



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

15 mai 2012

CONCLUSIONS	
Nom :	ORTHOVISC , solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
Modèles et références	Boîte de 1 et de 3 seringues
Fabricant :	ANIKA THERAPEUTICS, Inc. (États-Unis)
Demandeur :	CRYONIC-MEDICAL (France)
Indications revendiquées :	Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Données disponibles :	Trois études cliniques déjà évaluées dans l'avis de la Commission du 26 mai 2004 : - une étude randomisée comparant ORTHOVISC à un placebo chez 226 patients suivis pendant 27 semaines ; seuls 135 patients (59,7%) ont été pris en compte, la cause principale de sortie d'essai étant l'aggravation de la douleur, - une étude non publiée comparant ORTHOVISC à un placebo chez 50 patients suivis pendant un an et un taux de sortie d'étude de 20%, - une étude randomisée dont l'objectif était la comparaison d'ORTHOVISC à un corticoïde chez 40 patients suivis pendant 15 semaines. Trois études cliniques déjà évaluées dans l'avis de la Commission du 6 octobre 2009 : - une étude clinique multicentrique, contrôlée, randomisée comparant 4 injections d'ORTHOVISC à 3 injections d'ORTHOVISC suivies d'une arthrocentèse par rapport à un groupe placebo chez 370 patients suivis pendant 28 semaines. - une étude clinique comparative comparant ORTHOVISC à SYNVISIC chez 92 patients inclus, suivis pendant 12 mois. - Une étude clinique contrôlée, randomisée comparant SYNVISIC à ORTHOVISC et OSTENIL chez 660 patients inclus, suivis pendant 6 mois. Une nouvelle analyse statistique non prévue au protocole de l'étude clinique comparant SYNVISIC à ORTHOVISC et OSTENIL. Aucune étude clinique répondant aux critères de la Commission n'a été transmise en vue du renouvellement d'inscription.
Service Rendu (SR) :	Insuffisant en l'absence d'étude démontrant l'efficacité d'ORTHOVISC dans la gonarthrose symptomatique.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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

Le renouvellement d'inscription a été conditionné à la démonstration de l'efficacité par un essai clinique réalisé selon une méthode rigoureuse, conforme aux exigences françaises et internationales actuelles.

Cet essai doit être 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 (avis de la CEPP du 06 avril 2005, modifié le 25 octobre 2006).

■ Modèles et références

Boîte de 1 et de 3 seringues.

■ Conditionnement

ORTHOVISC est présenté en boîte de une et de trois seringues pré-remplies de 2 ml.

■ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement local de la douleur gonarthrosique à tous les stades radiologiques après échec des traitements conservateurs non-pharmacologiques et les traitements antalgiques et AINS ».

Historique du remboursement

Deuxième demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR.

La première demande d'inscription sur la LPPR avait conduit à un avis favorable de la CEPP du 26 mai 2004 avec une demande d'étude comme condition de renouvellement d'inscription. Cette demande a été précisée par un groupe d'experts mandaté par la Commission : démonstration de l'efficacité par un essai clinique réalisé selon une méthode rigoureuse, conforme aux exigences françaises et internationales actuelles (Avis de la CEPP du 06 avril 2005, modifié le 25 octobre 2006).

La première demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR a conduit à :

- un avis défavorable de la CNEDIMTS du 6 octobre 2009, en l'absence de l'étude de suivi demandée selon l'avis de la CEPP du 06 avril 2005, modifié le 25 octobre 2006 ;
- un avis de renouvellement d'inscription publié le 30 octobre 2010 au Journal Officiel. Ce renouvellement a été octroyé par le CEPS sous réserve de la réalisation de l'étude demandée. Dans son courrier du 11 février 2010, le CEPS précisait que le calendrier de cette étude devait prévoir un début au 1er juillet 2010 au plus tard.

Onze solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique sont inscrites sur la LPPR sous nom de marque. Une solution qualifiée de médicament est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables (HYALGAN).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par SGS Yarsley International Certification Services (0120), Grande-Bretagne.

■ Description

Solution visco-élastique de hyaluronate de sodium physiologique tamponnée, stérile et apyrogène. Le poids moléculaire est compris entre 1,0 et 2,9 millions de daltons et la concentration est de 15 mg/ml. Le hyaluronate de sodium est issu de la biofermentation de cellules bactériennes.

Au début de sa commercialisation, cet hyaluronate de sodium était d'origine animale, issu de l'extraction de crêtes de coq. En 2007, le mode de fabrication a changé au profit de la fermentation bactérienne.

■ Fonctions assurées

Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

■ Acte ou prestation associée

Acte inscrit à la CCAM, code NZLB001.

Service Rendu

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

Six études ainsi qu'une nouvelle analyse statistique de l'une de ces études sont fournies pour argumenter la demande de renouvellement d'inscription.

Ces six études ont déjà fait l'objet d'une évaluation par la Commission.

Rappel de l'avis de la Commission du 26 mai 2004 :

Les 3 premières études ont déjà été évaluées dans l'avis de la Commission du 26 mai 2004. Le demandeur a été informé, par courrier daté du 24 avril 2007, que la méthodologie de ces études ne pouvait répondre à la demande de la Commission pour les raisons suivantes :

- L'étude Brandt¹, publiée en 2001, est une étude clinique randomisée en double aveugle comparant ORTHOVISC versus un placebo, sur 27 semaines. Sur les 226 patients traités, seuls 135 (59,7%) ont été pris en compte (ayant complété le protocole sans violation majeure) et ont été analysés, la cause principale de sortie d'essai étant l'aggravation de la douleur.
- L'étude Hizmetli², non publiée, est une étude clinique réalisée auprès de 50 patients atteints d'arthrose de genou, traités par ORTHOVISC ou placebo, suivis pendant un an. Les données complètes à un an n'ont été recueillies que sur 40 patients (deux patients ayant refusé le traitement et huit patients ayant été perdus de vue), soit un taux de sortie d'étude de 20%.
- L'étude Tekeoglu³ est une étude clinique réalisée en ouvert dont l'objectif est l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'ORTHOVISC comparé à un corticoïde, chez 40 patients suivis pendant 15 semaines.

¹ Brandt KD et al. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC study group. Clin. Orthop. Relat. Res., 2001 ; 385 : 130-143

² Hizmetli S et al. The efficacy and safety of intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee : a prospective double-blind trial. 1999, non publié

³ Tekeoglu I et al. Effects on intra-articular injections of sodium hyaluronate (ORTHOVISC) and betamethasone on osteoarthritis of the knee. J. Rheumatol. Med Rehab, 1998 ; 9: 220-224

Rappel de l'avis de la Commission du 6 octobre 2009 :

Les trois autres études ont été analysées lors de la première demande de renouvellement d'inscription dans l'avis du 06 octobre 2009. La Commission avait conclu qu'aucune de ces études ne répondait à la demande de la Commission :

- L'étude Neustadt⁴ multicentrique, contrôlée et randomisée a évalué l'efficacité et la tolérance de 4 injections d'ORTHOVISC (128 patients) versus 3 injections d'ORTHOVISC suivies d'une arthrocentèse (119 patients) comparé à un groupe placebo ayant 4 arthrocentèses (123 patients). Trois cent soixante dix patients souffrant de gonarthrose débutante, modérée ou sévère (stade I,II, III selon la classification de Kellgren-Laurence) ont été inclus et suivis pendant 28 semaines. Le critère principal de l'étude était la proportion de patients ayant en fin de suivi une amélioration relative d'au moins 20% sur le score WOMAC de la douleur, soit une amélioration en valeur absolue supérieure à 50 mm sur une échelle visuelle analogique. Les auteurs concluent à une amélioration statistiquement significative en faveur du groupe « 4 injections d'ORTHOVISC », sur le critère principal à la semaine 8. Ce résultat repose sur une analyse réalisée sur un sous-groupe de patients, les patients en stade I selon la classification de Kellgren-Laurence ayant été exclus (soit 42 patients) et les 34 sorties d'essai n'ayant pas été prises en compte.
- L'étude Karatosun⁵ est une étude monocentrique, comparative, en double-aveugle et randomisée comparant ORTHOVISC (46 patients) à SYNVISIC (46 patients) pendant 12 mois. Le critère d'évaluation était le score HSS (hospital for special surgery). Sur les 92 patients inclus, 30 patients ont arrêté le traitement prématurément. L'analyse porte sur 30 patients ayant reçu ORTHOVISC et 32 patients ayant reçu SYNVISIC. Les 2 groupes de patients en per-protocole ne sont pas comparables à l'inclusion sur le score HSS total ni sur le critère de distance de marche. Le critère principal est un critère utilisé pour l'évaluation de l'efficacité des prothèses de genou ; ce n'est pas le critère attendu pour l'évaluation de l'efficacité d'un acide hyaluronique. La randomisation n'est pas expliquée. Le nombre de perdus de vue est élevé (30 patients perdus de vue à 12 mois sur 92 inclus).
- L'étude Jüni⁶, étude multicentrique, contrôlée et randomisée, a comparé SYNVISIC (222 patients) à ORTHOVISC (219 patients) et OSTENIL (219 patients) sur le sous-score de douleur de l'indice WOMAC comme critère principal et sur la tolérance. L'analyse montre qu'il n'y a pas de différence significative à 6 mois sur le critère principal entre SYNVISIC et les 2 autres acides hyaluroniques dont les résultats sont combinés. Des effets indésirables graves, dont une arthrite septique dans le groupe SYNVISIC et un choc anaphylactique dans le groupe ORTHOVISC, ont été rapportés chez 6,8% (15 sur 222) des patients ayant reçu SYNVISIC et chez 5,7% (25 sur 438) des patients ayant reçu les 2 autres acides hyaluroniques (NS). Le groupe SYNVISIC a rapporté plus d'effets indésirables locaux que les 2 autres groupes (9,5% versus 7,3%, NS), plus particulièrement des poussées inflammatoires.

⁴ Neustadt D. et al. Clinical effects of intraarticular injection of High molecular weight hyaluronan (ORTHOVISC) in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, multicenter trial. J Rheumatol; 2005 ; 32(10): 1928-36

⁵ Karatosun V et al. Comparison of two hyaluronan drugs in patients with advanced osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized, double-blind study with long term follow-up. Clin. Exp. Rheumatol., 2005, 23(2), 213-218

⁶ Jüni P. et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan and hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 2007 ; 56: 3610-3619

Nouvelles données :

Aucune nouvelle étude clinique n'est disponible. Les résultats d'une nouvelle analyse statistique de l'étude Jüni⁶ comparant seulement les groupes ORTHOVISC et SYNVISIC sont transmis.

L'étude princeps⁶ était une étude de supériorité comparant SYNVISIC (222 patients) à ORTHOVISC (219 patients) et OSTENIL (219 patients) sur le sous-score de douleur de l'indice WOMAC. Les résultats de ORTHOVISC et OSTENIL ont été combinés et l'analyse a conclu à l'absence de différence significative à 6 mois sur le critère principal entre SYNVISIC et les 2 autres acides hyaluroniques.

La nouvelle analyse statistique proposée est une analyse en non-infériorité comparant les groupes SYNVISIC (222 patients) et ORTHOVISC (219 patients) sur le sous-score de douleur de l'indice WOMAC à 6 mois. La borne de non-infériorité a été fixée à 1,35.

L'analyse statistique en per-protocole et en intention de traiter rapporte des résultats concluant à l'absence de différence significative sur le critère principal entre les 2 groupes traités.

Résultats de la nouvelle analyse statistique en non-infériorité (BNI = 1,35) sur le critère principal :

Analyse en population PP	ORTHOVISC (n=207)	SYNVISIC (n=211)	Différence [95% IC]
WOMAC A : variation J0-M6	-2,15 +/- 3,34	-1,94 +/- 3,64	-0,21 [-0,9 ; 0,49]
Analyse en population ITT	ORTHOVISC (n=219)	SYNVISIC (n=222)	Différence [95% IC]
WOMAC A : variation J0-M6	-2,15 +/- 3,34	-1,97 +/- 3,64	-0,18 [-0,87 ; 0,50]

Il s'agit d'une analyse de données non prévue au protocole. La borne de non-infériorité a été fixée *a posteriori*. Dans l'analyse en intention de traiter, les données manquantes sont traitées selon la méthode LOCF qui est peu adaptée à une douleur qui tend à s'aggraver.

Par ailleurs, l'étude a été réalisée avant 2007 lorsque l'acide hyaluronique présent dans ORTHOVISC était issu de l'extraction de crêtes de coq. L'acide hyaluronique constituant ORTHOVISC actuellement commercialisé est issu de la biofermentation bactérienne.

La nouvelle analyse statistique ne permet pas de répondre à la demande d'étude d'efficacité demandée pour le renouvellement, ce d'autant qu'elle ne se rapporte pas au produit faisant l'objet de la demande.

Aucune étude clinique visant à démontrer l'efficacité d'ORTHOVISC dans la gonarthrose symptomatique conforme à la demande de la Commission n'est apportée en vue du renouvellement d'inscription.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique et de compensation du handicap

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

- 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 Rheumatology⁷ propose la viscosupplémentation pour les patients qui ne répondent pas aux traitements non pharmacologiques ou aux antalgiques.

Selon le groupe EULAR (European League Against Rheumatism)⁸, la viscosupplémentation serait indiquée avant la chirurgie non conservatrice.

⁷ ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

Les recommandations Osteoarthritis Research International⁹ (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 d'AINS sont deux traitements symptomatiques de la gonarthrose. Selon les auteurs d'une méta-analyse réalisée en 2003 étudiant les acides hyaluroniques, l'efficacité des AINS et celle des acides hyaluroniques seraient comparables dans le traitement de la gonarthrose.

Dans ce sens, ils représentent des alternatives respectives 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.

Cinq méta-analyses concernant les acides hyaluroniques sont disponibles :

- Deux méta-analyses^{10, 11} concluent à une efficacité modérée des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose.
- Une troisième méta-analyse¹² (2006) 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.
- La méta-analyse¹³ de 2007 conclut à l'absence de supériorité de SYNVISCO, en termes d'efficacité, par rapport aux acides hyaluroniques standards et à un risque plus élevé d'effets indésirables associés à SYNVISCO.
- La méta-analyse¹⁴ de 2011 évalue la persistance de l'effet, à long terme, d'injection d'acide hyaluronique intra-articulaire dans le traitement de la gonarthrose. Les résultats rapportent une amélioration clinique faible en faveur des acides hyaluroniques, dès la 4^{ème} semaine, avec un pic à 8 semaines, puis une tendance à la diminution de l'effet, avec un effet résiduel détectable à 24 semaines.

ORTHOVISCO fait partie des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire.

La place de la viscosupplémentation dans la stratégie thérapeutique n'est pas complètement définie. Elle correspond le plus souvent 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

⁹ Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62 :1145-1155

⁹ Zhang W et al. 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

¹⁰ Lo et al. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA 2003 ;290 (23) :3115-21

¹¹ Wang et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am. 2004 ;86-A(3) :538-45

¹² Bellamy et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 April 19 (2) :CD005321

¹³ Reichenbach et al. Hyaluronic acid versus Hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee : a systematic review and meta-analysis. Arthritis and Rheum 2007 ; 57 (8) : 1410-18

¹⁴ Bannuru RR et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(6):611-9.

un patient pour lequel la chirurgie et/ou le traitement médicamenteux n'est pas envisageable, la viscosupplémentation peut constituer une alternative.

Par son avis du 6 avril 2005, modifié le 25 octobre 2006, la Commission a estimé que les acides hyaluroniques étaient différents notamment en termes de modalités d'extraction, de propriétés physico-chimiques et de poids moléculaires. De ce fait, elle a considéré qu'il était légitime de demander des études spécifiques d'efficacité clinique pour chacun des produits proposés.

En l'absence d'étude démontrant son efficacité telle que demandée pour le renouvellement d'inscription, la Commission estime que les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt d'ORTHOVISC dans le traitement de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

2. Intérêt de santé publique rendu

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 (2 femmes pour un homme).

Selon les données de l'enquête française Santé et Protection Sociale 2006¹⁵, 9,6 % des hommes et 17,3 % des femmes déclarent avoir de l'arthrose. A partir de l'estimation INED de la population française de plus de 15 ans au 1^{er} janvier 2008, la population de patients atteints d'arthrose peut être estimée à environ 6,9 millions d'individus.

Une enquête épidémiologique française sur l'arthrose (congrès français de rhumatologie – novembre 2001) a été réalisée en 2000 auprès de 5 000 médecins (90% de généralistes et 10% de rhumatologues). Au total, 10 412 patients atteints d'arthrose ont été inclus, dont 84,5% avaient un diagnostic clinique et radiologique d'arthrose. Dans 31,5% des cas, le genou était touché.

En reprenant l'estimation de 6,9 millions pour la population de patients atteints d'arthrose, on peut estimer le nombre actuel de sujets atteints de gonarthrose en France à 1,8 millions de sujets.

D'après les données 2000 de l'Organisation Mondiale pour la Santé, la prévalence de la gonarthrose dans la population générale de plus de 15 ans est de 2,1% chez les hommes et 4,93% chez les femmes. Cette source permet d'estimer le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France en 2008 à 1,8 millions.

Une enquête épidémiologique pilote¹⁶ 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, le nombre de sujets âgés de 40 à 75 ans atteints de gonarthrose symptomatique peut être estimé à 1,9 millions en 2008.

¹⁵ IRDES, Enquête Santé Protection Sociale 2006

¹⁶ Roux C 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

D'autre part, selon l'enquête Santé et Protection Sociale 2006, 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 2,3 millions de personnes.

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,8 et 2,3 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France.

2.3 Impact

L'acide hyaluronique ORTHOVISC répond à un besoin déjà couvert.

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Produits de Santé estime que le Service Rendu de ORTHOVISC est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.