

AVIS DE LA COMMISSION

22 décembre 2004

**HYALGAN 20 mg/2 ml, solution injectable par voie intra-articulaire en seringue
pré-remplie**
B/1

Laboratoires EXPANSCIENCE

hyaluronate de sodium

Liste I

Date de l'AMM : 8 octobre 1992 – Rectificatifs : 7 mai 2003

Motif de la demande :
inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

hyaluronate de sodium

1.2. Originalité

Il s'agit du seul hyaluronate de sodium indiqué dans la gonarthrose avec épanchement ayant le statut de médicament.

1.3. Indication

Traitement symptomatique de la gonarthrose douloureuse avec épanchement.

1.4. Posologie

Voie intra-articulaire réservée à l'adulte

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 2004

M : Muscle et squelette
09AX : Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques
01 : acide hyaluronique

2.2. Médicaments de comparaison

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

2.3 Autres médicaments à même visée thérapeutique

les AINS, les antalgiques, les corticoïdes injectables ayant l'indication « injections intra-articulaires : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée ».

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Quatre études avaient pour objectif de démontrer l'efficacité et la tolérance de HYALGAN.

3.1. Efficacité

3.1.1 Etude 1 (Carrabba-1995)

Etude monocentrique prospective, comparative, en double aveugle, ayant inclus 100 malades gonarthrosiques avec épanchement. L'objectif de l'étude a été de démontrer l'efficacité et la tolérance de HYALGAN. Les patients ont été répartis en 3 groupes:

- HYALGAN 1 ou 3 ou 5 injections intra-articulaires successives séparées d'une semaine (1 injection de 20 mg par semaine)
- arthrocentèse seule
- placebo

Critère principal de jugement :

Douleur au mouvement sur l'échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 mm (pas de douleur) à 100 mm (douleur maximale) à J35 et J60.

Critères secondaires : douleur au repos, index de Lequesne, flexion maximale du genou, présence d'un épanchement.

Critère de non-inclusion : patients avec arthrose généralisée

Résultats :

L'âge moyen des patients a été selon les groupes de 57 à 61 ans.

Moins de 20% des patients ont pris des analgésiques au cours de l'étude.

Douleur au mouvement mesurée sur l'EVA (en mm) à J0, J35 et J60:

	Placebo N= 20	Arthrocentèse N=20	HYALGAN 1 injection N=20	HYALGAN 3 injections N=20	HYALGAN 5 injections N=20
Douleur au mouvement à J0	64,4 ± 8,8	64,5 ± 10,9	61,7 ± 12,9	64,1 ± 12,6	63,3 ± 12,3
Douleur au mouvement à J35	56,4 ± 13,5	59,7 ± 14,9	51,8 ± 19,1	46,0 ± 16,5	41,8 ± 14,4
Douleur au mouvement à J60	59,8 ± 14,5	63,2 ± 13,7	53,4 ± 20,4	47,8 ± 17,7	42,1 ± 12,5
Différence J0 – J60	-4,6	-1,3	-8,3	-16,3	-21,2

A J35, le soulagement de la douleur au mouvement a été plus important dans les groupes HYALGAN 3 et 5 injections que dans les groupes placebo et arthrocentèse. Ce soulagement s'est maintenu à J60.

A J60, le soulagement de la douleur au repos, l'amélioration de la capacité fonctionnelle et la flexion maximale du genou ont été plus importants dans les groupes HYALGAN 3 et 5 injections que dans les groupes placebo et arthrocentèse.

Le gain de 5 mm sur l'EVA entre HYALGAN 3 injections et 5 injections est à mettre au regard de la contrainte et des risques potentiels liés aux injections supplémentaires.

Le soulagement de la douleur n'a pas été différent entre le groupe arthrocentèse et placebo.

L'évaluation globale de l'investigateur à 6 mois a montré que la durée de l'effet thérapeutique était dose-dépendant.

3.1.2 Etude 2 (Altman-1998)

Etude multicentrique prospective ayant comparé pendant 26 semaines l'efficacité et la tolérance de l'acide hyaluronique (HYALGAN) à celles du naproxène per os chez 495 malades atteints de gonarthrose.

Les patients ont été répartis en 3 groupes :

- HYALGAN 5 injections intra-articulaires successives de 20 mg distantes d'une semaine chacune et ponction articulaire
- naproxène 500 mg x 2 par jour pendant 26 semaines + 1 injection de lidocaïne hebdomadaire pendant 5 semaines
- placebo : 1 injection de lidocaïne hebdomadaire pendant 5 semaines

Critère principal de jugement :

Evaluation de l'évolution (sur 26 semaines) de la douleur provoquée par une marche de 50 pas, mesurée sur une échelle visuelle analogique (EVA).

Critères secondaires : évaluation par l'investigateur et le malade de la douleur à la marche, index WOMAC.

Résultats :

Parmi les 495 patients inclus, 162 ont arrêté le traitement notamment:

- 22 arrêts pour effets indésirables gastro-intestinaux (dans le groupe Naproxène essentiellement),
- 7 pour des réactions au niveau du site d'injection (dans le groupe Hyalgan essentiellement),
- 44 pour manque d'efficacité (dont 17 dans le groupe HYALGAN).

L'âge moyen des patients a été de 62 à 65 ans selon les groupes.

L'analyse des 333 patients ayant terminé l'étude n'a pas montré de différence à 26 semaines entre le groupe HYALGAN et le groupe naproxène pour l'évaluation de la douleur à la marche de 50 pas (17,78 mm $\pm$ 21,48 versus 20,59 $\pm$ 25,03).

Les évaluations de la douleur à la marche (sur EVA) par l'investigateur et le malade ont montré que 25,7 % et 21,9 % des patients traités par HYALGAN n'avaient pas de douleur contre 15% et 11,5 % dans le groupe naproxène, sans différence significative (p=0,063).

Il y a eu davantage de malades avec une douleur au site d'injection dans le groupe HYALGAN (23 %) que dans les groupes naproxène (9%) et placebo (13 %).

Il y a eu davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux dans le groupe naproxène (41%) que dans le groupe HYALGAN (29%).

Il est à noter que les sorties d'essais ont été nombreuses et les écarts types sont importants.

3.1.3 Etude 3 (Jones 1995)

Etude prospective ayant comparé, pendant une période de 29 semaines, l'efficacité et la tolérance de l'acide hyaluronique (HYALGAN) à celles de l'hexacétonide de triamcinolone (20 mg/ml) chez 63 malades avec une gonarthrose bilatérale.

Les patients ont été répartis en 2 groupes:

- HYALGAN 5 injections intra-articulaires successives de 20 mg séparées chacune d'une semaine
- hexacétonide de triamcinolone (20 mg) une injection intra-articulaire suivie de 4 injections intra-articulaires de placebo.

Le genou controlatéral a reçu 5 injections intra-articulaires de placebo.

Critère principal de jugement :

Evaluation de la douleur (sur EVA) occasionnée par une activité définie par le malade.

Critères secondaires : douleur au repos et douleur nocturne, volume de liquide articulaire recueilli

Résultats per protocole :

L'âge moyen des patients était de 70,6 ans.

Douleur au mouvement mesurée sur EVA (mm)

	HYALGAN	hexacétonide de triamcinolone	p
A J0	(N=32) 77,2 ± 3,3	(N=31) 75,8 ± 3,0	NS
A 4 semaines	(N=29) 56,5 ± 6,3	(N=27) 56,7 ± 6,1	NS
A 29 semaines	(N=12) 44,3 ± 7,2	(N=8) 54,3 ± 8,5	S

Il n'y a pas eu de différence significative d'efficacité entre les 2 groupes pendant les 4 premières semaines.

A 29 semaines, le nombre de sorties d'essai a été élevé : 63% dans le groupe Hyalgan versus 74% dans le groupe hexacétonide de triamcinolone.

Dans l'analyse per protocole à 29 semaines, HYALGAN a été plus efficace que l'hexacétonide de triamcinolone sur la douleur pour une activité définie par le malade.

Cependant, l'analyse sur la population ITT n'a pas montré de différence significative.

Entre la 4^{ème} et la 29^{ème} semaine, HYALGAN a été plus efficace que l'hexacétonide de triamcinolone sur la douleur nocturne et la douleur provoquée par une activité physique, mais uniquement dans l'analyse per protocole.

3.1.4 Etude 4 (Formiguera- 1995)

Etude prospective sur 90 jours en double aveugle contre placebo, chez 36 patients ayant montré que la différence en faveur de HYALGAN contre placebo sur le soulagement de la douleur sur l'EVA ne devenait significative qu'à partir du 90^{ème} jour.

3.2. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent dans les études présentées a été un effet local lié au mode d'administration : réaction au site d'injection (douleur, inflammation, gonflement).

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes (acide hyaluronique, hexacétonide de triamcinolone et arthrocentèse) pour la survenue les autres effets indésirables : rash, ecchymose, prurit, céphalée.

Il y a eu davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux dans le groupe naproxène (41%) que dans le groupe HYALGAN (29%).

3.3. Conclusion

Le soulagement de la douleur au mouvement a été plus important dans les groupes HYALGAN 3 et 5 injections que dans les groupes placebo et arthrocentèse.

Il existe un gain d'efficacité de HYALGAN 5 injections par rapport à HYALGAN 3 injections mais il est à mettre au regard de la contrainte et des risques potentiels liés aux injections supplémentaires.

Il n'y pas eu de différence entre le groupe HYALGAN et le groupe naproxène pour l'évaluation de la douleur à la marche de 50 pas.

Il n'y a pas eu de différence d'efficacité sur la douleur pour une activité définie par le malade entre HYALGAN et l'hexacétonide de triamcinolone à 4 semaines. Les résultats à 29 semaines, favorables à HYALGAN dans l'analyse per protocole, sont cependant difficilement interprétables en raison d'un nombre de sortie d'essai élevé dans l'étude.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 important .

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

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention après échec des antalgiques et des AINS en cures courtes.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

Compte tenu du caractère de gravité de la gonarthrose, de sa fréquence croissante (en particulier due au vieillissement de la population), le traitement de la gonarthrose par HYALGAN présente un intérêt en termes de santé publique.

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

- Traitements non médicamenteux : réduction d'un excès de poids, rééducation fonctionnelle, utilisation de cannes...
- Traitements médicamenteux :
 - traitements symptomatiques (antalgiques, AINS ou opioïdes faibles), et traitements symptomatiques d'action lente
 - traitements locaux :

Les corticoïdes injectables sont prescrits lors des poussées inflammatoires d'arthroses. Les acides hyaluroniques sont plus particulièrement utilisés dans les gonarthroses douloureuses, en cas d'échec ou de contre-indication aux traitements donnés par voie orale. HYALGAN est un traitement de deuxième intention.

Il n'y a aucune démonstration de l'utilité de réaliser plusieurs cures de HYALGAN par an.

Ces traitements locaux sont particulièrement utiles pour éviter la consommation continue d'AINS, notamment chez les sujets à risque digestif.
- Traitements chirurgicaux

Le choix du traitement est fonction, notamment, de l'âge du patient, de ses facteurs de risque digestif et des éventuelles pathologies associées.

4.4. Population cible

La gonarthrose 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.

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. Le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France en 2003 serait de 1,7 million.

La population pouvant tirer un bénéfice de HYALGAN est la population atteinte de gonarthrose douloureuse, lorsque la thérapeutique antalgique par voie orale est insuffisante et lorsque les AINS sont inappropriés.

On ne dispose pas de données épidémiologiques fiables sur les patients atteints de gonarthrose présentant des risques digestifs. On fait l'hypothèse que les patients à risque digestif sont les patients de plus de 65 ans pour lesquels le traitement par AINS est associé à un inhibiteur de la pompe à protons.

Les patients de plus de 65 ans atteints de gonarthrose représentent 60 à 65 % des gonarthrosiques (GTNDO mars 2003). Selon les données THALES (2001-2002), 25 à 30 % des patients de 65 ans et plus traités par AINS ont une coprescription avec un inhibiteur de la pompe à protons.

L'extrapolation de ces données à la population d'arthrosiques de plus de 65 ans permet d'estimer à environ 250 000 à 330 000 le nombre de patients arthrosiques à risques digestifs.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à 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 l'indication de l'AMM, 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.

4.5.1 Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %