



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 juillet 2009

ENDOSTA 625 mg, comprimé

Boîte de 60 (CIP : 380 534-2)

Boîte de 180 (CIP : 380 535-9)

Laboratoires EXPANSCIENCE

Glucosamine (chlorhydrate)

Code ATC : M01AX05

Liste I

Date de l'AMM : 12 juillet 2007 (reconnaissance mutuelle)

Modification de l'AMM : conditions de prescription en liste II (date en attente)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Glucosamine (chlorhydrate)

1.2. Indication

« Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou. »

1.3. Posologie

« 1250 mg de glucosamine une fois par jour pour le soulagement des symptômes.

La glucosamine n'est pas indiquée pour le traitement de symptômes douloureux aigus. Il se peut que le soulagement des symptômes (en particulier de la douleur) ne soit ressenti qu'au bout de plusieurs semaines de traitement, voire même davantage dans certains cas. Si aucun soulagement des symptômes n'est ressenti au bout de 2 à 3 mois, il convient de reconsidérer la poursuite du traitement à la glucosamine.

Les comprimés peuvent être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Informations supplémentaires sur les populations spéciales

Enfants et adolescents

ENDOSTA ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en-dessous de 18 ans en raison d'un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Personnes âgées

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez les personnes âgées, mais d'après l'expérience clinique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors du traitement de patients âgés en bonne santé par ailleurs.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Aucune étude n'ayant été conduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, aucune recommandation ne peut être faite. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

M	Muscle et squelette
M01	Antiinflammatoires et antirhumatismaux
M01A	Antiinflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens
M01AX	Autres antiinflammatoires antirhumatismaux non stéroïdiens
M01AX05	glucosamine

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
Chondroïtine (sulfate sodique)	STRUCTUM 500 mg	gélule	Traitement d'appoint des douleurs arthrosiques
Diacerhéine	ART 50 mg	gélule	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
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

Le laboratoire a fourni des données cliniques concernant l'efficacité et la tolérance de la glucosamine sélectionnées à partir d'une revue de la littérature. Un total de 39 références a été sélectionné dont :

- 15 études cliniques contrôlées versus placebo, dont une également versus paracétamol
- 2 études cliniques ouvertes
- 6 méta-analyses
- 8 références relatives à d'autres données cliniques
- 4 références relatives à l'expérience post-AMM.

Les études sélectionnées, à l'exception des méta-analyses, portent uniquement sur la glucosamine de qualité pharmaceutique sous forme de sulfate ou de chlorhydrate. L'équivalence entre les sels de sulfate et de chlorhydrate a été montrée à partir d'études pharmacocinétiques et d'une étude clinique ouverte (Qiu, 2005 ; voir conclusions du CHMP en réponse à la saisine sur le rapport bénéfice/risque de la glucosamine)

3.1. Efficacité

3.1.1. Efficacité versus placebo

Seront décrites ci-après :

- les études les plus récentes (randomisées, en double-aveugle, durée de 6 mois) non incluses dans le dossier d'AMM : Herrero-Beaumont (2005) et Clegg (2006)
- les études anciennes les plus pertinentes du fait de leur qualité méthodologique et de leur durée (6 mois et 3 ans) : Pavelka (2002) et Reginster (2001)
- la méta-analyse de Towheed (2005) qui est la plus récente et la plus exhaustive.

Les autres études sont résumées sous forme de tableaux en annexe (annexe 1).

Etude Herrero-Beaumont (2007)¹ :

Etude d'une durée de 6 mois, randomisée, en double-aveugle, avec double-placebo, ayant comparé la glucosamine (sulfate, 1x1500 mg/j) au placebo et au paracétamol (3x1 g/j) chez 318 patients ayant une gonarthrose symptomatique primitive, uni- ou bilatérale répondant aux critères de l'ACR et de grade II ou III selon la classification de Kellgren / Lawrence.

Le critère principal de jugement était la variation de l'indice algofonctionnel de Lequesne² (score de 0 à 24) après 6 mois de traitement.

Résultats :

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 64 ans. Il s'agissait très majoritairement de femmes (plus de 85%). La gonarthrose était de grade II dans 52% des cas, de grade III dans 37% des cas et de grade non spécifié dans 11% des cas.

L'intensité moyenne de l'indice de Lequesne était d'environ 11 à l'inclusion et l'intensité de la douleur, évaluée après normalisation de l'indice WOMAC douleur (score de 0 à 100), était d'environ 40. Les groupes étaient comparables.

¹ Herrero-Beaumont et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb;56(2):555-67.

² 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.

Après 6 mois de traitement, la glucosamine a été supérieure au placebo pour la diminution de l'indice de Lequesne avec une différence statistiquement significative de -1,2 (p=0,032). Aucune différence statistiquement significative versus placebo n'a été observée avec le paracétamol (voir tableau 1).

Tableau 1 : Variation de l'indice de Lequesne après 6 mois (population ITT) – Herrero-Beaumont (2007) :

	Glucosamine	Placebo	Paracétamol
n	106	104	108
Variation à 6 mois	-3,1	-1,9	-2,7
IC _{95%}	[-3,8 ; -2,3]	[-2,6 ; -1,2]	[-3,3 ; -2,1]
p (différence vs placebo)	0,032	-	0,18

La quantité d'effet (ou « effect size ») associée à ces variations de l'indice de Lequesne a été évaluée selon la méthode de Cohen³.

Elle a été de : d = 0,32 (IC_{95%} = [0,05 ; 0,57]) sous glucosamine (population ITT)

d = 0,23 (IC_{95%} = [0,04 ; 0,50]) sous paracétamol (population ITT)

Ces effets peuvent être considérés comme faibles.

Etude Clegg (2006)⁴ : GAIT (Glucosamine/chondroïtin Arthritis Intervention Trial)

Etude d'une durée de 6 mois, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo et célécoxib (200 mg/j) ayant comparé la glucosamine (chlorhydrate, 1.500 mg/j) à la chondroïtine (sulfate, 1.200 mg/j) et à l'association glucosamine/chondroïtine chez 1.583 patients atteints de gonarthrose symptomatique.

Les patients devaient avoir une arthrose de grade II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence, de classe fonctionnelle I, II ou III de l'American Rheumatism Association (ARA) et un score de douleur de 125 à 400 pour l'indice WOMAC.

Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients ayant diminué de 20% le score WOMAC douleur après 24 semaines de traitement.

Résultats :

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 58,6 ans. Il s'agissait majoritairement de femmes (64,1%).

Les patients entraient dans la classe II ARA fonctionnelle dans 58% des cas, la classe I dans 25% des cas et la classe III dans 17% des cas.

L'arthrose était de grade II selon la classification de Kellgren/Lawrence dans 55% des cas.

Le score WOMAC douleur à l'inclusion était en moyenne de 236 points.

Les groupes étaient comparables.

Après 24 semaines de traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la glucosamine, la chondroïtine ou l'association glucosamine/chondroïtine par rapport au placebo. Le célécoxib, bras comparateur actif, a été supérieur au placebo (voir tableau 2). Les comparaisons ont été faites uniquement versus placebo.

³ Cohen J (1988). Statistical power analysis for behavioral sciences (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

"Effect size" (d)	Interprétation
0,2 – 0,5	Effet faible
0,5 – 0,8	Effet modéré
> 0,8	Effet manifeste et substantiel

⁴ Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, *et al.* Glucosamine, chondroïtin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2006;354(8):795-808.

Tableau 2 : Pourcentage de patients ayant diminué de 20% le score WOMAC douleur après 24 semaines (patients répondeurs, analyse en ITT) – étude Clegg (2006)

	Placebo	Glucosamine	Chondroïne	Glucosamine + chondroïne	Célécoxib
n	313	317	318	317	318
% répondeurs	60,1	64,0	65,4	66,6	70,1
p		0,30	0,17	0,09	0,008

Les auteurs de l'étude notent que l'absence de différence entre le placebo et la glucosamine, la chondroïne ou l'association des 2 principes actifs pourrait s'expliquer par un effet important dans le groupe placebo (60,1% de répondeurs) qui pourrait être lié à l'inclusion d'un grand nombre de patients peu symptomatiques.

Etude Pavelka (2002)⁵ :

Etude d'une durée de 3 ans randomisée, en double-aveugle ayant comparé la glucosamine (sulfate, 1x1500 mg/j) au placebo chez 202 patients âgés de plus de 50 ans ayant une gonarthrose fémoro-tibiale interne symptomatique du compartiment interne, primitive, uni- ou bilatérale, répondant aux critères de l'ACR et de grade II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence et dont l'indice de Lequesne était compris entre 4 et 12. Un traitement antalgique (paracétamol) de secours était autorisé en cas de nécessité et devait être comptabilisé.

Seuls les résultats en termes d'évolution de la symptomatologie clinique seront présentés à titre indicatif (critère secondaire) ci-après dans la mesure où le critère principal de l'étude (mesure de l'interligne articulaire) ne correspond pas à une indication validée par l'AMM. L'efficacité sur la symptomatologie a été évaluée par la variation des indices de Lequesne et de WOMAC.

Résultats :

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 62 ans. Il s'agissait très majoritairement de femmes (77,5%). La gonarthrose était de grade II dans 53,5% des cas, de grade III dans 46,5% des cas.

A l'inclusion, l'intensité moyenne de l'indice de Lequesne était de 8,95 pour l'ensemble des patients de l'étude et l'intensité de la douleur évaluée après normalisation de 0 à 100 de l'indice WOMAC douleur était d'environ 30. Les groupes étaient comparables.

Après 3 ans de traitement, dans la population en ITT, la glucosamine a été supérieure au placebo sur les indices de Lequesne et de WOMAC total (différence statistiquement significative, voir tableau 3). Une différence statistiquement significative en faveur de la glucosamine a aussi été observée sur les sous-scores WOMAC douleur, fonction et raideur.

La quantité d'effet associée aux variations des indices de Lequesne et de WOMAC sous glucosamine a été évaluée selon la méthode de Cohen :

Elle a été de : d = 0,37 pour l'indice de Lequesne (population ITT)
 d = 0,20 pour l'indice de WOMAC (population ITT)

Ces effets peuvent être considérés comme faibles.

⁵ Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med. 2002;162(18):2113-23.

Tableau 3 : Variation des indices de Lequesne et de WOMAC après 3 ans de traitement (ITT) – Pavelka (2002):

	Glucosamine	Placebo	Différence	p
n	101	101		
Var.* Indice de Lequesne	-1,7	-0,82	-0,91	0,002
IC _{95%}	[-2,2 ; -1,2]	[-1,1 ; -0,51]	[-1,5 ; -0,34]	
Var.* WOMAC total normalisé	-8,0	-4,9	-3,1	0,01
IC _{95%}	[-9,8 ; -6,3]	[-6,5 ; -3,2]	[-5,5 ; -0,77]	

* : variation exprimée en nombre de points

Etude Reginster (2001)⁶ :

Etude d'une durée de 3 ans, randomisée, en double-aveugle ayant comparé la glucosamine (sulfate, 1x1500 mg/j) au placebo chez 212 patients âgés de plus de 50 ans ayant une gonarthrose fémoro-tibiale interne symptomatique, primitive, uni- ou bilatérale, répondant aux critères de l'ACR et de grade II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence. Un traitement antalgique (paracétamol) ou AINS (diclofénac, piroxicam ou proglumétacine) de secours était autorisé en cas de nécessité et devait être comptabilisé.

Les résultats en termes d'évolution de la symptomatologie clinique seront présentés à titre indicatif (critère secondaire), dans la mesure où le critère principal de l'étude (largeur de l'interligne articulaire) ne correspond pas à une indication validée par l'AMM. L'efficacité sur la symptomatologie a été évaluée par la variation en % de l'indice WOMAC total ainsi que des sous-scores douleur, fonction et raideur.

Résultats :

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 65 ans. Il s'agissait très majoritairement de femmes (76,5%). La gonarthrose était de grade II dans 70% des cas et de grade III dans 30% des cas.

L'intensité de la douleur évaluée par le score WOMAC douleur était de 939,7 dans le groupe placebo et de 1.030,2 dans le groupe glucosamine. Les groupes étaient comparables.

Après 3 ans de traitement, dans la population ITT, l'indice de WOMAC total s'est dégradé dans le groupe placebo alors qu'il s'est amélioré dans le groupe glucosamine (voir tableau 4). La différence observée entre glucosamine et placebo est statistiquement significative. L'effet est également statistiquement significatif lorsque l'on considère la population des patients encore présents dans l'étude après 3 ans (population PP).

En ce qui concerne les sous-scores de l'indice de WOMAC, la glucosamine a été supérieure au placebo sur la douleur et la fonction mais pas la raideur.

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les groupes pour la consommation d'antalgiques et d'AINS de secours.

Tableau 4 : Variation en % de l'indice de WOMAC total après 3 ans de traitement – Reginster (2001) :

	Glucosamine	Placebo	Différence	p
Population ITT				
n	106	104		
Var. WOMAC total (%)	-11,70	+9,80	-21,60	0,020
IC _{95%}	[-20,30 ; -3,20]	[-6,20 ; +25,80]	[-39,60 ; -3,50]	
Population PP (population présente à 3 ans)				
n	68	71		
Var. WOMAC total (%)	-24,30	+9,80	-34,10	0,016
IC _{95%}	[-37,00 ; -11,60]	[-14,60 ; +34,30]	[-61,80 ; -6,40]	

⁶ Reginster et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357(9252):251-6.

La quantité d'effet à associée la variation de l'indice de Lequesne a été évaluée selon la méthode de Cohen. Elle a été de 0,25 sous glucosamine dans la population ITT soit un effet qui peut être considéré comme cliniquement peu pertinent.

Méta-analyse de Towheed (2005)⁷ :

Cette méta-analyse avait pour objectif d'analyser toutes les études randomisées, contrôlées, en aveugle (simple ou double-aveugle accepté) versus placebo ou comparateur actif, ayant évalué l'efficacité et la toxicité de la glucosamine (de qualité pharmaceutique et alimentaire) dans l'arthrose.

Vingt études randomisées, en double-aveugle, publiées entre 1980 et 2004 (dont 8 entre 2000 et 2004) ont été incluses dans la méta-analyse.

Patients inclus :

Ces études ont regroupé un total de 2.596 patients âgés de 61,1 ans en moyenne, principalement des femmes (67%).

Les patients avait une arthrose atteignant des sites variables (genou, hanches, autre) uniques ou multiples selon les études.

Durée des études :

La durée des études était variable (3 à 24 semaines et 2 études de 3 ans) et souvent courte (13/20 études avaient une durée \leq 8 semaines).

Comparateurs :

Parmi les 20 études sélectionnées, 17 ont comparé la glucosamine sous forme de sulfate (16 études) ou de chlorhydrate (1 étude) au placebo et 4 à un AINS (ibuprofène ou piroxicam).

Une étude a comparé la glucosamine au placebo et à un AINS.

Un total de 1.182 patients ont été traités par glucosamine et 1.414 ont pris un placebo ou ont été traités avec le comparateur actif.

Voie d'administration et posologie de la glucosamine :

La voie d'administration de la glucosamine a été très variable d'une étude à l'autre :

- voie orale exclusivement dans 16 études
- voie intra-articulaire (IA) dans 2 études
- voie intra-musculaire (IM) dans 3 études
- voie intra-veineuse (IV) dans 1 étude
- voie multiple (IM ou IA et IM ou IV) dans 2 études

Par voie orale, la posologie a été de 1.500 mg 1 fois par jour (4 études) ou de 500 mg 3 fois par jour (12 études).

Par voie parentérale, la posologie a été de 400 mg administrés 1 fois par jour (2 études) ou 2 fois par semaine (1 étude).

Critères de jugement :

Les critères d'évaluation ont également été variables d'une étude à l'autre :

- douleur
- mobilité
- statut fonctionnel
- état global évalué par le patient
- état global évalué par l'investigateur

Aucune étude n'a évalué la qualité de vie.

Les évaluations ont été faites en utilisant les indices de WOMAC et de Lequesne ou des échelles de score (0 à 3 ou 0 à 4).

⁷ Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Well G. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. (Update of: Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD002946). Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD002946.

Principaux résultats relatifs à la comparaison glucosamine versus placebo :

Une différence statistiquement significative en faveur de la glucosamine (qualité pharmaceutique et alimentaire) a été observée sur le critère douleur (toutes méthodes d'évaluation confondues) et sur l'indice de Lequesne (voir tableau 5). Il est à noter, cependant, que le test d'hétérogénéité était significatif pour ces 2 comparaisons.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre glucosamine et placebo sur l'indice WOMAC total et les sous-scores douleur, fonction et raideur sur l'ensemble des études randomisées et sur celles dont la randomisation a été effectuée conformément au protocole.

Lorsque l'analyse a été faite sur les études ayant utilisé la glucosamine de qualité pharmaceutique (voir tableau 6), la glucosamine a été supérieure au placebo sur la douleur (toutes méthodes d'évaluation confondues), l'indice de Lequesne et sur le score WOMAC total. Le test d'hétérogénéité a été statistiquement significatif pour les deux premiers critères. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence pour les sous-scores WOMAC : douleur, raideur et fonction.

Tableau 5 : Comparaison glucosamine (qualité pharmaceutique et alimentaire) versus placebo – Towheed (2005)

Glucosamine versus placebo						
Critère de jugement	Nombre d'études	Méthode statistique	Taille de l'effet	IC _{95%}	P**	Test hétérogénéité
Douleur*	15	DMS	-0,61	[-0,95 ; -0,28]	0,0003	<0,0001
Indice de Lequesne : score	4	DMS	-0,51	[-0,96 ; -0,05]	0,03	<0,0001
WOMAC score total	5	DMS	-0,15	[-0,30 ; 0,00]	NS	NS
WOMAC douleur	7	DMS	- 0,04	[-0,17 ; 0,20]	NS	NS
WOMAC raideur	5	DMS	-0,06	[-0,23 ; 0,11]	NS	NS
WOMAC fonction	6	DMS	-0,07	[-0,21 ; 0,08]	NS	NS

*: toute méthode d'évaluation confondue

** : effet global

DMS : différence moyenne standardisée

Tableau 6 : Comparaison glucosamine (qualité pharmaceutique) versus placebo – Towheed (2005)

Glucosamine versus placebo						
Critère de jugement	Nombre d'études	Méthode statistique	Taille de l'effet	IC _{95%}	P**	Test hétérogénéité
Douleur*	7	DMS	-1,31	[-1,99 ; -0,64]	0,0001	<0,0001
Indice de Lequesne : score	4	DMS	-0,51	[-0,96 ; -0,05]	0,030	<0,0001
WOMAC score total	2	DMS	-0,23	[-0,42 ; -0,03]	0,020	NS
WOMAC douleur	2	DMS	- 0,10	[-0,29 ; 0,09]	NS	NS
WOMAC raideur	1	DMS	-0,22	[-0,50 ; 0,06]	NS	-
WOMAC fonction	2	DMS	-0,14	[-0,21 ; 0,08]	NS	NS

*: toute méthode d'évaluation confondue

** : effet global

DMS : différence moyenne standardisée

Conclusion de la méta-analyse :

Un effet de la glucosamine par rapport au placebo a été observé essentiellement sur la douleur et l'indice de Lequesne. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu de l'absence d'homogénéité des études portant notamment sur :

- les critères et échelles de score utilisés impliquant un petit nombre d'études analysées pour chaque critère, en particulier lorsque l'on sélectionne uniquement les études où la glucosamine était de qualité pharmaceutique ;
- les critères d'inclusion différents d'une étude à l'autre : critères diagnostiques, sévérité et localisation de l'arthrose ;
- l'utilisation de glucosamine de qualité alimentaire et pharmaceutique ; les résultats relatifs à la glucosamine de qualité pharmaceutique correspondant à un très petit nombre d'études pour chacun des critères étudié ;
- les différentes voies d'administration utilisées (PO, IM, IV, IA) ;
- les durées de traitement variables (3 à 24 semaines et 3 ans) et souvent faible (13/20 études avec une durée ≤ 8 semaines).

Aucune différence significative et cliniquement pertinente n'a été observée sur le score total WOMAC et les sous-scores douleur, fonction et raideur.

3.1.2. Efficacité versus les autres anti-arthrosiques symptomatiques d'actions lente

Etude Clegg (2006) : GAIT (Glucosamine/chondroïtin Arthritis Intervention Trial)

Voir l'étude détaillée dans le § 3.1.1.

3.1.3. Efficacité versus paracétamol

Dans l'étude Herrero-Beaumont (2007) décrite plus haut, la glucosamine a été comparée au placebo. L'étude comportait également un bras témoin paracétamol, cependant, aucune différence significative n'a été observée entre paracétamol et placebo sur la variation de l'indice de Lequesne après 6 mois de traitement. L'analyse statistique de la comparaison glucosamine versus paracétamol n'était pas prévue dans le protocole.

3.1.4. Efficacité versus AINS

L'efficacité de la glucosamine versus AINS a été évaluée dans 4 études (voir tableau 7) incluses dans la méta-analyse de Towheed (2005).

Tableau 7 : Description des études ayant comparé la glucosamine aux AINS

Etude	Nb de patients Critères d'inclusion	Durée de traitement	Glucosamine	Comparateur	Critères de jugement
Qiu (1998) Chine	N = 178 28 - 78 ans arthrose symptomatique	4 semaines	1500 mg/jour en 3 prises par jour Voie orale	<u>Ibuprofène</u> : 1200 mg/jour en 3 prises par jour Voie orale double placebo	Score de douleur composite : somme des scores au repos, en mouvement, à la pression chacun côté de 0 à 3 Gonflement articulaire taux d'amélioration / échec
Lopes Vaz (1982) Portugal	N = 40, 48 - 68 ans gonarthrose symptomatique unilatérale non compliquée	8 semaines	1500 mg/jour en 3 prises par jour Voie orale	<u>Ibuprofène</u> : 1200 mg/jour en 3 prises par jour Voie orale	Douleur (score 0 à 3) Gonflement articulaire Appréciation globale
Muller- Fassbender (1994) Allemagne	N = 200 > 18 ans gonarthrose symptomatique (signes Lequesne)	4 semaines	1500 mg/jour en 3 prises par jour Voie orale	<u>Ibuprofène</u> : 1200 mg/jour en 3 prises par jour Voie orale	% répondeurs : baisse de 1 ou 2 points de l'indice de Lequesne Variation indice de Lequesne
Rovati (1997) Non publié	N = 319 45-85 ans Gonarthrose primaire	12 semaines	1500 mg/jour Voie orale	<u>Piroxicam</u> : 20 mg/jour Association glucosamine/piroxicam	Indice de Lequesne Douleur (EVA)

Résultats de la méta-analyse :

Sur le critère douleur (toutes méthodes d'évaluation confondues) la glucosamine a été supérieure aux AINS avec une taille d'effet de 0,40 (IC_{95%} = [-0,60 ; -0,19]) qui peut être considérée comme faible selon la méthode de Cohen (voir tableau 8).

Aucune différence significative n'a été observée sur l'indice de Lequesne. Toutefois, dans cette analyse portant sur 2 des 4 études, le test d'hétérogénéité a été significatif (voir tableau 9).

Tableau 8 : Résultats des études ayant comparé la glucosamine aux AINS sur la douleur (toute méthode d'évaluation confondue)

Etude	Critère douleur	Glucosamine		AINS		Taille d'effet	IC _{95%}
		N	Moyenne (ES)	N	Moyenne (ES)		
Qiu 1998	Score de 0 à 9	87	3,60 (3,09)	81	4,18 (2,76)	-0,20	[-0,50 ; 0,11]
Rovati 1997	EVA	79	24,30 (19,30)	77	35,70 (22,40)	-0,54	[-0,86 ; -0,20]
Lopes Vaz 1982	Score de 0 à 3	18	0,80 (0,50)	20	1,20 (0,60)	-0,71	[-1,36 ; -0,5]
Total		184		178		-0,40	[-0,60 ; -0,19]

Hétérogénéité : NS
Effet global : 0,0002

Note : Les résultats sur la douleur paraissent peu fiables dans la mesure où 3 échelles différentes ont été utilisées pour évaluer l'intensité de la douleur dans ces 3 études. L'EVA de 100 mm classiquement utilisée dans les études des anti-arthrosiques a été utilisée dans une seule étude.

Tableau 9 : Résultats des études ayant comparé la glucosamine aux AINS sur l'indice de Lequesne

Etude	Glucosamine		AINS		Taille d'effet	IC _{95%}
	N	Moyenne (ES)	N	Moyenne (ES)		
Muller-Fassbender 1994	94	9,60 (5,80)	95	9,60 (5,80)	-0,00	[-0,29 ; 0,29]
Rovati 1997	79	5,50 (2,80)	77	7,90 (3,70)	-0,73	[-1,05 ; -0,40]
Total	173		172		-0,36	[-1,07 ; 0,35]

Hétérogénéité : 0,0009
Effet global : NS

3.2. Tolérance

3.2.1. Données issues des études cliniques

Dans les études Etude Herrero-Beaumont (2007), Clegg (2006) et Pavelka (2002), la tolérance de la glucosamine n'a pas été différente de celle du placebo. Le métabolisme glucidique n'a pas été modifié de façon significative.

De même, dans la méta-analyse de Towheed (2005), il n'a pas été mis en évidence de différence entre glucosamine et placebo en termes de tolérance. Seulement 4% des patients sous glucosamine et 5% des patients sous placebo ont arrêté l'étude pour toxicité.

3.2.2. Données de pharmacovigilance

La glucosamine est très largement utilisée, que ce soit dans une préparation pharmaceutique ou sous forme de complément alimentaire. Le nombre de prescriptions est estimé à près de 10 millions de traitements par an. Pendant la période du 4 août 2005 au 4

août 2007, la glucosamine n'a fait l'objet d'aucune alerte particulière selon les données de pharmacovigilance de la Suède, du Danemark et de l'Islande.

Toutefois, le « Medicines and Healthcare products Regulatory Agency » (MHRA, pharmacovigilance anglaise) a relevé, sur 55 cas d'effets indésirables observés pendant une période de 10 ans, 2 cas d'hépatite et 1 cas d'anomalie des tests hépatiques impliquant la glucosamine et 2 cas d'anomalie des tests hépatiques avec l'association glucosamine-chondroïne. Cinq autres cas, dont 3 britanniques et 1 français, ont été publiés et 1 cas britannique a été signalé par la Food Standard Agency. L'ensemble de ces 11 cas, parmi lesquels un a eu une issue fatale, ont été examinés par le « Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment » (Grande Bretagne). Celui-ci a conclu que « l'ensemble des données disponibles n'est pas en faveur d'une possible toxicité de la glucosamine même s'il est impossible d'exclure totalement l'existence d'un lien ; en tout état de cause, la probabilité qu'un utilisateur de glucosamine présente un effet indésirable est extrêmement faible ».

3.2.3. RCP

Les effets indésirables les plus fréquents, associés à la glucosamine sont : nausée, douleur abdominale, indigestion, constipation et diarrhée. Des cas de maux de tête, fatigue, éruption cutanée, prurit et bouffée congestive ont également été rapportés. Ces effets sont en général légers et transitoires.

3.3. **Conclusion**

Dans les études récentes, d'une durée de 6 mois, chez des patients atteints de gonarthrose symptomatique (grade de II à III de la classification de Kellgren/Lawrence), la glucosamine a amélioré de façon modeste les indices de Lequesne et WOMAC total par rapport au placebo dans l'étude Herrero-Beaumont (2007) alors qu'aucune différence statistiquement significative par rapport au placebo n'a été observée dans l'étude Clegg (2006) sur le pourcentage des patients ayant une diminution de 20% du score WOMAC douleur.

Dans les études plus anciennes, qui ont été retenues pour leur qualité méthodologique et une durée de traitement de 3 ans (études Pavelka, 2002 et Reginster, 2001), la glucosamine a été supérieure au placebo sur les indices de Lequesne et WOMAC total réalisées chez des patients atteints de gonarthrose symptomatique (grade II à III selon la classification de Kellgren/Lawrence). Ces résultats sont à prendre toutefois avec précaution dans la mesure où il s'agissait des critères secondaires de jugement de ces études.

L'étude GAIT (Clegg, 2006) n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre chondroïtine, glucosamine et placebo, chez des patients dont l'intensité de la douleur était faible à l'inclusion.

Dans la méta-analyse de Towheed (2005), portant sur des études ayant inclus des patients avec tous types d'arthrose, la glucosamine a été supérieure au placebo essentiellement sur la douleur et l'indice de Lequesne mais ces effets sont cliniquement peu pertinents. Par ailleurs, un effet également cliniquement peu pertinent a été observé en faveur de la glucosamine par rapport aux AINS sur la douleur mais pas sur l'indice de Lequesne. Les résultats de cette méta-analyse doivent être interprétés avec prudence compte tenu de l'absence d'homogénéité des études en termes de méthodes.

Le profil de tolérance de la glucosamine n'a pas été différent de celui du placebo au cours des études. Les effets indésirables les plus fréquents ont été digestifs. Des cas d'hépatite ont été observés avec la glucosamine, toutefois, le lien avec la glucosamine n'apparaît pas probant et s'il ne peut pas être totalement exclu, il devrait être extrêmement faible.

En conclusion, la glucosamine a été peu efficace pour améliorer la douleur et la fonction articulaire des patients arthrosiques, essentiellement dans la gonarthrose, et a été bien tolérée.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'arthrose symptomatique 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 à visée symptomatique.

Intérêt de santé publique :

La gonarthrose représente un fardeau de santé publique modéré.

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 glucosamine 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 glucosamine, cet intérêt n'est pas démontré par des données probantes.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ENDOSTA.

Cette spécialité est peu efficace pour améliorer les symptômes de l'arthrose du genou. Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

La prise en charge de l'arthrose des membres inférieurs 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 le traitement symptomatique de la gonarthrose légère à modérée.

En raison d'un niveau d'efficacité modeste et d'une place limitée dans la stratégie thérapeutique, le service médical rendu par ENDOSTA 625 mg, comprimé, est faible.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ENDOSTA 625 mg, comprimé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antiarthrosiques d'action lente.

4.3. 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. 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. La glucosamine est indiquée uniquement dans le traitement symptomatique de la gonarthrose légère à modérée.

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

4.4. Population cible

La population cible d'ENDOSTA est définie par la population des patients atteints d'arthrose symptomatique du genou.

D'après les données d'une étude épidémiologique pilote⁸ réalisée en France sur 1380 personnes âgées de 40 à 75 ans, la prévalence de l'arthrose symptomatique a été estimée à 7,6% pour le genou, ce qui, rapporté à la population française âgée de 40 à 75 ans (données INED 2008) correspond à une population totale d'environ 2 millions de patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à 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 d'ENDOSTA 625 mg en termes de réduction de la consommation d'AINS.

4.5.1. Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux

35%

⁸ Roux CH et al. Screening for hip and knee osteoarthritis in the general population: predictive value of a questionnaire and prevalence estimates. Ann Rheum Dis. 2008 Oct;67(10):1406-11.

ANNEXES

Annexe 1 : Autres études versus placebo

Etude: - Investigateur - Pays - Année	Méthodologie	Nb de sujets, Age, Sexe	Diagnostic et Critères d'inclusion	Durée de traitement	Glucosamine : - Posologie - Voie d'administration	- Comparateur(s) - Posologie - Voie d'administration	Critères d'évaluation	Résultats (Efficacité)
- Braham <i>et al.</i> - Australie - 2003	Double aveugle et groupes parallèles randomisés. Contrôle sous placebo.	50 sujets inclus, 20 - 70 ans Homme ou femme.	Sujets volontaires souffrant de douleurs du genou régulières, d'origine indéterminée.	12 semaines	- 2000 mg/jour - 1 prise le matin - Voie orale	- Placebo, identique à la glucosamine) - 1 prise le matin - Voie orale	Efficacité : symptomatologie douloureuse et fonctionnelle du genou (plusieurs tests) Tolérance : - Effets indésirables - Appréciation globale.	GLU > PLA (p < 0,05) pour tous les tests sauf palpation de la ligne articulaire
- Rindone <i>et al.</i> - USA - 2000	Double aveugle et groupes parallèles randomisés. Contrôle sous placebo.	114 patients inclus, 34 - 81 ans Homme ou femme.	Patients présentant une gonarthrose avec signes radiologiques, Kellgren > 0,	8 semaines	- 1500 mg/jour - 3 prises par jour - Voie orale Autres analgésiques autorisés (non quantifiés)	- Placebo, identique à la glucosamine) - 3 prises par jour - Voie orale Autres analgésiques autorisés (non quantifiés)	Efficacité : Douleur (EVA) au repos et à la marche. Tolérance : - Effets indésirables - Appréciation globale.	Pas de différence significative sur la douleur
- Houpt <i>et al.</i> - Canada - 1999	Double aveugle et groupes parallèles randomisés. Contrôle sous placebo.	118 patients inclus, 40 - 85 ans Homme ou femme.	Patients présentant une gonarthrose avec signes radiologiques (recrutement par publicité + téléphone)	8 semaines	- 1500 mg/jour - 3 prises par jour - Voie orale Autres analgésiques autorisés (non quantifiés)	- Placebo, identique à la glucosamine) - 3 prises par jour - Voie orale Autres analgésiques autorisés (non quantifiés)	Efficacité : - Sous-score douleur de l'index WOMAC - WOMAC total Tolérance : - Effets indésirables - Appréciation globale.	Pas de différence sur le critère principal. GLU > PLA sur douleur évaluée par le patient (p < 0,05)
- Noack <i>et al.</i> - Italie - 1994	Double aveugle et groupes parallèles randomisés. Contrôle sous placebo.	252 patients inclus, > 18 ans Homme ou femme.	Patients présentant une gonarthrose selon critères Lequesne avec signes radiologiques, stade I à III	4 semaines	- 1500 mg/jour - 3 prises par jour - Voie orale Autres analgésiques autorisés	- Placebo, identique à la glucosamine) - 3 prises par jour - Voie orale Autres analgésiques autorisés	Efficacité : Score Lequesne = taux de répondeurs (↓ Lequesne ≥ 3) Tolérance : - Effets indésirables - Appréciation globale.	GLU > PLA ITT : p = 0,016 PP : p = 0,014

Annexe 1 : Autres études versus placebo (suite)

Etude: - Investigateur - Pays - Année - No réf biblio	Méthodologie	Nb de sujets, Age, Sexe	Diagnostic et Critères d'inclusion	Durée de traitement	Glucosamine : - Posologie - Voie d'administration	- Comparateur(s) - Posologie - Voie d'administration	Critères d'évaluation	Résultats (Efficacité)
- Drovanti <i>et al.</i> - Italie - 1980	Double aveugle et groupes parallèles randomisés. Contrôle sous placebo.	80 sujets inclus, m = 60 ans Homme ou femme.	Patients hospitalisés présentant une arthrose symptomatique	4 semaines	- 1500 mg/jour - 3 prises par jour - Voie orale	- Placebo, identique à la glucosamine) - 3 prises par jour - Voie orale	Efficacité : - douleur articulaire, - autres signes fonctionnels et physiques, - Appréciation globale Tolérance : - Effets indésirables - Bilan biologique.	GLU > PLA (p < 0,01) pour tous les critères d'évaluation
- Pujalte <i>et al.</i> - Philippines - 1980	Double aveugle et groupes parallèles randomisés. Contrôle sous placebo.	24 patients inclus, 45 - 73 ans Homme ou femme.	Patients présentant une arthrose symptomatique	6 - 8 semaines	- 1500 mg/jour - 3 prises par jour - Voie orale Autres analgésiques autorisés (non quantifiés)	- Placebo, identique à la glucosamine) - 3 prises par jour - Voie orale Autres analgésiques autorisés (non quantifiés)	Efficacité : douleur articulaire, autres signes fonctionnels et physiques, App globale Tolérance : Effets indésirables.	GLU > PLA (p < 0,01) pour tous les critères d'évaluation, sauf restriction du mouvement
- Hughes <i>et al.</i> - Royaume Uni - 2002	Double aveugle et groupes parallèles randomisés. Contrôle sous placebo.	80 patients inclus, > 40 ans Homme ou femme.	Patients présentant une gonarthrose symptomatique avec signes radiologiques (Kellgren I à IV)	26 semaines	- 1500 mg/jour - 3 prises par jour - Voie orale Autres analgésiques et AINS autorisés (quantifiés)	- Placebo, identique à la glucosamine) - 3 prises par jour - Voie orale Autres analgésiques et AINS autorisés (quantifiés)	Efficacité : douleur (EVA), WOMAC, questionnaire douleur McGill, flexion du genou. Tolérance : Effets indésirables.	GLU > PLA sur flexion du genou (p < 0,05) Pas de différence sur les autres critères