



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

Avis de la Commission

25 octobre 2006

Annule et remplace l'avis de la Commission du 06 Avril 2005

Dispositif : Solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injections intra-articulaires, de hauts poids moléculaires

- ADANT, solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 10 mg/ml, stérile, apyrogène
- ARTHRUM, solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 20 mg/ml, stérile, apyrogène
- OSTENIL, solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 10 mg/ml, stérile, apyrogène
- SINOVIOL, solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 8 mg/ml, stérile, apyrogène
- SUPLASYN, solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 10 mg/ml, stérile, apyrogène
- SYNVISCO, gel-liquide d'acide hyaluronique à 8 mg / ml, stérile, apyrogène
- VISCORNEAL ORTHO, solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 10 mg/ml, stérile, apyrogène
- SYNOCROM, solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 10 mg/ml, stérile, apyrogène
- DUROLANE, gel viscoélastique d'acide hyaluronique à 20 mg/ml, stérile, apyrogène
- ORTHOVISC, solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 15 mg/ml, stérile, apyrogène
- STRUCTOVIAL, solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 10 mg/ml, stérile, apyrogène

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations a conditionné, dans les avis du 21 janvier 2004, 28 avril 2004, 12 mai 2004, 26 mai 2004, et du 2 juin 2004 le renouvellement d'inscription des acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose à la présentation d'une étude et a mandaté un groupe d'expert pour en préciser les critères. Le groupe d'expert a été mandaté en juin 2004.

Cet avis fait suite aux propositions de ce groupe d'expert (annexe).

1. Problématique :

Deux méta-analyses^{1,2} concluent à une efficacité modérée des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose. Une troisième méta-analyse³ (2006) conclut à l'efficacité de la viscosupplémentation 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. Les dossiers des différents produits sont très inégaux en terme de données cliniques disponibles.

Plusieurs acides hyaluroniques actuellement disponibles n'ont pas été évalués par des essais cliniques randomisés, contrôlés versus placebo.

Les experts notent que la plupart des dossiers devraient être étayés avec des études de meilleure qualité méthodologique pour le renouvellement d'inscription. Les produits diffèrent en terme de modalités d'extraction, de propriétés physico-chimiques, de poids moléculaire et de fréquence des injections. De ce fait, il paraît légitime de demander des études spécifiques d'efficacité clinique pour chacun de ces produits qui n'ont pas d'éléments de preuve suffisants.

2. Avis de la Commission :

La CEPP attend pour chaque acide hyaluronique, en vue de son renouvellement d'inscription sur la LPPR, la démonstration de son efficacité dans la gonarthrose symptomatique par au moins un essai clinique réalisé selon une méthodologie rigoureuse, conforme aux exigences françaises et internationales actuelles.

Cet essai devra avoir été 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.

Les résultats de chacun de ces essais doivent être portés à la connaissance de la commission, même en cas d'interruption de l'étude ou de résultats négatifs.

Le cas échéant, les preuves d'efficacité déjà apportées dans les dossiers examinés par la CEPP seront prises en compte.

¹ Lo et al. Jama 2003 ;290 (23) :3115-21

² Wang et al. The Journal of Bone and Joint Surgery 2004 ;86-A(3) :538-45

³ Bellamy et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006 (2) :CD005321

ANNEXE : Recommandations du groupe d'expert

L'efficacité ne peut être démontrée que par des essais cliniques comparatifs randomisés versus placebo (essai de supériorité), ou à défaut, versus un acide hyaluronique (essai de non infériorité) de référence ayant apporté la preuve de son efficacité par une étude contrôlée randomisée versus placebo. Chaque étude devrait comporter un suivi d'une durée minimale de 6 mois pour le jugement de l'efficacité.

Les études contrôlées randomisées attendues doivent avoir pour objectif de démontrer l'efficacité symptomatique des acides hyaluroniques en injection intra-articulaire dans la gonarthrose avec :

- pour critère principal : une mesure de la douleur ou de la fonction par un outil validé dans la gonarthrose
- pour critères secondaires :
 - ✓ douleur ou fonction (en fonction du critère principal)
 - ✓ appréciation globale de son état par le patient (EVA),
 - ✓ évolution et quantification des traitements antalgiques concomitants (analgésiques et/ou AINS),
 - ✓ critères de réponse OMERACT-OARSI,
 - ✓ tolérance, notamment en recueillant de façon précise les cas éventuels d'arthrites pseudo-septiques post-injection (ponction et analyse du liquide articulaire systématiques),
 - ✓ appréciation de la prolongation de l'effet symptomatique (rémanence)
- sur une population atteinte de gonarthroses précisément définies à l'entrée dans l'essai : démographie, mais aussi
 - ✓ exclusion des gonarthroses radiologiquement non certaines et des gonarthroses trop évoluées
 - ✓ localisation de la gonarthrose,
 - ✓ degré de sévérité de l'atteinte,
 - ✓ durée d'évolution depuis les premiers symptômes,
 - ✓ type d'évolution (nombre de poussées douloureuses ou douleur continue ; antécédents d'hydarthrose ; hydarthrose récidivante ou pas),
 - ✓ existence d'un liseré de chondrocalcinose radiologique ou pas,
 - ✓ historique des traitements antalgiques précédents et de la réponse du patient à ces traitements et quantification précise à l'inclusion,

Le recueil d'informations de type médico-économiques peut être intéressant, à travers la mesure de la consommation des soins dans chaque groupe.

- L'analyse statistique devrait s'employer à identifier les éventuels facteurs prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique. Il paraît nécessaire de préciser les réserves liées à l'analyse en sous-groupes sur le plan de la qualité méthodologique.
- Le nombre de patients inclus devrait répondre à un calcul précis, basé sur une différence clinique inter-groupe pré-établie sur le critère principal au « end-point », et des risques alpha et bêta bien précisés.
- Les sorties d'études devraient être précisément documentées et, en cas d'intolérance, suivies jusqu'à récupération clinique
- Pour tout essai clinique réalisé, les résultats doivent être portés à la connaissance de la commission et devraient faire l'objet d'une publication.