



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 avril 2010

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 30 décembre 2004 (JO du 12 janvier 2005)

HYALGAN 20 mg/2 ml, solution injectable pour voie intra-articulaire en seringue pré-remplie

B/1 (CIP : 335 6571)

Laboratoires EXPANSCIENCE

Hyaluronate de sodium

Code ATC : M09AX01

Liste I

Date de l'AMM: 08/10/1992 (procédure nationale)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Hyaluronate de sodium

1.2. Indication

« Traitement symptomatique de la gonarthrose douloureuse avec épanchement. »

1.3. Posologie

« Voie intra-articulaire. Réservé à l'adulte.

Les injections doivent être faites d'une façon rigoureusement aseptique. Il est important d'aspirer avant d'injecter, afin de s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau.

La posologie est d'une infiltration intra-articulaire de 20 mg/2 ml par semaine, pendant 5 semaines maximum. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

M : Muscle et squelette

M09AX : Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques

M09AX01 : Acide hyaluronique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas d'autre médicament à base d'acide hyaluronique inscrit sur la liste des spécialités remboursables.

Les comparateurs les plus pertinents sont les dispositifs médicaux contenant de l'acide hyaluronique indiqués dans la gonarthrose.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres traitements symptomatiques indiqués dans la gonarthrose : antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticoïdes en injection intra-articulaire, anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL).

3. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission du 5 mai 2004 : Inscription

Le service médical rendu par cette spécialité est important

L'efficacité de HYALGAN est de l'ordre de celle des dispositifs médicaux contenant de l'acide hyaluronique et indiqués dans la gonarthrose. Par ailleurs, sa sécurité d'emploi, ayant fait l'objet des études exigées pour le développement d'un médicament, semble mieux établie.

Avis favorable à l'inscription sécurité sociale et collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Avis de la Commission du 22 décembre 2004

Ajout de la mention « dans la limite de 3 injections par an et par genou et sous condition que ces injections soient prescrites et réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation, compte tenu de la place dans la stratégie thérapeutique de HYALGAN en deuxième intention, du fait que le recours à cette spécialité impose plusieurs injections et du fait des précautions à prendre dans le cadre des injections intra-articulaires. »

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS 22/12/2004

4.1. Efficacité

N'ont été pris en compte dans le présent avis que les données comparatives réalisées dans l'indication et à la posologie remboursable postérieures à décembre 2004, date du dernier avis de la commission de la transparence permettant d'apprécier le bénéfice clinique apporté par HYALGAN.

Parmi les études et méta-analyses publiées après le précédent avis, fournies par le laboratoire dans le cadre du renouvellement d'inscription de HYALGAN, seule une méta-analyse Bellamy et al¹ a été prise en compte, elle est décrite ci-après.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude clinique versus placebo réalisée chez 198 patients dans le cadre de l'obtention de l'AMM à Taiwan en 2003. La supériorité de HYALGAN au placebo a été démontrée sur le critère principal qui était la douleur à la marche sur 15 m (EVA 0-100 mm). Une différence de 8,07 mm (IC_{95%} [2,98 ; 13,16] ; p=0,002) a été mise en évidence par rapport au placebo.

Méta-analyse Bellamy et al (2006)

Cette méta-analyse a inclus 76 études, contrôlées, randomisées, simple ou double aveugle, ayant évalué l'efficacité de l'acide hyaluronique (HYALGAN ou dispositifs médicaux) dans le traitement de la gonarthrose.

L'acide hyaluronique a été comparé :

- à un placebo dans 40 études ;
- aux corticoïdes injectables dans 10 études ;
- aux AINS dans 6 études.

L'acide hyaluronique a également été comparé à l'arthroscopie, l'exercice physique...

Le critère de jugement de l'efficacité du traitement était composite : score OMERACT² III incluant douleur, fonction, évaluation du patient, radiologie (uniquement dans les études de durée supérieure à 1 an).

Résultats :

Seuls les résultats concernant HYALGAN sont présentés.

- Efficacité de HYALGAN vs placebo (14 études)

Les résultats de cette méta-analyse ont confirmé la supériorité de HYALGAN au placebo.

Entre la première et quatrième semaine post injection :

- la différence en termes de réduction de l'intensité de la douleur en charge évaluée sur une EVA de 0 à 100 mm par rapport au placebo a été de 6,2 IC_{95%} [-11,02 ; -1,38], p<0,009 sur (évaluée dans 14 études). Cette différence n'est pas cliniquement significative.
- la mobilité fonctionnelle mesurée par l'index Lequesne (évalué dans 6 études) a été améliorée de 1,5 points [-2,36 ; -0,65] par rapport au placebo, p<0,0001.

Note : le nombre d'injections de HYALGAN était différent selon les études (3 à 5 injections).

¹ Bellamy N, Campbell J, Robinson V et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane database Syst Rev.2006 Apr 19;(2)

² Outcomes Measures in Rheumatology

Efficacité de HYALGAN vs corticoïdes injectables (5 études)

Cinq études sur les 76 incluses dans cette méta-analyse ont comparé HYALGAN à des corticoïdes injectables (méthylprednisolone dans 4 études et triamcinolone dans une étude). Du fait de la faible qualité méthodologique (critères d'évaluation multiples, pas de définition de critère principal, faible effectif) de ces études anciennes publiées entre 1987 et 1991, il n'est pas possible d'en tirer de conclusion.

Efficacité de HYALGAN vs AINS (1 étude)

Une étude clinique comparant HYALGAN à un AINS a été incluse dans la méta-analyse. Il s'agit de l'étude Altman et al³ versus naproxène, déjà prise en compte dans l'avis de la Commission de la transparence du 22 décembre 2004. Aucune différence n'avait été mise en évidence entre HYALGAN et naproxène sur la douleur à la marche.

Les résultats de cette méta-analyse doivent être interprétés avec prudence en raison de limites méthodologiques, notamment :

- aucun test d'hétérogénéité global n'a été effectué ;
- le niveau de preuve de certaines des études incluses est faible (simple aveugle) ;
- les auteurs ont déclaré des conflits d'intérêts avec les laboratoires exploitants des dispositifs médicaux à base d'acides hyaluroniques (Genzyme, Wyeth)

Par ailleurs, une recherche de la littérature effectuée par le service de documentation de la HAS a permis d'identifier une méta-analyse⁴ (Reichenbach et al.) publiée en 2007. Elle a comparé SYNVISCO, dispositif médical à base d'hyalane (acide hyaluronique de haut poids moléculaire) aux acides hyaluroniques standards (médicament et dispositifs médicaux). Aucune différence n'a été mise en évidence entre ces traitements en termes d'efficacité sur la douleur.

4.2. Tolérance

Les données disponibles issues des études publiées et des rapports périodiques de pharmacovigilance n'ont pas fait apparaître de nouveau signal concernant la sécurité du produit.

4.3. Conclusion

Les nouvelles données disponibles sous réserve de leurs limites méthodologiques confirment :

- la supériorité de HYALGAN par rapport au placebo dans le traitement de la gonarthrose. La différence sur l'EVA 0-100 mm a été modeste, non cliniquement significative (6,2) ;
- l'efficacité de HYALGAN qui est de l'ordre de celle des dispositifs médicaux contenant de l'acide hyaluronique, qui ont été évalués dans la gonarthrose, et admis au remboursement.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

³ Altman RD, Moskowitz R et al. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. J Rheumatol. 1998 Nov;25(11):2203-12. Erratum in: J Rheumatol 1999 May;26(5):1216.

⁴ Reichenbach et al. Hyalan versus Hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2007 Dec 15;57(8):1410-8. Review.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Données IMS

Cette spécialité n'apparaît pas dans les panels de prescription dont on dispose.

Données de vente

	2007	2008	2009
Unités vendues en officine	238 362	288 763	317 375
Unité vendues aux collectivités	0	0	557

Etudes Thalès

Les données d'utilisation sont issues de deux études^{5,6} de marché effectuées à partir de la base Thalès, réalisées entre 2006 et 2008. Elles concernaient la prescription des antiarthrosiques par des rhumatologues libéraux chez les patients souffrant de gonarthrose.

	2007	2008
Nombre total de patients ayant reçu une prescription de HYALGAN (%)	45 511 (13,9%)	46 151 (11,8%)

La prescription de HYALGAN concerne majoritairement des femmes (67,1%) et l'âge moyen des patients est de 67,4 ans.

Une analyse des co-prescriptions a été effectuée à partir des résultats de l'étude Thalès de 2008. Il en ressort que HYALGAN est utilisé en monothérapie chez 40% des patients et co-prescrit à 60% avec des corticoïdes injectables (38,2%) et/ou des AINS oraux (6,7%) et/ou des antalgiques (6,2%) et/ou des anti-arthrosiques d'action lente (2,7%).

⁵ Rapport interne 2006

⁶ Rapport interne 2008

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du Service Médical Rendu

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. L'évolution de cette affection se caractérise par les symptômes suivants : douleurs et invalidité.

L'arthrose du genou est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et entraîne un handicap.

Le rapport efficacité/effets indésirables de HYALGAN est modeste.

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

Cette spécialité a une place modeste dans le traitement de la gonarthrose. Elle s'inscrit dans le traitement de la gonarthrose après échec des antalgiques et échec ou intolérance des AINS en cure courte.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

L'efficacité de HYALGAN dans le traitement de la gonarthrose est de l'ordre de celle des dispositifs médicaux contenant de l'acide hyaluronique admis au remboursement.

En conséquence, le service médical rendu par cette spécialité est important.

6.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement symptomatique de la gonarthrose.

La Commission de la transparence recommande que cette prise en charge soit dans la limite de 3 injections par an et par genou et sous condition que ces injections soient prescrites et réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %