



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

6 octobre 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	SUPLASYN , solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
Modèles et références retenus :	Boîte de 3 seringues
Fabricant :	BIONICHE (Irlande)
Demandeur :	Nordic Pharma (France)
Indications :	Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Données disponibles :	Quatre études cliniques sont fournies : - une étude clinique comparant SUPLASYN à un traitement médicamenteux chez 120 patients suivis pendant 12 semaines dont seuls les résultats à 4 semaines sont fournis, - une étude médico-économique longitudinale de type avant-après conduite sur 310 patients, - une étude observationnelle sur 537 patients, - une étude randomisée dont l'objectif était la comparaison de deux schémas posologiques de SUPLASYN chez 106 patients suivis pendant 12 semaines. Aucun protocole d'étude clinique visant à démontrer, selon la demande de la CEPP, l'efficacité de SUPLASYN dans la gonarthrose symptomatique n'a été transmis en vue du renouvellement d'inscription.
Service Rendu (SR) :	Insuffisant Dans son avis du 12 mai 2004, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations a conditionné le renouvellement d'inscription de SUPLASYN à la transmission d'une étude clinique démontrant son efficacité dans la gonarthrose symptomatique (avis de la CEPP du 25 octobre 2006). Aucune étude clinique répondant à la demande de la CEPP n'a été mise en place pour satisfaire à la demande en vue du renouvellement d'inscription.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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

Le renouvellement d'inscription a été conditionné à la démonstration de l'efficacité par un essai clinique réalisé selon une méthode rigoureuse, conforme aux exigences françaises et internationales actuelles.

Cet essai doit être réalisé en double insu, randomisé versus placebo (essai de supériorité) ou, à défaut, versus un acide hyaluronique (essai de non infériorité) de référence qui a fait la preuve de son efficacité par une étude clinique contrôlée randomisée versus placebo, avec un critère principal bien précisé (servant de base au calcul du nombre de patients), évaluant l'amélioration de la douleur ou de la fonction, sur une période de suivi significative (minimum 6 mois), et sur un échantillon mathématiquement suffisant de patients (avis de la CEPP du 06 avril 2005, modifié le 25 octobre 2006).

■ Modèles et références

Boîte de 3 seringues.

■ Conditionnement

SUPLASYN est présenté en boîte de trois seringues pré-remplies de 2 ml.

■ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ».

Historique du remboursement

- Deuxième demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR.

- Quatorze solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique sont inscrites sur la LPPR sous nom de marque. Une solution qualifiée de médicament est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables (HYALGAN).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification le 13/10/1998 par AMTAC MEDICA (0473), Irlande.

■ Description

Solution visco-élastique d'acide hyaluronique physiologique tamponnée, stérile et apyrogène.

L'acide hyaluronique est issu de fermentation bactérienne utilisant un milieu ne comportant pas de dérivé d'origine animale. Le poids moléculaire est compris entre 0,5 et 1 million de daltons et la concentration est de 10 mg/ml.

SUPLASYN est injecté par voie intra-articulaire à l'aide d'une aiguille de taille appropriée à raison d'une injection par semaine pendant 3 semaines.

■ Fonctions assurées

Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

■ Acte ou prestation associée

Acte inscrit à la CCAM, code NZLB001.

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique, de compensation du handicap / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Quatre études sont fournies pour argumenter la demande de renouvellement d'inscription :

L'étude¹ Petrella et al. 2002 est une étude monocentrique, comparative, en double aveugle dont l'objectif était de comparer SUPLASYN à un traitement médicamenteux (AINS + misoprostol). Elle a inclus 120 patients atteints d'ostéoarthrite du genou, randomisés en 4 groupes parallèles et suivis pendant 12 semaines :

- groupe 1 : SUPLASYN en 3 injections + placebo PO
- groupe 2 : SUPLASYN + AINS (diclofénac 75mg et misoprostol 200µg)
- groupe 3 : 3 injections de placebo + AINS (diclofénac 75mg et misoprostol 200µg)
- groupe 4 : 3 injections de placebo + placebo PO

Le critère principal de jugement était la mesure de la douleur sur l'index de WOMAC. Les résultats ont été communiqués à la semaine 4 et ont montré une réduction significative de la douleur dans les 3 premiers groupes par rapport à l'état initial.

En date du 24 avril 2007, le demandeur avait été informé que cette étude ne pouvait correspondre à la demande de la CEPP pour les raisons suivantes :

- le suivi des patients (3 mois) n'est pas suffisant au regard de la demande de l'étude (un suivi de 6 mois minimum était demandé afin de prouver l'efficacité à plus long terme),
- les résultats fournis dans les tableaux ne concernent que l'évolution à 4 semaines et non pas à 12 semaines. A 12 semaines, les résultats cités par les auteurs dans le texte sont difficilement interprétables (la comparaison a pu être effectuée par rapport aux résultats à la 4^{ème} semaine ou par rapport aux données à l'inclusion),
- la possibilité de recours à un traitement oral de secours par acétaminophène peut constituer un biais dans l'interprétation des résultats.

L'étude MESSAGE² est une étude médico-économique multicentrique, observationnelle, longitudinale de type avant / après. L'objectif de l'étude était la comparaison des coûts de prise en charge avant et après traitement. Elle a concerné 310 patients inclus et suivis pendant 5 à 6 mois. Trois périodes étaient comparées : P1 période pré-thérapeutique (3 mois précédents l'injection thérapeutique), P2 période des premiers trois mois après la consultation d'inclusion (inclut les 3 injections de SUPLASYN à 1 semaine d'intervalle), P3 période de 3 mois du 4^{ème} au 6^{ème} mois après l'inclusion. Les auteurs observent des diminutions de consommation de ressources (sans se prononcer sur l'ensemble des types de ressources) et des diminutions de coûts de postes de prise en charge entre P1 et P3.

Cette étude ne permet pas de juger si une diminution du coût total de prise en charge est possible avec le traitement par SUPLASYN, la diminution observée ne pouvant pas être reliée à l'effet du traitement. Une étude comparative randomisée versus placebo ou traitement médicamenteux de référence aurait été souhaitable.

¹ Petrella RJ et al. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee : a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arch Intern Med 2002; 162:292-8

² Mazières B et al. Etude médicoéconomique d'un acide hyaluronique dans l'arthrose du genou en pratique rhumatologique courante : étude MESSAGE. Rev Rhum 2007 ;74 :852-60

En date du 24 avril 2007, le demandeur avait été informé que cette étude ne pouvait correspondre à la demande de la CEPP.

L'étude³ Petrella et al 2005 est une étude observationnelle. Il s'agit d'un observatoire post-thérapeutique avec recueil standardisé des données cliniques sur un centre. 537 patients ont été évalués sur 27 semaines +/- 7, en moyenne sur la douleur au repos mesurée par EVA, la douleur après une marche à plat de 40 mètres mesurée par EVA et un indice global de satisfaction. Cette étude ne permet pas de répondre à la demande d'étude post-inscription émise par la CEPP pour le renouvellement d'inscription (avis de la CEPP du 25 octobre 2006).

L'étude Petrella⁴ et al. 2006 est une étude randomisée en double aveugle dont l'objectif était de comparer deux schémas thérapeutiques d'administration de SUPLASYN (3 injections versus 6 injections intra-articulaires). Le traitement était administré en 2 phases : 3 injections hebdomadaires de SUPLASYN ou de placebo lors de la première phase puis 3 injections hebdomadaires de SUPLASYN pour l'ensemble des patients lors de la deuxième phase. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le sous-score douleur de WOMAC mesuré à la 3^{ème} semaine. Cent six patients ont été randomisés et suivis au maximum pendant 6 semaines. Cette étude ne permet pas de répondre à la demande de la CEPP.

Aucun protocole d'étude clinique visant à démontrer l'efficacité de SUPLASYN dans la gonarthrose symptomatique conforme à la demande de la CEPP n'a été transmis en vue du renouvellement d'inscription.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique et de compensation du handicap

La prise en charge médicale des patients atteints de gonarthrose repose sur :

- Traitements non médicamenteux : perte de poids, exercice physique, chaussures et semelles, orthèses et cannes...
- Traitements médicamenteux : traitements symptomatiques (antalgiques, AINS ou opioïdes faibles), traitement de fond (anti-arthrosiques d'action lente)
- Traitements locaux : injections intra-articulaires de corticoïdes, lavage articulaire, viscosupplémentation
- Traitements chirurgicaux conservateurs ou non.

Les traitements sont, en général, associés.

L'American College of Rheumatology⁵ propose la viscosupplémentation pour les patients qui ne répondent pas aux traitements non pharmacologiques ou aux antalgiques.

Selon le groupe EULAR (European League Against Rheumatism)⁶, la viscosupplémentation serait indiquée avant la chirurgie non conservatrice.

Les recommandations Osteoarthritis Research International⁷ (OARSI) de 2008 rappelle que l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de gonarthrose nécessite une combinaison de traitements non-pharmacologiques et pharmacologiques.

Comparaison avec les corticoïdes en injection intra-articulaire :

Les circonstances de prescription des corticoïdes injectables sont différentes de celles d'un acide hyaluronique. Les corticoïdes sont prescrits en cas d'épisodes aigus congestifs avec épanchement intra-articulaire. Cette situation ne correspond pas à des circonstances optimales pour réaliser un traitement par viscosupplémentation.

³ Petrella RJ. Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. Long-term outcomes from a naturalistic primary care experience. Am J Phys Med Rehabil 2005; 84:278-83

⁴ Petrella et al. A prospective, randomised, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 2006;33:951-6

⁵ ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

⁶ Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62:1145-1155

⁷ Zhang W et al. University of Edinburgh, Osteoarticular Research Group, The Queen's Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, United Kingdom. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage. 2008 Feb;16(2):137-62

Comparaison avec des AINS administrés par voie orale :

La viscosupplémentation et la prise d'AINS sont deux traitements symptomatiques de la gonarthrose. Selon les auteurs d'une méta-analyse réalisée en 2003 étudiant les acides hyaluroniques, l'efficacité des AINS et celle des acides hyaluroniques seraient comparables dans le traitement de la gonarthrose.

Dans ce sens, ils représentent des alternatives respectives dans la prise en charge de la douleur du genou arthrosique. Cependant, la viscosupplémentation se situerait plutôt en troisième intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS et ne concerne pas les mêmes patients.

Quatre méta-analyses concernant les acides hyaluroniques sont disponibles :

- Deux méta-analyses^{8,9} concluent à une efficacité modérée des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose.
- Une troisième méta-analyse¹⁰ (2006) conclut à l'efficacité des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose (effets bénéfiques sur la douleur, la fonction et l'évaluation globale du patient) tout en précisant que l'ampleur de l'effet varie, entre autre, en fonction des produits et du protocole des études ; les auteurs concluent qu'il faut rester prudent avant de conclure quant à la valeur relative des différents produits de cette classe.
- La méta-analyse¹¹ de 2007 conclut à l'absence de supériorité de SYNVISCO, en termes d'efficacité, par rapport aux acides hyaluroniques standards et à un risque plus élevé d'effets indésirables associés à SYNVISCO.

SUPLASYN fait partie des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire.

La place de la viscosupplémentation dans la stratégie thérapeutique n'est pas complètement définie. Elle correspond le plus souvent à un traitement de 3^{ème} intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS. Le choix du traitement est fonction du patient notamment de son âge et des éventuelles pathologies associées. Chez un patient pour lequel la chirurgie et/ou le traitement médicamenteux n'est pas envisageable, la viscosupplémentation peut constituer une alternative.

En l'absence d'étude démontrant son efficacité telle que demandée pour le renouvellement d'inscription, la Commission estime que les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de SUPLASYN dans le traitement de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

2. Intérêt de santé publique rendu

2.1 Gravité de la pathologie

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. L'évolution de cette affection se caractérise par les symptômes suivants : douleur, craquements, raideur.

L'arthrose peut conduire à une gêne fonctionnelle et à des déformations. Coxarthrose et gonarthrose sont responsables d'une diminution de la qualité de vie et leur retentissement psychologique est important.

L'arthrose est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et est susceptible d'entraîner un handicap.

⁸ Lo et al. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA 2003 ;290 (23) :3115-21

⁹ Wang et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am. 2004 ;86-A(3) :538-45

¹⁰ Bellamy et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 April 19 (2) :CD005321

¹¹ Reichenbach et al. Hyaluronic acid versus Hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee : a systematic review and meta-analysis. Arthritis and Rheum 2007 ; 57 (8) : 1410-18

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, et plus fréquemment les femmes (2 femmes pour un homme).

Selon les données de l'enquête française Santé et Protection Sociale 2006¹², 9,6 % des hommes et 17,3 % des femmes déclarent avoir de l'arthrose. A partir de l'estimation INED de la population française de plus de 15 ans au 1^{er} janvier 2008, la population de patients atteints d'arthrose peut être estimée à environ 6,9 millions d'individus.

Une enquête épidémiologique française sur l'arthrose (congrès français de rhumatologie – novembre 2001) a été réalisée en 2000 auprès de 5 000 médecins (90% de généralistes et 10% de rhumatologues). Au total, 10 412 patients atteints d'arthrose ont été inclus, dont 84,5% avaient un diagnostic clinique et radiologique d'arthrose. Dans 31,5% des cas, le genou était touché. En reprenant l'estimation de 6,9 millions pour la population de patients atteints d'arthrose, on peut estimer le nombre actuel de sujets atteints de gonarthrose en France à 1,8 millions de sujets.

D'après les données 2000 de l'Organisation Mondiale pour la Santé, la prévalence de la gonarthrose dans la population générale de plus de 15 ans est de 2,1% chez les hommes et 4,93% chez les femmes. Cette source permet d'estimer le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France en 2008 à 1,8 millions.

Une enquête épidémiologique pilote¹³ menée en 2005 en Bretagne et dans les Alpes Maritimes estime la prévalence de la gonarthrose symptomatique à 7,6% de la population âgée de 40 à 75 ans. En extrapolant ce résultat à l'ensemble de la population française, le nombre de sujets âgés de 40 à 75 ans atteints de gonarthrose symptomatique peut être estimé à 1,9 millions en 2008.

D'autre part, selon l'enquête Santé et Protection Sociale 2006, 23,2 % des personnes de plus de 65 ans déclarent avoir une arthrose du genou. La population de patients atteints de gonarthrose de plus de 65 ans représenterait donc environ 2,3 millions de personnes.

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,8 et 2,3 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France.

2.3 Impact

L'acide hyaluronique SUPLASYN répond à un besoin déjà couvert.

Le traitement par viscosupplémentation dans la gonarthrose présente un intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité et de la prévalence de cette pathologie.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Rendu de SUPLASYN est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

¹² IRDES, Enquête Santé Protection Sociale 2006

¹³ Roux C et al. Screening for hip and knee osteoarthritis in the general population: predictive value of a questionnaire and prevalence estimates. Ann Rheum Dis. 2008 ; 67(10): 1406-11