pour lesquels une surveillance particulière a été mise en place.

Parallèlement à la réévaluation par la Commission de la transparence du service médical rendu par la diacérhéine, la Commission d'autorisation de mise sur le marché de l'ANSM en a réévalué le rapport bénéfice/risque. Lors de sa réunion du 12 juillet 2012, la Commission d'AMM a conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable sur les éléments suivants :

- efficacité très modeste sur la symptomatologie de l'arthrose des membres inférieurs (douleur + fonction)
- pertinence clinique discutable de l'effet
- absence de démonstration du recours aux AINS
- existence d'alternatives thérapeutiques : chondroïtine sulfate, insaponifiable d'avocat et de soja, glucosamine
- taille d'effet comparable entre les AASAL mais inférieure à celle des AINS
- persistance des effets indésirables déjà observés en 2006 (diarrhée, effets indésirables cutanés de nature allergique, atteinte hépatique en particulier cytolytique).

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

### 5.1. Etude observationnelle : étude PEGASE

#### OBJECTIFS ET METHODE

En 2008, la Commission de la transparence avait procédé à la réévaluation de l'ensemble des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL) ; elle avait considéré que l'intérêt potentiel des AASAL, considérant leur faible efficacité, résidait dans une possible épargne de la consommation des AINS. C'est pourquoi son avis favorable de maintien au remboursement des AASAL a été conditionné « à la mise en place et la réalisation d'une étude dans un délai de 2 ans visant à montrer l'impact de la prescription d'ART 50 mg/ZONDAR 50 mg, CHONDROSULF et PIASCLEDINE en termes de réduction de la consommation d'AINS ».

Pour répondre à la demande d'étude de la Commission de la transparence, les laboratoires commercialisant ART 50 mg/ZONDAR 50 mg, CHONDROSULF et PIASCLEDINE ont présenté dans un premier temps, les résultats issus de l'analyse intermédiaire puis dans un second temps, les résultats de l'analyse finale d'une étude observationnelle commune (étude « PEGASE »).

Les résultats issus de l'analyse finale ont été soumis par le laboratoire commercialisant ART 50 mg le 20 novembre 2012 et ont été intégrés au présent avis.

Cette étude de cohorte de patients atteints de gonarthrose ou coxarthrose, traités ou non par AASAL, a pour objectif de mesurer l'impact de l'utilisation des AASAL sur l'utilisation des AINS et de décrire le profil d'utilisation des AASAL au cours du suivi.

L'étude PEGASE, dont les inclusions ont débuté en mars 2010, a été réalisée auprès d'un échantillon de médecins généralistes ou de rhumatologues libéraux exerçant en France métropolitaine et identifiés par tirage au sort à partir de listes téléphoniques.

Cette cohorte est constituée de patients âgés de 18 ans et plus, présentant un diagnostic de gonarthrose ou de coxarthrose (ou les deux) selon les critères de l'ACR<sup>5,6</sup>. Ils ont été inclus consécutivement, lors d'une consultation pour un épisode douloureux de leur arthrose, dès lors qu'un nouveau traitement par AASAL ou par tout autre nouveau traitement (contrôle) de l'arthrose quel qu'il soit - pharmacologique (AINS ou analgésiques, infiltration) ou non (mesures hygiéno-diététiques, kinésithérapie, orthèses, autres thérapeutiques physiques) - était instauré.

Les patients sous AASAL ou acide hyaluronique depuis plus de 3 mois, atteints d'arthrites, de tendinites de membres inférieurs ou de radicualgies n'étaient notamment pas inclus.

La période de suivi s'effectue jusqu'à 16 mois après l'inclusion, la perte de vue, le décès, le retrait de l'étude ou jusqu'à la fin de l'étude (effectif atteint ou événement majeur concernant la vie du produit).

Les données sont recueillies par les médecins à l'inclusion et au cours d'une consultation de suivi annuelle effectuée entre 12 et 16 mois après l'inclusion ainsi qu'auprès des patients par

<sup>5</sup> Altman, R et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. [Arthritis Rheum.](#) 1986 Aug;29(8):1039-49.

<sup>6</sup> Altman, R et al : The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. [Arthritis Rheum.](#) 1991 May;34(5):505-14.

entretien téléphonique standardisé dans le mois suivant l'inclusion, puis à 4, 8, 12 et 16 mois.

Les patients sont interrogés sur la prise médicamenteuse d'AASAL et d'AINS, sur des périodes de 2 mois en indiquant le nombre de jours sous traitement sur les 2 mois considérés (tous les jours ou presque, de 31 à 60 jours cumulés, de 17 à 30 jours, de 6 à 16 jours, de 1 à 7 jours, jamais).

Afin de tenir compte de la dynamique des traitements au cours du suivi (arrêts de traitement, substitutions éventuelles,...), une analyse par temps-populationnel de traitement est réalisée. Ainsi, les périodes d'exposition aux AASAL sont sur l'ensemble du suivi subdivisées en unité de temps d'analyse (UTA) de 2 mois.

Toute exposition est considérée comme binaire (exposé/non exposé) pour chaque AASAL dans une unité de 2 mois (indépendamment de toute association). Le risque de présenter l'évènement d'intérêt est considéré comme constant au sein de chaque UTA.

L'évènement d'intérêt est la consommation d'AINS<sup>7</sup> systémique considérée comme binaire (prise oui/non) au sein de chaque UTA.

L'analyse principale vise à comparer l'utilisation des AINS dans les bimestres d'exposition à un AASAL aux bimestres de non exposition à aucun AASAL, sachant que le bimestre précédent n'était exposé à aucun AASAL.

Au total, 3 000 personnes-mois d'exposition pour chaque AASAL et 4 500 personnes-mois de non exposition étaient initialement prévus pour permettre de détecter une différence de risque d'utilisation d'AINS de 15 % (soit un RR = 0,85, puissance 80 %, confiance 95 %). Le suivi prévisionnel moyen était de 9 mois.

#### Description de la cohorte PEGASE :

Sur les 24 107 médecins généralistes et 1 236 rhumatologues libéraux contactés pour participer à l'étude, 2 860 ont accepté de participer à l'étude et 617 (521 médecins généralistes et 96 rhumatologues) ont inclus au moins un patient.

A la date du 8 mars 2012, 3 803 patients répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion ont été inclus dans l'analyse intermédiaire.

A la date du 4 octobre 2012, un total de 5 485 patients répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion a été inclus à cette date. Seule la sous-population de patients inclus en dehors du recrutement compétitif des glucosamines a été considérée dans l'analyse soit 4 555 patients.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont les suivantes :

- 63,8% des patients sont des femmes ;
- l'âge moyen à l'inclusion est de 66,8 ans ;
- les patients ont dans la plupart des cas un niveau d'étude inférieur au baccalauréat (2279/3521 soit 64,7%) et une grande majorité d'entre eux (2 819 /3 525 soit 80,0%) sont retraités ou sans activité à l'inclusion dans l'étude ;
- l'indice de masse corporel moyen est de 28,0 [écart-type : 5,0] ;
- sur les 4 539 patients ayant un diagnostic, les patients présentent majoritairement une gonarthrose (78,9%), une coxarthrose (16,2%) ou les deux (4,6%) ;
- l'ancienneté de l'arthrose est de moins d'un an pour 26,0% des patients, de 1 à 5 ans pour 41,2% et de plus de 5 ans pour 32,3% des patients ;

---

<sup>7</sup> AINS retenus dans l'analyse : diclofénac, diclofénac + misoprostol, aceclofénac, etodolac, ibuprofène, nabumétone, flurbiprofène, kétoprofène, alminoprofène, fénoprofène, naproxène, nimésulide, célécoxib, etoricoxib, meloxicam, piroxicam, ténoxycam, indométacine, sulindac.

- le nombre médian de poussées douloureuses dans les 6 derniers mois est de 2,0 [étendue : 0,0 - 12,0] ;
- le score moyen de la douleur (mesuré de 0 à 10 sur EVA) est de 5,5 [écart-type 1,8] ;
- le handicap à l'inclusion (indice algo-fonctionnel de Lequesne) est important à très important (46,4%) voire insupportable (19,0%) ;
- les principales comorbidités présentées sont des pathologies cardiovasculaires (61,0%), des troubles musculo-squelettiques (60,7%), des pathologies endocriniennes (33,4%) et gastriques (24,8%), d'autres localisations d'arthrose (41,9%).
- un nombre limité de patients (2,6%) déclarent une allergie aux AINS.
- plus d'un patient sur dix déclare avoir recours à la kinésithérapie (11,6%) ou à des orthèses (12,6%)
- 6,1 % des patients déclarent être porteurs de prothèse.

Les caractéristiques de la population présentées au stade du rapport intermédiaire sont très similaires à celles de la population décrite ci-dessus au stade du rapport final.

Etat d'avancement de la cohorte au stade du rapport intermédiaire :

A la date du gel de la base (8 mars 2012), le suivi moyen de la cohorte est de 7,2 mois (n = 2 907). En effet, 2 907, 2 239, 1 417 et 636 patients ont effectué un suivi à 4, 8, 12 et 16 mois respectivement.

Un total de 1 258/3 803 (33%) patients n'a jamais été exposé à aucun AASAL au cours du suivi.

**Tableau 1** : Descriptif de l'état d'avancement de la cohorte à la date du 8 mars 2012 (rapport intermédiaire) :

	ART 50 mg/ ZONDAR 50 mg/ diacérhéine	CHONDROSULF	PIASCLEDINE	Non exposés à aucun AASAL
Nombre de patients participants à la date du rapport intermédiaire	424	580	723	1 258
Durée de suivi moyenne à la date du rapport intermédiaire (mois)	9,0	9,6	8,7	ND
Durée d'exposition moyenne (mois)	6,3	6,5	6,9	
Temps-populationnel « approximé » à la date du rapport intermédiaire (patient-mois)	2 671	3 770	4 988	ND
Temps-populationnel prévu selon le protocole (patient-mois)	3 000	3 000	3 000	4 500

A la date du rapport final, le suivi moyen de la cohorte est désormais de 9,71 mois. En effet, 4 223, 3 523, 2 752 et 1 770, 931 et 426 patients ont effectué un suivi à 4, 8, 12, 16, 20 et 24 mois respectivement.

Un total de 1 288/4 555 (28,3%) patients n'a jamais été exposé à aucun AASAL au cours du suivi.

## RESULTATS

Les résultats présentés ci-dessous ne concernent que les spécialités ART 50 mg, ZONDAR 50 mg et leurs génériques.

A la date du rapport intermédiaire, parmi les 452 patients ayant reçu une prescription d'ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques, 28 (6,6 %) ont finalement refusé le suivi et 354 patients ayant accepté de participer ont au moins une donnée de suivi à la date du rapport intermédiaire.

Néanmoins, parmi eux seuls 254 patients (soit 71,8 %) ont déclaré la consommation d'ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques au cours du suivi et sont considérés dans l'analyse intermédiaire.

A la date de cette analyse, la durée moyenne d'exposition à ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques chez ces patients est de 6,3 mois correspondant à 1 614 patients-mois d'exposition cumulée (soit 807 UTA).

A la date du rapport final, parmi les 821 patients ayant reçu une prescription de ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques, 63 (7,7%) ont finalement refusé le suivi et 714 patients ayant accepté de participer ont au moins une donnée de suivi à la date de ce rapport.

Néanmoins, seuls 390 patients (soit 54,6%) ont déclaré une consommation d'ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques au cours du suivi et ont cumulé 2 500 patients-mois d'exposition dans l'étude (soit 1 250 UTA).

Les caractéristiques des patients exposés à ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques diffèrent de celles des patients n'ayant jamais été exposés au cours du suivi. En effet, les patients exposés sont globalement plus jeunes (64,9 ans *versus* 69,4 ans en moyenne), ont atteint un niveau d'étude supérieur plus fréquemment (35,9 % *versus* 30,2 %), et déclarent moins de co-morbidités cardiovasculaires (57,8 % *versus* 67,2 %) et endocriniennes (31,8 % *versus* 36,3 %) et sont moins fréquemment utilisateurs d'orthèse (9,8 % *versus* 15,8 %) et porteurs de prothèse (5,0 % *versus* 9,1 %).

L'ancienneté de l'arthrose (>5 ans) est plus fréquente chez les non exposés (38,2 % *versus* 33,4 %) et un indice de Lequesne  $\geq$  important est également plus fréquent chez les non exposés (65,9% *versus* 58,4%) tandis que le nombre moyen de poussées douloureuses dans les 6 derniers mois précédant l'inclusion, l'échelle de la douleur sont similaires entre les 2 groupes.

Les différences rencontrées au stade du rapport final entre les caractéristiques des patients exposés à ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques et celles des patients n'ayant jamais été exposés à aucun AASAL au cours du suivi avaient déjà été constatées à l'occasion de l'analyse intermédiaire.

### Résultats sur la consommation d'AINS :

#### ➤ **Analyse principale**

- Résultats issus du rapport intermédiaire

A la date du 8 mars 2012, les unités d'analyse sont réparties de la façon suivante : 807 sont des bimestres exposés à ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques, 5 549 sont des bimestres non exposés à aucun AASAL et 474 sont non documentés. Un total cumulé de 1 632 UTA d'utilisation d'AINS sont dénombrées.

**Tableau 2 :** Association entre toutes les UTA d'exposition incidente à ART 50 mg /ZONDAR 50 mg/génériques et les UTA d'utilisation aux AINS au cours du suivi (n=6055)

	Nb d'UTA de ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques	% utilisation d'AINS au sein des UTA	OR* (IC 95%)
Non AASAL (référence**)	5261	25,1	1
Toutes durées d'exposition ***	794	28,7	1,11 [0,85-1,45]
• Exposition de 0 à 4 mois après instauration	211	35,6	1,25 [0,86-1,83]
• Exposition de 4 à 8 mois après instauration	262	26,6	1,09 [0,68-1,74]
• Exposition de + 8 mois après instauration	321	24,3	0,97 [0,55-1,71]

\* Odds Ratio estimé à partir d'un modèle de régression logistique multivarié de type Generalized Estimating Equation (GEE) tenant compte de l'auto-corrélation entre chaque UTA et ajusté sur l'âge (variable continue), sexe (binaire), l'échelle de la douleur (continu), le nombre de poussées douloureuses d'arthrose (binaire), le score de Lequesne (binaire), l'ancienneté de l'arthrose (binaire), le niveau scolaire (binaire), le recours à la kinésithérapie/orthèse/prothèse (oui/non), la prise de traitement spécifique et non spécifique de l'arthrose (oui/non), la prise d'acide hyaluronique (oui/non), l'existence de comorbidité, les facteurs de risque de non prise d'AINS et sur le rang du traitement dans le bimestre précédent défini selon une variable catégorielle (1<sup>er</sup> traitement par AASAL considéré, déjà utilisé dans le passé, ne sait pas)

\*\*Bimestres non exposés à aucun AASAL, sachant que le bimestre précédent n'était pas exposé à un AASAL (n=5261/5549).

\*\*\* 13 bimestres pour lesquels il n'est pas possible de déterminer la durée précise d'exposition après l'initiation

Ainsi, au cours de l'étude, la fréquence d'utilisation des AINS était respectivement de 28,7 % pour les bimestres exposés à ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques et de 25,1 % pour les bimestres non exposés à aucun AASAL.

Les bimestres d'exposition aux AINS indiquent que les patients utilisateurs d'AINS ont un profil différent par rapport aux non-utilisateurs : ils sont en moyenne plus jeunes (65,6 ans *versus* 68,1 ans), sont plus souvent des femmes (67,5 % *versus* 62,8 %), avec une ancienneté de l'arthrose supérieure à 1 an (78,7 % *versus* 71,3 %), un score de douleur moyen plus élevé (5,4 *versus* 4,7), un indice algo-fonctionnel plus élevé (63,4 % *versus* 52,0 % exprime un handicap important à très important). Ces patients sont également plus nombreux à avoir recours à une kinésithérapie, des orthèses ou être porteurs de prothèses (25,6 % *versus* 24,2 %).

Des résultats globaux peu détaillés ont également été présentés en comparant les bimestres exposés aux trois anti-arthrosiques (n = 3265) par rapport aux bimestres non exposés. Ces résultats sont similaires à ceux présentés pour chacune des spécialités (OR = 0,99 [0,85-1,15]).

- Résultats issus du rapport final

A la date du 4 octobre 2012, les unités d'analyse sont réparties de la façon suivante : 1 250 sont des bimestres exposés à ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques, 9 277 sont des bimestres non exposés à aucun AASAL. Un total cumulé de 2 668 UTA d'utilisation d'AINS sont dénombrées.

**Tableau 3** : Association entre toutes les UTA d'exposition à ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques et les UTA d'utilisation d'AINS au cours du suivi (n=10 527)

	Nb d'UTA de ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques	% utilisation d'AINS au sein des UTA	OR* (IC 95%)
Non AASAL (référence**)	9 277	23,9	1
Toutes durées d'exposition	1 250	26,6	1,08 [0,87-1,33]
• Exposition de 0 à 4 mois après instauration	687	28,1	1,07 [0,86-1,33]
• Exposition de 4 à 8 mois après instauration	266	22,6	0,89 [0,6-1,32]
• Exposition de + 8 mois après instauration	297	26,9	1,30 [0,86-1,96]

\* Odds Ratio estimé à partir d'un modèle de régression logistique multivarié de type Generalized Estimating Equation (GEE) tenant compte de l'auto-corrélation entre chaque UTA et ajusté sur l'âge (variable continue), sexe (binaire), l'échelle de la douleur (continu), le nombre de poussées douloureuses d'arthrose (binaire), le score de Lequesne (binaire), l'ancienneté de l'arthrose (binaire), le niveau scolaire (binaire), le recours à la kinésithérapie/orthèse/prothèse (oui/non), la prise de traitement spécifique et non spécifique de l'arthrose (oui/non), la prise d'acide hyaluronique (oui/non), l'existence d'une morbidité facteur de risque de non prise d'AINS.

\*\*Bimestres non exposés à aucun AASAL

Ainsi, au cours de l'étude, la fréquence d'utilisation des AINS était respectivement de 26,6% pour les bimestres exposés à ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques et de 23,9% pour les bimestres non exposés à aucun AASAL.

Les résultats définitifs de l'analyse principale confirment donc les résultats de l'analyse intermédiaire et l'absence de différence de consommation des AINS entre les groupes prenant et ne prenant pas d'AASAL.

L'analyse de sensibilité tenant compte du temps de rémanence, défini comme une période de 2 mois suivant l'arrêt de traitement dès lors que le traitement a été pris au moins deux bimestres consécutifs, a conduit à des résultats similaires.

Cette analyse de sensibilité ne porte que sur le temps de rémanence et non sur le temps de latence de l'effet, comme initialement prévu par le protocole.

Le profil des patients utilisateurs d'AINS différent par rapport aux non-utilisateurs. Les différences constatées lors du rapport intermédiaire demeurent à l'issue du rapport final.

### ➤ Analyses secondaires

Dans le rapport final, des analyses secondaires ont été présentées par le laboratoire.

Une analyse secondaire a été menée dans le sous-groupe des patients ayant débuté un traitement par ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques lors de l'inclusion dans l'étude et n'ayant pas utilisé d'anti-arthrosiques d'action lente dans les 3 mois précédents la date d'inclusion<sup>8</sup>.

Cette analyse a été associée à une analyse de sensibilité tenant compte ou non de la rémanence de l'effet et à une analyse stratifiée tenant compte de la durée d'exposition à ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques.

<sup>8</sup> Le protocole d'étude a été amendé le 23/09/2010 afin de modifier le critère d'exclusion portant sur les patients sous AASAL ou ayant reçu une injection d'acide hyaluronique **depuis plus de 3 mois**.

**Tableau 4 :** Association entre toutes les UTA d'exposition à ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques et les UTA d'utilisation d'AINS au cours du suivi chez les patients ayant débuté ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques à l'inclusion dans l'étude :

		Nb d'UTA de ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques	% utilisation d'AINS au sein des UTA	OR* (IC 95%)
Analyse ne tenant pas compte de la rémanence	Non AASAL (référence**)	<b>ND</b>	<b>ND</b>	1
	Toutes durées d'exposition	<b>773</b>	<b>25,1</b>	<b>1,02 [0,79-1,31]</b>
	• 0 à 4 mois après instauration	415	27,2	0,99 [0,76-1,31]
	• 4 à 8 mois après instauration	168	23,2	0,96 [0,59-1,54]
	• Plus de 8 mois après instauration	190	22,1	1,06 [0,63-1,81]
Analyse tenant compte de la rémanence***	Non AASAL (référence**)	<b>ND</b>	<b>ND</b>	1
	Toutes durées d'exposition	<b>840</b>	<b>24,9</b>	<b>0,98 [0,77-1,25]</b>
	• 0 à 4 mois après instauration	412	26,5	0,96 [0,73-1,27]
	• 4 à 8 mois après instauration	211	24,6	0,91 [0,61-1,36]
	• Plus de 8 mois après instauration	217	22,1	1,20 [0,76-1,87]

\* Odds Ratio estimé à partir d'un modèle de régression logistique multivarié de type Generalized Estimating Equation (GEE) tenant compte de l'auto-corrélation entre chaque UTA et ajusté sur l'âge (variable continue), sexe (binaire), l'échelle de la douleur (continu), le nombre de poussées douloureuses d'arthrose (binaire), le score de Lequesne (binaire), l'ancienneté de l'arthrose (binaire), le niveau scolaire (binaire), le recours à la kinésithérapie/orthèse/prothèse (oui/non), la prise de traitement spécifique et non spécifique de l'arthrose (oui/non), la prise d'acide hyaluronique (oui/non), l'existence de comorbidité, les facteurs de risque de non prise d'AINS et sur le rang du traitement dans le bimestre précédent défini selon une variable catégorielle (1<sup>er</sup> traitement par AASAL considéré, déjà utilisé dans le passé, ne sait pas)

\*\*Bimestres non exposés à aucun AASAL

\*\*\* La rémanence de l'effet a été considérée comme une période de 2 mois suivant l'arrêt de traitement dès lors que le traitement a été pris au moins deux bimestres consécutifs.

Dès lors que l'inclusion de patients avec une prescription de moins de 3 mois d'anti-arthrosiques d'action lente a été autorisée au protocole (amendement du 23/09/2010), une analyse secondaire chez les patients incidents et prévalents au traitement avait été intégrée au protocole.

L'analyse présentée dans le rapport final ne porte que sur le sous-groupe des patients ayant débuté ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques à l'inclusion dans l'étude. L'analyse des patients prévalents, c'est à dire ayant débuté au cours des 3 mois précédant l'inclusion, n'a pas été présentée bien que initialement prévue par le protocole.

De plus, cette analyse en sous-groupes stratifiée a été menée en dépit de la non significativité des résultats de l'analyse principale portant sur la population totale de l'étude, elle ne peut donc être considérée qu'à titre exploratoire.

Les diverses analyses tenant compte à la fois de la rémanence et de la durée d'exposition par période de 4 mois ont conduit à réaliser une multiplicité de tests statistiques et ont induit une consommation du risque alpha qui n'a pas été corrigée.

Aucune information sur d'éventuels perdus de vue n'a été présentée.

En conséquence et compte tenu des limites pré-citées, la Commission ne peut prendre en compte ces nouvelles analyses.

### Résultats sur la douleur et l'état fonctionnel :

Les résultats d'analyses secondaires *post hoc* effectuée sur la douleur (échelle EVA score de 0 à 10 catégorisé en 0-4 / 5-10) et le retentissement fonctionnel (indice algo-fonctionnel de Lequesne modifié – version téléphonique - catégorisé par la médiane de la distribution observée en handicap modeste ou moyen / handicap important, très important ou insupportable) sont présentés ci-après :

**Tableau 5** : Association entre toutes les UTA d'exposition à ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques et les UTA douloureux (EVA ≥5) au cours du suivi (n=10 109)

		Nb d'UTA de ART 50 mg/ ZONDAR 50 mg/génériques	% bimestres douloureux au sein des UTA	OR* (IC 95%)
Analyse tenant compte de la rémanence***	Non AASAL (référence**)	<b>8 867</b>	<b>60,6</b>	<b>1</b>
	Toutes durées d'exposition	<b>1 242</b>	<b>64,6</b>	<b>1,13 [0,97-1,32]</b>
	• 0 à 4 mois après instauration	667	74,4	1,46 [1,17-1,82]
	• 4 à 8 mois après instauration	<b>290</b>	<b>51,4</b>	<b>0,72 [0,56-0,92]</b>
	• Plus de 8 mois après instauration	285	55,1	0,81 [0,62-1,07]

\* Odds Ratio estimé à partir d'un modèle de régression logistique multivarié de type Generalized Estimating Equation (GEE) tenant compte de l'auto-corrélation entre chaque UTA et ajusté sur l'âge (variable continue), sexe (binaire), l'ancienneté de l'arthrose (binaire), le niveau scolaire (binaire), le recours à la kinésithérapie/orthèse/prothèse (oui/non), la prise de traitement spécifique et non spécifique de l'arthrose (oui/non), la prise d'acide hyaluronique (oui/non), l'existence d'une morbidité facteur de risque de non prise d'AINS.

\*\*Bimestres non exposés à aucun AASAL.

\*\*\* La rémanence de l'effet a été considérée comme une période de 2 mois suivant l'arrêt de traitement dès lors que le traitement a été pris au moins deux bimestres consécutifs.

**Tableau 6** : Association entre toutes les UTA d'exposition à ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques et les UTA avec handicap important et plus au cours du suivi (n=10 253)

		Nb d'UTA de ART 50 mg/ZONDAR 50 mg /génériques	% bimestres avec handicap important et plus au sein des UTA	OR* (IC 95%)
Analyse tenant compte de la rémanence***	Non AASAL (référence**)	<b>8 983</b>	<b>58,4</b>	<b>1</b>
	Toutes durées d'exposition	<b>1 270</b>	<b>63,3</b>	<b>1,07 [0,92-1,25]</b>
	• 0 à 4 mois après instauration	670	71,5	1,3 [1,05-1,62]
	• 4 à 8 mois après instauration	295	56,9	0,96 [0,77-1,2]
	• Plus de 8 mois après instauration	<b>305</b>	<b>51,5</b>	<b>0,77 [0,6-0,99]</b>

\* Odds Ratio estimé à partir d'un modèle de régression logistique multivarié de type Generalized Estimating Equation (GEE) tenant compte de l'auto-corrélation entre chaque UTA et ajusté sur l'âge (variable continue), sexe (binaire), l'ancienneté de l'arthrose (binaire), le niveau scolaire (binaire), le recours à la kinésithérapie/orthèse/prothèse (oui/non), la prise de traitement spécifique et non spécifique de l'arthrose (oui/non), la prise d'acide hyaluronique (oui/non), l'existence d'une morbidité facteur de risque de non prise d'AINS.

\*\*Bimestres non exposés à aucun AASAL.

\*\*\* La rémanence de l'effet a été considérée comme une période de 2 mois suivant l'arrêt de traitement dès lors que le traitement a été pris au moins deux bimestres consécutifs.

Ces analyses réalisées *post-hoc* ne peuvent être retenues par la Commission. Par ailleurs, elles ne permettent pas de juger de la pertinence clinique des résultats.

## **CONCLUSION**

Dans son avis du 26 novembre 2008, la Commission de la transparence avait conditionné son avis favorable de maintien au remboursement, dans le cadre d'un SMR faible, à la mise en place et la réalisation d'une étude visant à démontrer l'impact de la prescription d'ART 50 mg en termes de réduction de la consommation d'AINS.

Les résultats intermédiaires de l'étude PEGASE, bien qu'issus d'une seconde analyse intermédiaire non prévue initialement au protocole ont été confirmés dans l'analyse finale.

Les principaux résultats observés sont :

- une absence de prise du traitement par ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques, pourtant prescrit, chez près de 30 % des patients à l'occasion du rapport intermédiaire et chez 45,4 % des patients à l'occasion du rapport final,
- un taux de consommation d'AINS d'environ 25 % dans l'ensemble de la population atteinte de gonarthrose ou de coxarthrose.
- une fréquence d'utilisation des AINS similaire dans les UTA d'exposition à ART 50 mg/ZONDAR 50 mg/génériques (26,6 %) versus les UTA de non exposition (23,9 %).

Ces résultats permettent de conclure à l'absence d'impact des AASAL, ART 50 mg en particulier, sur le recours aux AINS.

Les analyses secondaires en sous-groupes et stratifiées fournies dans le cadre du rapport définitif ne peuvent être pris en compte en raison de leur caractère exploratoire.

### **5.2. Données de prescription**

Selon les données de prescriptions IMS (cumule mobile annuel novembre 2011), ART 50 mg a fait l'objet de 600.000 de prescriptions. Cette spécialité a été majoritairement prescrite dans l'arthrose dans 83 % des cas (8 % pour la gonarthrose et 2 % pour la coxarthrose).

Considérant :

- les conclusions précédentes de la Commission (SMR faible),
  - l'analyse des données de l'étude PEGASE qui a démontré une absence de différence sur la consommation des AINS selon la prise ou non d'AASAL,
  - la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la diacérhéine par la Commission d'AMM le jugeant défavorable,
- la Commission conclut :

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. 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 s'inscrivant dans le cadre de priorités établies dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (objectif 85). Toutefois, la réponse à ce besoin ne se limite pas à une prise en charge 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 limité sur l'incapacité fonctionnelle.

L'intérêt théorique en termes de santé publique des anti-arthrosiques d'action lente pouvait résider dans la réduction de la consommation d'AINS, susceptible de réduire la fréquence des effets indésirables digestifs particulièrement délétères chez le sujet âgé.

Les résultats de l'étude PEGASE, intermédiaires et définitifs, montrent une consommation limitée d'AINS dans la population atteinte de gonarthrose ou de coxarthrose et une utilisation des AINS très similaire quelle que soit l'exposition aux anti-arthrosiques d'action lente.

Ainsi, l'intérêt théorique en termes de santé publique du recours aux anti-arthrosiques d'action lente sur la consommation d'AINS ne se vérifie pas en pratique médicale courante.

En conséquence, cette spécialité ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Les effets de la diacérhéine sur la douleur et la gêne fonctionnelle, liées à l'arthrose sont minimes et leur pertinence clinique est discutable. Il n'a pas été montré que la diacérhéine permettait une épargne en AINS. 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 d'ART 50 mg est mal établi.

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. Les antiarthrosiques symptomatiques d'action lente, en particulier la diacérhéine, sont très peu efficaces sur les symptômes de l'arthrose et ils n'ont pas démontré qu'ils permettaient de diminuer le recours aux AINS.

Cette spécialité, comme les autres antiarthrosiques symptomatiques d'action lente, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

En conséquence, le service médical rendu par ART 50 mg est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

## **6.2. 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...).

Le traitement doit être individualisé en tenant compte des facteurs de risque propres au genou (obésité, contraintes mécaniques, activité physique) et des facteurs de risque généraux (âge, polymédication,...), de l'intensité de la douleur et du handicap qu'elle entraîne, de la présence de signes inflammatoires (épanchements), et du degré d'atteinte structurelle.

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 chez les patients qui ne répondent pas au paracétamol. En cas de risque gastro-intestinal, préférer les coxibs.

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, les insaponifiables d'huile d'avocat et de soja, la diacerhéine et la glucosamine) ont des effets minimes tant sur la douleur que sur l'incapacité fonctionnelle. Ils n'ont pas démontré qu'ils permettaient de réduire la consommation d'AINS qui sont à l'origine d'effets indésirables très notables et souvent graves, en particulier chez les sujets âgés. De plus, le rapport bénéfice/risque de la diacerhéine a été jugé défavorable dans une évaluation récente de la Commission d'AMM (juillet 2012). Par conséquent, ces médicaments n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

La place des glucosamines dans la stratégie thérapeutique du traitement symptomatique de la gonarthrose légère à modérée ne sera appréciée qu'après analyse des résultats de l'étude observationnelle PEGASE qui vise à démontrer leur impact sur le recours aux AINS.

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

## **6.3. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.