



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

13 septembre 2011

CONCLUSIONS

Nom :	SYNOCROM , solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
Modèles et références retenus :	Boîte de 1 seringue
Fabricant :	CROMA PHARMA GmbH (Autriche)
Demandeur :	CROMA s.a.s.u (France)
Données disponibles :	Aucune donnée spécifique n'est disponible sur le conditionnement en 1 seringue.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique des acides hyaluroniques dans le traitement symptomatique de la gonarthrose, - l'intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de cette pathologie.
Indications :	Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Eléments conditionnant le SA :	- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - Modalités de prescription et d'utilisation : La prise en charge est assurée dans la limite d'un traitement composé de trois injections à une semaine d'intervalle maximum par an et par genou. La prescription et la réalisation de ces injections doivent être réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation. Les conditions d'utilisation et de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur les documents d'information du produit.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport à l'acide hyaluronique SYNOCROM en boîte de 3 seringues inscrit sur la LPPR.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge de SYNOCROM en boîte de 3 seringues (28 février 2013)
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Entre 100 000 à 250 000 patients par an

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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

■ Modèles et références

Boîte d'une seringue.

■ Conditionnement

SYNOCROM est présenté en boîte d'une seringue jetable stérile pré-remplie de 2 ml de solution.

■ Applications

Les indications revendiquées concernent les cas de douleur ou de raideur articulaire résultant d'une arthrose dégénérative ou post-traumatique des articulations synoviales.

Contre indications :

Patients hypersensibles à l'un des composants. Ce produit étant administré par injection intra-articulaire, les patients souffrant d'arthrite bactérienne devront être exclus du traitement afin d'éviter toute complication. Les médecins administrant le traitement devront bien connaître les risques immunologiques et autres risques potentiels associés à l'utilisation d'un produit biologique.

Historique du remboursement

Demande d'extension de gamme.

SYNOCROM en boîte d'une seringue de 2 ml se présente comme un complément de gamme pour la prise en charge de la gonarthrose.

SYNOCROM est actuellement inscrit sur la LPPR pour son conditionnement en boîte de 3 seringues par arrêté du 20 août 2004¹ (Journal officiel du 09 septembre 2004). La prise en charge est assurée dans la limite d'un traitement composé de trois injections à une semaine d'intervalle maximum par an et par genou.

Au total, 11 solutions à base d'acide hyaluronique sont actuellement inscrites sur la LPPR (version du 03 août 2011) dans cette indication et ont fait l'objet d'une évaluation par la Commission. En 2009, la Commission a attribué un SR suffisant à SYNOCROM² en boîte de 3 seringues, avec une ASR de niveau V par rapport aux autres acides hyaluroniques inscrits sur la LPPR.

Une solution qualifiée de médicament est par ailleurs inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables (HYALGAN).

¹ Arrêté du 20 août 2004 relatif à l'inscription de SYNOCROM de la société Croma Pharma au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française le 09 septembre 2004. <http://www.legifrance.gouv.fr> [consulté le 23 août 2011]

² Avis de la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations du 07 juillet 2009 relatif à SYNOCROM. HAS. 2009. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/cepp-1962-synocrom.pdf> [consulté le 23 août 2011]

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par TÜV SUD Product Service (0123), Allemagne.

■ Description

SYNOCROM est une solution viscoélastique stérile et apyrogène de hyaluronate de sodium hautement purifié provenant d'une biofermentation utilisant un milieu ne comportant aucune trace de protéine animale ou de prion. Le poids moléculaire du produit fini est de 1,6 millions de Daltons et la concentration est de 10 mg/ml, soit 20 mg par seringue.

SYNOCROM est injecté par voie intra-articulaire à l'aide d'une aiguille de taille appropriée.

■ Fonctions assurées

Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

■ Acte ou prestation associée

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 24, 18 juin 2011), l'acte correspondant à l'injection par voie intra-articulaire d'acide hyaluronique est le suivant :

« Injection thérapeutique d'agent pharmacologique dans une articulation ou une bourse séreuse du membre inférieur, par voie transcutanée sans guidage » (NZLB001).

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Le dossier médico-technique ne comporte pas de donnée clinique spécifique de SYNOCROM en boîte d'une seringue. Le conditionnement en boîte d'une seringue constitue une extension de gamme.

La Commission ne formule pas d'objection quant à l'équivalence de la solution d'acide hyaluronique SYNOCROM contenue dans une seringue, quel que soit son conditionnement.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique et de compensation du handicap

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

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

L'American College of Rheumatology³ propose la viscosupplémentation pour les patients qui ne répondent pas aux traitements non pharmacologiques ou aux antalgiques.

³ ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

Selon le groupe EULAR (European League Against Rheumatism)⁴, la viscosupplémentation serait indiquée avant la chirurgie non conservatrice.

Les recommandations Osteoarthritis Research International⁵ (OARSI) de 2008 rappellent que l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de gonarthrose nécessite une combinaison de traitements non-pharmacologiques et pharmacologiques.

Comparaison avec les corticoïdes en injection intra-articulaire :

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

Comparaison avec des AINS administrés par voie orale :

La viscosupplémentation et la prise sont deux traitements symptomatiques de la gonarthrose. Selon les auteurs d'une méta-analyse réalisée en 2003 étudiant les acides hyaluroniques⁶, l'efficacité des AINS et celle des acides hyaluroniques seraient comparables dans le traitement de la gonarthrose.

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

Les 4 méta-analyses suivantes rapportent des données d'efficacité concernant les acides hyaluroniques :

- Trois méta-analyses^{6,7,8} concluent à une efficacité modérée des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose ;
- Une quatrième méta-analyse⁹ conclut à l'efficacité des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose (effets bénéfiques sur la douleur, la fonction et l'évaluation globale du patient) tout en précisant que l'ampleur de l'effet varie, entre autre, en fonction des produits et du protocole des études ; les auteurs concluent qu'il faut rester prudent avant de conclure quant à la valeur relative des différents produits de cette classe.

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

Les conclusions émises par la Commission dans l'avis du 07 juillet 2009 concernant le conditionnement en boîte de 3 seringues de solution SYNOCROM s'appliquent au conditionnement en boîte d'une seringue, dans le traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

⁴ EULAR. Ann Rheum Dis 2003;62 :1145-55

⁵ Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. University of Edinburgh, Osteoarticular Research Group, The Queen's Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, United Kingdom. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage. 2008 Feb;16(2):137-62

⁶ Lo et al. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. Jama 2003 ;290 (23) :3115-21

⁷ Wang et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. The Journal of Bone and Joint Surgery 2004 ;86-A(3) :538-45

⁸ Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(6):611-9

⁹ Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. The Cochrane Library. 2009, Issue 1

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

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

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

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, et plus fréquemment les femmes.

Une enquête épidémiologique pilote¹⁰ menée en 2005 en Bretagne et dans les Alpes Maritimes estime la prévalence de la gonarthrose symptomatique à 7,6% de la population âgée de 40 à 75 ans. En extrapolant ce résultat à l'ensemble de la population française sur la base des données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) au 1^{er} janvier 2011, le nombre de sujets âgés de 40 à 75 ans atteints de gonarthrose symptomatique peut être estimé à 2 millions en 2010.

Selon les données de l'enquête française Santé et Protection Sociale 2006¹¹, 9,6 % des hommes et 17,3 % des femmes déclarent avoir de l'arthrose. En se basant sur les données INSEE concernant la population française de plus de 15 ans au 1^{er} janvier 2011, la population d'arthrosiques peut être estimée à environ 7,2 millions d'individus. D'autre part, 23,2 % des personnes de plus de 65 ans déclarent avoir une arthrose du genou. La population de patients atteints de gonarthrose de plus de 65 ans représenterait donc environ 2,5 millions de personnes en 2010.

Une enquête¹² épidémiologique française sur l'arthrose a été réalisée entre 2007 et 2009 par questionnaire téléphonique auprès de 63 232 personnes. Au total, 9 621 patients arthrosiques âgés de 40 à 75 ont été sélectionnés. Le diagnostic a été confirmé pour 1 010 patients après consultation et analyse radiographique. Le tableau suivant rapporte la prévalence de la gonarthrose, en adaptant les pourcentages aux données INSEE de la population française au 1^{er} janvier 2011. D'après cette estimation, la population de patients atteints de gonarthrose de plus de 40 ans représenterait pour l'année 2010 près de 2,3 millions de personnes.

¹⁰ Roux CH, Saraux A, Mazieres B, Pouchot J, Morvan J, Fautrel B, et al. Screening for hip and knee osteoarthritis in the general population: predictive value of a questionnaire and prevalence estimates. Ann Rheum Dis. 2008;67(10):1406-11

¹¹ Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES), Enquête Santé Protection Sociale 2006. <http://www.irdes.fr/EspacePresse/CommuniquésDePresse/ComPresseAutre/DossierPresseESPS2006.pdf> [consulté le 23 août 2011]

¹² Guillemin F et al. American College of Rheumatology (ACR). Atlanta. 2010

	Hommes			Femmes			Ensemble
	Nb total	% gonarthrose	Nb gonarthrose	Nb total	% gonarthrose	Nb gonarthrose	Nb gonarthrose
40-49 ans	4 442 535	2,1	93 293	4 572 230	1,6	73 155	166 448
50-59 ans	4 126 357	4,7	193 938	4 363 095	5,9	257 422	451 360
60-69 ans	3 281 251	6,8	223 125	3 532 560	10,5	370 918	594 043
70-75 ans	3 232 461	10,1	326 478	4 972 470	15,0	745 870	1 072 348
TOTAL	15 082 604	-	836 834	17 440 355	-	1 447 365	2 284 199

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 2 et 2,5 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France en 2010.

2.3 Impact

L'acide hyaluronique SYNOCROM en boîte d'une seringue répond à un besoin déjà couvert.

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

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu de SYNOCROM en boîte de 1 seringue est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans les mêmes indications et conditions de prescription et d'utilisation que celles de SYNOCROM en boîte de 3 seringues, déjà inscrit sur la LPPR.

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

■ Modalités d'utilisation et de prescription

La prise en charge est assurée dans la limite d'un traitement composé de trois injections à une semaine d'intervalle maximum par an et par genou.

La prescription et la réalisation de ces injections doivent être réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation.

Les conditions d'utilisation et de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur les documents d'information du produit.

Amélioration du Service Attendu

Compte tenu de l'absence de données comparatives, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de SYNOCROM en boîte d'une seringue par rapport à l'acide hyaluronique SYNOCROM en boîte de 3 seringues inscrit sur la LPPR.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription proposée :

Jusqu'à la fin de prise en charge de SYNOCROM en boîte de 3 seringues (28 février 2013).

Population cible

La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique correspondant aux indications retenues est difficile à estimer.

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 2 et 2,5 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France en 2010 (cf. chapitre 2.2 « Epidémiologie de la pathologie »).

La population cible des acides hyaluroniques est la population atteinte de gonarthrose, après échec des antalgiques, échec ou intolérance aux AINS, et avant recours à la chirurgie non conservatrice. De l'avis d'experts, celle-ci représenterait 5 à 10% des sujets traités pour gonarthrose.

Ainsi, la population cible des solutions d'acide hyaluronique peut être estimée en 2010 entre 100 000 et 250 000 sujets.

Une estimation du nombre de patients ayant reçu en pratique réelle des injections d'acide hyaluronique SYNOCROM en 2010 a été réalisée par la HAS à partir d'un échantillon de données¹³ de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Les patients sélectionnés sont ceux pour lesquels le dispositif a été remboursé au moins une fois par le régime général de l'assurance maladie (seule la boîte de 3 injections est actuellement remboursée, sous le code LPP 1173702). Après extrapolation à la France entière, 22 000 patients environ ont été remboursés pour l'injection de l'acide hyaluronique SYNOCROM. Selon les chiffres de vente fournis par le demandeur, 31 450 boîtes de 3 injections de SYNOCROM ont été remboursées en 2010. Ainsi, le nombre de moyen de boîtes de 3 injections reçus en 2010 est estimé à 1,4 boîte par patient.

Le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France est estimé entre 2 et 2,5 millions. La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique utilisées dans le traitement de la gonarthrose serait de l'ordre de 100 000 à 250 000 patients par an.

¹³ Les données se rapportent à un échantillon représentatif au 1/97^{ième} qui résulte d'un sondage sur le numéro de sécurité sociale des ouvriers ou ayant droits bénéficiaires du régime général (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires EGB). Les bénéficiaires du régime général représentent 73,5% de l'ensemble des bénéficiaires de l'Assurance Maladie. Points de repère de l'Assurance Maladie. N°25 Septembre 2003.