



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juin 2007

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans (JO du 25 juillet 2001)

STRUCTUM 500 mg, gélule
B/60 (CIP : 354 643-2)

Laboratoires Pierre Fabre Médicament

Chondroïtine sulfate sodique

Date de l'A.M.M. : 4 janvier 2000

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chondroïtine sulfate sodique

1.2. Indication

Traitement d'appoint des douleurs arthrosiques.

1.3. Posologie

Voie orale.

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans)

Les gélules sont à avaler telles quelles avec un grand verre d'eau.

1 gélule à 500 mg, 2 fois par jour, soit 1 g par jour.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 7 mars 2001

Le service médical rendu par cette spécialité est faible.

Avis de la Commission du 18 juin 2003

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

Quatre études cliniques ont été publiées : 3 études dans la gonarthrose et 1 étude dans la coxarthrose avec un suivi de 3 mois à 6 mois. Le critère principal était l'indice algofonctionnel de Lequesne. Le sulfate de chondroïtine (1200 mg/j) a montré une meilleure efficacité que le placebo et le diclofénac dans une étude. La méthodologie de ces études est critiquable.

Une méta-analyse des études cliniques menées versus placebo (chondroïtine : 9 études et glucosamine : 6 études) dans le traitement de l'arthrose a été publiée (Mc Alindon T.E. et al., JAMA, 2000, 1469-1475). Elle a conclu à une efficacité modérée à importante sur les symptômes de l'arthrose mais qu'en raison des nombreuses faiblesses méthodologiques, de nouvelles études bien conduites sont considérées comme indispensables pour confirmer ce niveau d'efficacité. Aucune donnée concernant l'effet « chondromodulateur » de la chondroïtine n'est disponible dans ces études. Une nouvelle étude multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle a été mise en place par le « National Institute of Health » (NIH), les résultats devraient être publiés en 2004.

Les effets antalgiques sont obtenus après un délai de 4 à 8 semaines.

La chondroïtine est bien tolérée.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2007)

Ce principe actif n'est pas répertorié dans l'ATC ; il peut être rattaché à :

M	:	Muscle et squelette
09	:	Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques
A	:	Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques
X	:	Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques
02	:	Chondroïtine sulfate sodique

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

Il s'agit des autres anti-inflammatoires symptomatiques d'action lente (AASAL) :

- chondroïtine sulfate - CHONDROSULF 400 mg gélule et granulé pour solution buvable en sachet
- diacerhéine – ART 50 mg et ZONDAR 50 mg, gélule
- insaponifiables d'avocat et de soja – PIASCLEDINE 300 mg, gélule
- oxacéprol – JONCTUM 200 mg gélule, cette spécialité a été radiée depuis le 01/02/2002

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres traitements symptomatiques de l'arthrose : paracétamol et AINS.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS (18 juin 2003)

4.1. Efficacité

A l'appui de sa demande de renouvellement d'inscription sur la liste sécurité sociale pour la spécialité STRUCTUM, le laboratoire a fourni :

- les résultats d'une nouvelle étude clinique (MAZIERES 2005),
- des études in vitro qui ne peuvent être prises en compte par la commission de la transparence dans son analyse.

MAZIERES 2005

Cette étude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance de STRUCTUM chez 307 patients âgés de 50 à 80 ans et atteints d'arthrose fémoro-tibiale évoluant depuis plus de 6 mois, avec un score douloureux à l'EVA ≥ 40 mm, de stade II ou III de la classification de Kellgren et Lawrence établie sur un cliché de face en charge datant de moins de 6 mois, avec un indice de Lequesne¹ compris entre 6 et 12.

Les patients ont reçu 1 g de STRUCTUM par jour (n=154) ou un placebo (n= 155) pendant 6 mois.

A l'issue de cette période de traitement en double-aveugle, tous les patients ont été suivis sous placebo en simple aveugle pendant 8 semaines afin d'évaluer l'effet rémanent de STRUCTUM.

Le critère principal était composite et prenait en compte la douleur en activité mesurée sur l'EVA et l'indice algo-fonctionnel de Lequesne.

Les critères secondaires comprenaient :

- la réponse au traitement selon les critères OMERACT-OARSI²,
- l'évolution de la douleur au repos,
- l'évaluation globale de l'amélioration clinique par le patient et selon le jugement de l'investigateur,
- la consommation d'antalgiques et d'AINS de secours, et
- l'amélioration symptomatique des autres localisations arthrosiques éventuelles.

La qualité de vie était évaluée par la SF-12.

L'effet rémanent était jugé par l'évolution de la douleur en activité et au repos, de l'indice de Lequesne et du jugement de l'amélioration globale par le patient et par l'investigateur entre la visite d'arrêt du traitement et la visite de suivi 8 semaines plus tard.

1 L'indice algo-fonctionnel 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 de la gêne ressentie par le patient. Il est coté de 0 à 24.

2 le critère OMERACT- OARSI est un critère composite qui prend en compte la douleur, la fonction et l'évaluation globale par le patient.

Une réponse importante (= amélioration importante) est définie par une amélioration de la douleur supérieure ou égale à 50% et un changement absolu – 20 mm ou une amélioration de la fonction 50%.

Une réponse modérée est définie par 2 des 3 critères suivants :

- amélioration de la douleur 20% et un changement absolu – 10 mm
- amélioration de la fonction 50%
- amélioration jugée par le patient 20%

Arrêts de traitement :

Sur les 309 patients randomisés, 51 soit 16,5% ont arrêté le traitement dont 21 pour effets indésirables, 10 pour aggravation, 17 pour résultats insuffisants.

Résultats :

➤ Critère principal

Douleur en activité (mm)

	STRUCTUM (n =153)	Placebo (n = 154)
inclusion	62.06 ±13.32	61.19 ±12.93
Semaine 24	35.84 ±23.93	41.25 ±23.39

Indice de Lequesne

STRUCTUM (n =153)	Placebo (n = 154)
9.53 ±2.05	9.37 ±1.84
7.20 ±3.66	7.70 ±3.33

Après 6 mois de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre STRUCTUM et le placebo sur le critère principal composite.

Cependant, une différence statistiquement significative ($p < 0.03$) a été observée sur la douleur en activité à 24 semaines, mais cette différence a été minime : 6.3 mm et se situe en deçà du seuil cliniquement pertinent (défini a priori comme une différence de 10 mm sur l'EVA douleur). Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur l'indice algo-fonctionnel de Lequesne.

➤ Critères secondaires

Les résultats sur les critères secondaires sont décrits à titre informatif, ils sont purement exploratoires.

OMERACT- OARSI

Le pourcentage de patients répondeurs définis selon les critères OMERACT-OARSI a été plus important dans le groupe STRUCTUM 104/153 (68%) que dans le groupe placebo 86/154 (55,8%), $p = 0,03$.

La proportion de patients ayant une réponse importante a été de 47,7% dans le groupe STRUCTUM versus 38,3% dans le groupe placebo (p non fourni).

La proportion de patients ayant une réponse modérée a été de 20,3% sous STRUCTUM versus 17,5% sous placebo (p non fourni).

Douleur au repos

Aucune différence statistiquement significative n'a été observé entre les deux groupes concernant l'évolution de la douleur au repos : diminution de -18.8 ± 23.8 sous STRUCTUM vs -16.6 ± 24.2 sous placebo.

Evaluation globale du traitement par le patient

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur ce critère

Evaluation globale du traitement par l'investigateur

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence en faveur de STRUCTUM sur ce critère : 41,2% des patients du groupe STRUCTUM ont été considérés par l'investigateur comme améliorés ou très améliorés à la semaine 24 par rapport à la semaine 12 vs 35,7% des patients du groupe placebo.

Consommation d'AINS et d'antalgiques (paracétamol)

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes concernant la consommation d'AINS et de paracétamol pendant l'étude.

Amélioration symptomatique des autres localisations arthrosiques éventuelles.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur ce critère.

Qualité de vie

L'analyse de l'évolution de la qualité de vie mesurée par la VIF-12 a montré une amélioration statistiquement plus importante de la composante physique entre l'inclusion et la fin du traitement dans le groupe STRUCTUM par rapport au placebo ($36,4 \pm 8,0$ à $42,25 \pm 9,3$ sous STRUCTUM vs $35,6 \pm 7,8$ à $39,57 \pm 10,0$ sous placebo, $p=0,02$).

➤ Effet rémanent

Concernant l'effet rémanent propre de STRUCTUM, il est difficile de l'évaluer, en raison de l'existence d'un effet rémanent sous placebo. En effet :

- entre la 24^{ème} et la 32^{ème} semaine, la diminution du score de douleur en activité a été de -1.9 ± 20.9 dans le groupe STRUCTUM versus -0.4 ± 18.7 dans le groupe placebo.
- la diminution du score de Lequesne a quant à lui été de -0.4 ± 2.3 dans le groupe STRUCTUM versus -0.2 ± 2.6 dans le groupe placebo entre la 24^{ème} et la 32^{ème} semaine.
- A la semaine 32, en comparaison avec la semaine 24, 47.7% des patients sous STRUCTUM vs 33% des patients sous placebo ont considéré leur état comme amélioré ou très amélioré.

4.2. Tolérance

Les données issues des études cliniques et des PSUR ne remettent pas en cause le profil de tolérance de cette spécialité qui reste satisfaisant.

Un effet indésirable mis en évidence par l'enquête de pharmacovigilance réalisée sur la période allant de la commercialisation (2001) jusqu'à avril 2006, il s'agit de l'œdème de Quincke.

4.3. Conclusion

L'efficacité de STRUCTUM dans le traitement de l'arthrose a été évalué versus placebo dans une nouvelle étude : MAZIERES 2005. Aucune différence significative n'a été mise en évidence par rapport au placebo sur le critère principal composite prenant en compte l'indice algo-fonctionnel de Lequesne et la douleur.

Cependant, une différence statistiquement significative ($p<0.03$) a été observée sur la douleur à 24 semaines, mais cette différence a été minime : 6.3 mm. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur l'indice algo-fonctionnel de Lequesne.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS dorema (cumul annuel février 2007), la classe des anti-arthrosiques d'action lente a fait l'objet de 5 362 000 prescriptions.

La spécialité STRUCTUM 500 mg gélule a fait l'objet de 770 000 prescriptions. La posologie journalière moyenne a été conforme à l'AMM : 2 gélules/j et la durée moyenne de prescription a été de 74.8 jours. STRUCTUM a été co-prescrit à 46% avec du paracétamol et à 16% avec des AINS.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

L'arthrose se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie.

STRUCTUM® est un médicament d'appoint.

Au vu des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de STRUCTUM est faible.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est faible.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'arthrose, il convient de débiter par le paracétamol. En cas d'échec, les AINS sont prescrits, en commençant par des doses faibles.

Ils doivent être réservés aux poussées douloureuses et ne pas être prescrits au long cours.

STRUCTUM est un médicament d'appoint.

L'association au paracétamol ou aux AINS est le plus souvent nécessaire au début du traitement (4 à 8 semaines).

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

La Commission de la transparence réexaminera cette spécialité au vu des résultats de la réévaluation de son rapport bénéfice/risque par la Commission d'AMM.

6.3.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

6.3.2 Taux de remboursement : 35%