

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

06 décembre 2006

CONCLUSIONS	
Nom :	GO-ON , solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	ROTTAPHARM Limited (Irlande)
Demandeur :	ROTTAPHARM SARL (France)
Données disponibles :	Deux études sont fournies dans le dossier. Une seule concerne l'indication de la gonarthrose. Cette étude prospective et non comparative concerne 40 patients atteints de gonarthrose modérée à sévère (stade II à IV de la classification radiographique d'Ahlback) traités avec GO-ON et suivis pendant 12 mois. Plusieurs critères d'évaluation algo-fonctionnels non hiérarchisés sont pris en compte. La qualité méthodologique de cette étude est faible. Des données de similarité entre GO-ON et deux autres solutions d'acide hyaluronique inscrites sur la LPP sont fournies par le demandeur.
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 attendu 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. Ces indications correspondent à celles retenues sur la LPP pour les acides hyaluroniques déjà inscrits.
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles actuellement retenues sur la LPP : - Prise en charge 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 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 aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose inscrits sur la LPP
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	2,5 ans (prise en charge jusqu'en 2009, selon la date de fin de prise en charge de la majorité des acides hyaluroniques)
Conditions du renouvellement :	La CEPP attend pour GO-ON, comme pour chaque solution d'acide hyaluronique, la démonstration de son efficacité dans la gonarthrose symptomatique par au moins un essai clinique réalisé selon une méthodologie rigoureuse, conforme aux exigences françaises et internationales actuelles. Cet essai devra avoir été réalisé en double insu, randomisé versus placebo ou versus un acide hyaluronique de référence ayant fait la preuve de son efficacité contre placebo, avec un critère principal bien précisé (servant de base au calcul du nombre de patients), évaluant l'amélioration de la douleur ou de la fonction, sur une période de suivi significative (minimum 6 mois), et sur un échantillon mathématiquement suffisant de patients. Les exigences pour cet essai sont décrites en annexe. Les résultats de chacun de ces essais doivent être portés à la connaissance de la commission, même en cas d'interruption de l'étude ou de résultats négatifs.
Population cible :	60 000 à 170 000 sujets

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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 de 1 seringue
- Boîte de 3 seringues

■ **Conditionnement**

GO-ON est présenté en seringue en verre pré-remplie de 2,5 ml munie d'un adaptateur Luer.

■ **Applications**

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

- « Traitement symptomatique de la gonarthrose »

Historique du remboursement

- Première demande d'inscription sur la LPP.

- Actuellement, onze solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique sont inscrites sur la LPP sous nom de marque et une solution qualifiée de médicament est inscrite sur la liste des spécialités remboursables (HYALGAN).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ **Marquage CE**

Classe III, notification le 31/05/2005 par TÜV Product Service GmbH (0123), Allemagne.

■ **Description**

Solution stérile, apyrogène d'acide hyaluronique à 10 mg/ml en solution tampon physiologique et de poids moléculaire de 1,4 millions de daltons environ.

L'acide hyaluronique est issu de fermentation bactérienne (*Streptococcus equi*) utilisant un milieu ne contenant aucun dérivé d'origine animale.

■ **Fonctions assurées**

Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

■ **Acte ou prestation associée**

GO-ON est injecté par voie intra-articulaire à l'aide d'une aiguille de taille appropriée à raison d'une injection par semaine pendant 3 à 5 semaines.

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

Deux études cliniques spécifiques du produit GO-ON sont fournies. Une seule concerne l'indication revendiquée, i.e. la gonarthrose. La deuxième concerne les petites articulations et notamment les articulations méta-carpiennes ; elle n'a pas été retenue pour l'évaluation.

L'étude fournie dans l'indication de gonarthrose, étude de Waikakul, est de faible qualité méthodologique. En effet, elle inclut peu de sujets (40), présente des biais, notamment en ce qui concerne le recueil des critères de jugement (effectué par le médecin qui a fait l'injection intra-articulaire), et son analyse statistique n'est pas exploitable. Cette étude est présentée en annexe.

Deux méta-analyses^{1,2} concluent à une efficacité modérée des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose. Une troisième méta-analyse³ (2006) conclut à l'efficacité de la viscosupplémentation dans le traitement de la gonarthrose (effets bénéfiques sur la douleur, la fonction et l'évaluation globale du patient) tout en précisant que l'ampleur de l'effet varie, entre autre, en fonction des produits et du protocole des études ; les auteurs concluent qu'il faut rester prudent avant de conclure quant à la valeur relative des différents produits de cette classe. Les dossiers des différents produits sont très inégaux en terme de données cliniques disponibles.

Des données de similarité entre GO-ON et deux autres solutions d'acide hyaluronique inscrites sur la LPP sont fournies.

Sur la base des données de nature physico-chimique, la Commission reconnaît la similarité de GO-ON par rapport à deux autres solutions d'acide hyaluronique inscrites sur la LPP.

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 Rheumatology⁴ 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)⁵, la viscosupplémentation serait indiquée avant la chirurgie non conservatrice.

Comparaison avec les corticoïdes en injection intra-articulaire :

Les circonstances de prescription des corticoïdes injectables sont différentes de celles d'un acide hyaluronique.

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

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

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

⁴ ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

⁵ EULAR. Ann Rheum Dis 2003;62 :1145-55

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 étudiant les acides hyaluroniques, l'efficacité des AINS et des acides hyaluroniques serait comparable 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.

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

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.

Au vu des données fournies, la Commission estime que GO-ON a un intérêt thérapeutique dans le traitement de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS.

2. Intérêt de santé publique attendu

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 « Santé et protection sociale » du CREDES (rapport du Haut Comité de Santé Publique), la population d'arthrosiques serait de l'ordre de 4 à 5 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 arthrosiques ont été inclus, dont 84,5% avaient un diagnostic clinique et radiologique d'arthrose. Dans 31,5% des cas, le genou était touché, soit 1,3 à 1,6 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 2000 à 1,7 millions.

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,3 et 1,7 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France.

2.3 Impact

L'acide hyaluronique GO-ON 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 d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu de GO-ON 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 des autres solutions d'acide hyaluronique déjà inscrites.

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales
Sans objet.

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Celles actuellement retenues sur la LPP :

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

■ Conditionnement
Sans objet.

Amélioration du Service Attendu

En l'absence d'étude comparative, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de GO-ON par rapport aux autres solutions d'acide hyaluronique utilisées dans la gonarthrose déjà inscrites.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Suivant l'avis de la CEPP du 25 octobre 2006 (annulant et remplaçant celui du 06 avril 2005), la CEPP conditionne le renouvellement d'inscription de GO-ON, comme celui de chaque solution d'acide hyaluronique, à la démonstration de son efficacité dans la gonarthrose symptomatique par au moins un essai clinique réalisé selon une méthodologie rigoureuse, conforme aux exigences françaises et internationales actuelles.

Cet essai devra avoir été réalisé en double insu, randomisé versus placebo ou versus un acide hyaluronique de référence ayant fait la preuve de son efficacité contre placebo, avec un critère principal bien précisé (servant de base au calcul du nombre de patients), évaluant l'amélioration de la douleur ou de la fonction, sur une période de suivi significative (minimum 6 mois), et sur un échantillon mathématiquement suffisant de patients. Les exigences pour cet essai sont décrites en annexe.

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

Durée d'inscription proposée : 2,5 ans (prise en charge jusqu'en 2009, selon la date de fin de prise en charge de la majorité des acides hyaluroniques)

Population cible

La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique, telle que définie par le champ d'application est difficile à estimer.

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, les femmes plus fréquemment que les hommes (2 femmes pour un homme). Sa prévalence en France est très mal connue et repose souvent sur des données anciennes et approximatives.

Selon les données de l'enquête « Santé et protection sociale » du CREDES (rapport du Haut Comité de Santé Publique), la population d'arthrosiques serait de l'ordre de 4 à 5 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 arthrosiques ont été inclus, dont 84,5% avaient un diagnostic clinique et radiologique d'arthrose. Dans 31,5% des cas, le genou était touché, soit 1,3 à 1,6 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 2000 à 1,7 millions.

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,3 et 1,7 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France.

La population cible des acides hyaluroniques est la population atteinte de gonarthrose, après échec des antalgiques, et 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 entre 65 000 et 170 000 sujets.

A titre indicatif, selon les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), le traitement chirurgical de la gonarthrose a représenté 63144 actes en 2004.

Le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France est estimé entre 1,3 et 1,7 millions. La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique utilisées dans le traitement de la gonarthrose serait de l'ordre de 60 000 à 170 000 sujets.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Waikakul S., Aresanasuwan T., Soparat K. Use of Hyaluronate Sodium (GO ON) in Knee Arthrosis. 2004. Etude non publiée							
Type de l'étude	Etude ouverte, prospective, non comparative							
Objectif de l'étude	Déterminer les effets cliniques et la sécurité de l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique							
Critères d'inclusion	- gonarthrose primaire avérée cliniquement et radiologiquement depuis plus d'un an, selon les critères de l'American College of Rheumatology - gonarthrose modérée de stade II à IV de la classification radiographique d'Ahlback - patients ayant dû recourir aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de manière continue depuis plus de 3 mois et présentant une intolérance aux AINS							
Produit étudié	Acide hyaluronique pour injection intra-articulaire GO-ON Injection intra-articulaire 1 fois / semaine pendant 5 semaines (protocole différent de celui retenu par la LPP)							
Critères d'évaluation	2 critères de jugement non hiérarchisés : - Efficacité sur la douleur évaluée par le patient sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) de 0 à 100 : douleur au repos, la nuit et pendant des activités fonctionnelles (marche, escaliers, debout) - Efficacité sur la fonction du genou (Score de Goldberg de 0 à 95 - 95 correspond au genou non arthrosique)							
Nombre de sujets analysés	39 patients analysés							
Durée du suivi	12 mois 1 patient sorti d'étude après 2 ^e injection							
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques		n = 39					
	Age moyen		64,24 ± 3,0 ans (55 à 86 ans)					
	Sexe							
			- homme		6			
			- femme		33			
	Taille moyenne		154,05 ± 7,92 cm					
	Poids moyen		63,57 ± 10,82 kg					
	Indice de Masse Corporelle		26,74 ± 3,95					
	Genou traité avec GO-ON		- gauche		18 patients			
		- droit		21 patients				
Stade radiologique			- Ahlback II		5 patients			
			- Ahlback III		16 patients			
			- Ahlback IV		18 patients			
	Résultats inhérents au critère de jugement principal	Type d'évaluation	Avant étude	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois	Valeur de p*
		Douleur à la marche, EVA	39,23	14,74	17,81	15,67	29,43	<0,001
		Douleur en montant et descendant les escaliers, EVA	49,49	21,51	23,81	24,43	42,49	<0,001
Douleur nocturne, EVA		23,39	13,06	14,94	12,04	14,39	0,113	
Douleur en s'asseyant, EVA		16,31	8,74	11,28	7,42	10,01	0,057	
Douleur debout, EVA		31,90	13,80	15,29	13,13	21/90	0,002	
Moyenne du score fonctionnel du genou de Goldberg		66,5 ± 5,5	80,7 ± 3,8	80,0 ± 3,0	74,5 ± 4,0	69,1 ± 4,8	<0,001	
*Valeur du p donnée mais inexploitable, car aucune précision sur les éléments comparés								
Effets secondaires	1 patient sorti d'étude après 2 ^e injection (œdème des pieds traité puis résorbé après 2 semaines)							