

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mars 2010

OSAFLEXAN 1178 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
Boîte de 30 sachets-doses (CIP : 397 018-2)
Boîte de 90 sachets-doses (CIP : 575 860-6)

ROTTAPHARM SARL

Glucosamine (chlorhydrate) et sulfate de sodium anhydre, soit 1500 mg de sulfate de glucosamine

Code ATC : M01AX05
Liste II

Date de l'AMM : 6 octobre 2009 (reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chlorhydrate de glucosamine et sulfate de sodium anhydre, soit 1500 mg de sulfate de glucosamine

1.2. Indication

« Soulagement des symptômes d'arthrose légère à modérée du genou. »

1.3. Posologie

« Un sachet à 1500mg par jour. La poudre doit être dissoute dans un verre d'eau (250 ml). OSAFLEXAN n'est pas indiqué dans le traitement des symptomatologies douloureuses aiguës. Le soulagement des symptômes, en particulier la douleur, peut ne pas être observé avant plusieurs semaines de traitement et dans certains cas, plus longtemps encore. Si une amélioration des symptômes n'est pas intervenue après le 2ème ou 3ème mois de traitement, la poursuite du traitement par OSAFLEXAN doit être reconsidérée. OSAFLEXAN peut être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas. Posologie et modalités d'administration dans des populations particulières :

Enfants et adolescents : OSAFLEXAN® 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.

Sujet âgé : 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. Une proportion considérable de patients de plus de 65 ans ont été en effet inclus dans les 3 études « pivots ».

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 (2010)

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) :

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
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
Glucosamine	ENDOSTA 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	VOLTAFLEX 625 mg***	comprimé	Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée 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

* : la Commission de la transparence a donné un avis favorable au remboursement de cette spécialité (avis du 22 juillet 2009) mais celle-ci n'est pas remboursable à ce jour.

** : la Commission de la transparence a donné un avis favorable au remboursement de cette spécialité (avis du 16 décembre 2009) mais celle-ci n'est pas remboursable à ce jour.

*** : la Commission de la transparence a donné un avis favorable au remboursement de cette spécialité (avis du 10 mars 2010) mais celle-ci n'est pas remboursable à ce jour.

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 :

- 3 études versus placebo (Herrero-Beaumont, 2007 ; Pavelka, 2002 ; Reginster, 2001)
- 1 étude de suivi des patients inclus dans les études de Pavelka (2002) et Reginster (2001)
- 1 étude versus chondroïtine : étude GAIT (Clegg 2006)
- la méta-analyse Cochrane par Towheed (actualisation 2008).

Autre étude disponible :

- 1 étude de suivi des patients inclus dans les études de Pavelka (2002) et Reginster (2001) : étude Bruyère (2008)

Les études sélectionnées, à l'exception des méta-analyses, portent uniquement sur la glucosamine de qualité pharmaceutique sous forme de sulfate ou de chlorhydrate.

3.1. Efficacité

3.1.1. Efficacité versus placebo

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.

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) :

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

La quantité d'effet 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)

Cette quantité d'effet peut être considérée comme faible.

Etude Pavelka (2002)⁴ :

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.

³ Quantité d'effet selon Cohen J (1988). *Statistical power analysis for behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.

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

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 2). 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)

Cette quantité d'effet peut être considérés comme faible.

Tableau 2 : Variation des indices de Lequesne et de WOMAC après 3 ans de traitement (ITT) – Pavelka (2002):

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

* : variation exprimée en nombre de points

⁴ Pavelka K, et al. 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.

Etude Reginster (2001)⁵ :

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 en majorité 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 3). 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.

La quantité d'effet associée à 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.

Tableau 3 : Variation en % de l'indice de WOMAC total après 3 ans de traitement⁵ :

	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]	

Etude Bruyère (2008) : étude de suivi des études Reginster (2001) et Pavelka (2002)

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'incidence de l'arthroplastie totale du genou lors du suivi à long terme (5 ans) des patients atteints de gonarthrose et traités par glucosamine ou placebo au cours des études de Reginster (2001) et de Pavelka (2002). Les patients devaient avoir été traités pendant au moins 1 an sur les 3 ans initialement prévus dans ces études.

⁵ Reginster et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001;357(9252):251-6.

Résultats :

Sur les 414 patients randomisés dans les études précédentes, 340 patients avaient été traités pendant au moins une année et étaient éligible pour entrer dans l'étude de suivi (168 dans le groupe placebo et 172 dans le groupe glucosamine). Soixante cinq patients ont été perdus de vue. Sur les 275 patients restants, 81% ont été contactés et ont participé à l'étude : 131 patients dans le groupe placebo et 144 dans le groupe glucosamine.

En moyenne, ces patients avaient été traités pendant 32 mois dans les études initiales et 113 des 144 patients du groupe glucosamine (78,5%) ont été traités pendant les 3 ans prévus par les protocoles.

La durée moyenne de suivi a été de 5 ans (63 mois dans le groupe placebo contre 62 mois dans le groupe glucosamine) avec un minimum de 3 ans et un maximum de 8 ans. Au total, la période complète d'observation (traitement + suivi) était de 2.178 patients-années.

Les 2 groupes étaient comparables en termes de caractéristiques démographiques au moment de la randomisation dans les études initiales.

Le pourcentage de patients ayant dû subir une arthroplastie totale du genou après traitement au cours de la période de suivi a été moins important dans le groupe glucosamine que dans le groupe placebo (6% versus 14,5% ; RR = 0,43 ; IC_{95%} = [0,20 à 0,92]).

Etude Clegg (2006)⁶ : 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 4). Les comparaisons ont été faites uniquement versus placebo.

Les auteurs de l'étude notent que l'absence de différence entre le placebo et la glucosamine, la chondroïtine 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.

⁶ Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, *et al.* Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2006;354(8):795-808.

Tableau 4 : 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

Méta-analyse de Towheed (actualisation 2008)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 cinq études randomisées, en double-aveugle, publiées entre 1980 et 2004 (dont 6 dans les années 80, 6 dans les années 90, 8 entre 2000 et 2004 et 5 entre 2005 et 2008) ont été incluses dans la méta-analyse.

Patients inclus :

Ces études ont regroupé un total de 4.963 patients âgés de 60,7 ans en moyenne, principalement des femmes (69%).

Les patients avaient 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 ≤ 8 semaines).

Compareurs :

Parmi les 25 études sélectionnées, 20 ont comparé la glucosamine sous forme de sulfate (18 études) ou de chlorhydrate (2 étude) au placebo et 5 à un AINS (ibuprofène ou piroxicam).

Deux études ont comparé la glucosamine au placebo et à un AINS.

Un total de 1.905 patients ont été traités par glucosamine et 3.058 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 21 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 (6 études), de 500 mg 3 fois par jour (14 études) ou de 750 mg 2 fois par jour (1 étude).

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

⁷ Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt JB, Welch V, Hochberg MC, Wells GA. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2. Update Nov 2008

- mobilité
- statut fonctionnel
- état global évalué par le patient
- état global évalué par l'investigateur
- épaisseur du cartilage par radiographie
- 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).

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), l'indice de Lequesne et le score WOMAC total (voir tableau 5). Il est à noter, cependant, que le test d'hétérogénéité était non significatif uniquement pour le score WOMAC total.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre glucosamine et placebo sur les sous-scores WOMAC douleur, fonction et raideur.

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 et les sous-scores WOMAC douleur et fonction. Le test d'hétérogénéité a été statistiquement significatif pour les deux premiers critères.

Tableau 5 : Comparaison glucosamine (qualité pharmaceutique et alimentaire) versus placebo – Towheed (2008)

Critère de jugement	Nombre d'études	Glucosamine versus placebo			P**	Test hétérogénéité
		Méthode statistique	Taille de l'effet	IC _{95%}		
Douleur*	18	DMS	-0,47	[-0,72 ; -0,23]	0,00017	<0,00001
Indice de Lequesne	5	DMS	-0,47	[-0,82 ; -0,12]	0,0840	<0,00001
Indice de Lequesne	2	RR	1,52	[1,20 ; 1,91]	0,00047	0,54
WOMAC score total	6	DMS	-0,18	[-0,31 ; -0,05]	0,0074	NS
WOMAC douleur	10	DMS	-0,06	[-0,14 ; 0,03]	NS	NS
WOMAC raideur	7	DMS	-0,02	[-0,13 ; 0,08]	NS	NS
WOMAC fonction	10	DMS	-0,08	[-0,17 ; 0,00]	NS	NS

* : toute méthode d'évaluation confondue

DMS : différence moyenne standardisée

** : effet global

Tableau 6 : Comparaison glucosamine (qualité pharmaceutique) versus placebo – Towheed (2008)

Critère de jugement	Nombre d'études	Glucosamine versus placebo			P**	Test hétérogénéité
		Méthode statistique	Taille de l'effet	IC _{95%}		
Douleur*	8	DMS	-1,11	[-1,66 ; -0,57]	0,000061	<0,00001
Indice de Lequesne	5	DMS	-0,47	[-0,82 ; -0,12]	0,0084	<0,00001
Indice de Lequesne	2	RR	1,52	[1,20 ; 1,91]	0,00047	NS
WOMAC score total	4	DMS	-0,25	[-0,40 ; -0,09]	0,0021	NS
WOMAC douleur	3	DMS	- 0,17	[-0,32 ; -0,01]	0,037	NS
WOMAC raideur	1	DMS	-0,22	[-0,50 ; 0,06]	NS	-
WOMAC fonction	3	DMS	-0,19	[-0,35 ; -0,03]	0,019	NS

* : toute méthode d'évaluation confondue

DMS : différence moyenne standardisée

** : effet global

Conclusion de la méta-analyse :

Un effet plus important de la glucosamine de qualité pharmaceutique a été observé par rapport au placebo sur la douleur et l'indice de Lequesne et le score WOMAC total et les sous-scores douleur et fonction. Les effets observés sont faibles. 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 ;
- les différentes voies d'administration utilisées (PO, IM, IV, IA) ;
- les durées de traitement variables (3 à 24 semaines et 3 ans) et souvent faibles (15/25 études avec une durée $\leq$ 8 semaines).

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 5 études (voir tableau 7), dont celle fournie par le laboratoire (Muller-Fassbender, 1994⁸) incluses dans la méta-analyse de Towheed (2008).

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	Ibuprofène : 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	Ibuprofène : 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	Ibuprofène : 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

⁸ Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulphate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis and Cartilage 1994; 2: 61-69

Rovati (1997) Non publié	N = 319 45-85 ans Gonarthrose primaire	12 semaines	1500 mg/jour Voie orale	Piroxicam : 20 mg/jour Association glucosamine/piroxicam	Indice de Lequesne Douleur (EVA)
Clegg (2006)	N = 1583 Gonarthrose symptomatique	24 semaines	500 mg en 3 prises par jour Voie orale	Célécoxib : 200 mg/j Chondroïtine sulfate : 1200 mg/jour Gucosamine + chondroïtine sulfate Placebo	Score WOMAC total, douleur, raideur et fonction

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 5 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)		
Clegg 2006	WOMAC douleur	317	149,3 (115,9)	318	135,7 (108,3)	0,12	[-0,003 ; 0,28]
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 études.

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), et Reginster (2001), 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 3,3% des patients sous glucosamine et 4,7% des patients sous placebo ont arrêté l'étude pour événement indésirable. En revanche, le nombre de patients ayant eu un effet indésirable et le nombre d'arrêts d'étude pour effet indésirable ont été plus importants avec les AINS qu'avec la glucosamine : $RR = 0,29$ pour le nombre de patients avec effets indésirables ($IC_{95\%} = [0,19 ; 0,44]$) et $RR = 0,16$ pour le nombre d'arrêts d'étude pour effet indésirable ($IC_{95\%} = [0,02 ; 1,46]$).

3.2.2. 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.

3.2.3. 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 ».

3.3. 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 Herero-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 considérer 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 (2008), portant sur des études ayant inclus des patients avec tous types d'arthrose, la glucosamine a été supérieure au placebo essentiellement sur la douleur, l'indice de Lequesne, le score WOMAC total et les sous-scores WOMAC douleur et fonction 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. La glucosamine a été mieux tolérée que les AINS (RR = 0,29 pour le nombre de patients avec effets indésirables (IC_{95%} = [0,19 ; 0,44] dans la méta-analyse de Towheed, 2008).

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 OSAFLEXAN 1178 mg.

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 OSAFLEXAN 1178 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose, est faible.

4.2. Amélioration du service médical rendu

OSAFLEXAN 1178 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose, 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...).

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 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'OSAFLEXAN 1178 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose, est définie par la population des patients atteints d'arthrose symptomatique du genou.

D'après les données d'une étude épidémiologique pilote⁹ 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 dans les indications et posologie de l'AMM.

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'OSAFLEXAN en termes de réduction de la consommation d'AINS.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 15%

⁹ 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.