

AVIS DE LA COMMISSION

30 juin 2004

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine la spécialité :

GRANIONS DE CUIVRE 0,3 mg / 2 ml, solution buvable

BOITE 10

(Code CIP : 304 623-8)

cuivre

Laboratoire GRANIONS

Conditions actuelles de prise en charge : Sécu. soc. 35%, agrément collectivités

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

cuiivre

1.2. Indications remboursables

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'états infectieux et viraux, d'états grippaux et au cours d'affections rhumatismales inflammatoires et au cours de l'arthrose.

2. DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé une étude évaluant l'efficacité et la tolérance à moyen terme de GRANIONS DE CUIVRE dans l'arthrose du genou.

Méthodologie : Etude comparative, multicentrique randomisée en groupes parallèles en double insu contre placebo.

Objectif principal : - Apprécier l'efficacité à moyen terme de GRANIONS DE CUIVRE comme traitement anti-arthrosique symptomatique d'action lente et prolongée dans la gonarthrose fémoro-tibiale.

Caractéristiques des patients : patients atteints à l'inclusion de gonarthrose fémoro-tibiale cliniquement évolutive depuis plus de 3 mois, avec un indice algofonctionnel de Lequesne compris entre 4 et 14, une douleur lors de l'activité physique mesurée sur l'Echelle visuelle analogique de Huskinsson (EVA) supérieure à 30 mm, stade II ou III de Kellgren et Lawrence sur la radiographie, en l'absence de pathologies associées interférant avec l'évolution.

Traitement : GRANIONS DE CUIVRE (ampoule buvable) à la posologie de 0,3 mg, 3 fois par jour (3 ampoules/jour)

Nombre de patients : inclus et analysés en intention de traiter : 211 (GRANIONS DE CUIVRE : 102, placebo : 109)

Protocole : le traitement a été précédé d'une période de 7 jours de fenêtre thérapeutique sans anti-inflammatoire non stéroïdien. A l'issue de la période de traitement, les patients devaient faire l'objet d'un suivi post-thérapeutique et devaient être revus à 2 mois.

Durée du traitement : 4 mois

Critère de jugement principal :

- Variation absolue de l'indice algo-fonctionnel de Lequesne entre J0 et J120 (score)
- Variation absolue à l'EVA de la douleur à l'activité entre J0 et J120. (ajouté par amendement au protocole avant la levée de l'aveugle)

Résultats :

Analyse en intention de traiter

Evaluation du score algo-fonctionnel de Lequesne entre les patients sous traitement et les patients sous placebo

	J0	J30	J60	J90	J120
Granions de Cuivre (n=102)	9,1+/-2,3	7,5+/-2,9	6,8+/-3,4	6,8+/-3,4	6,6+/-3,5
Placebo (n=109)	9,2+/-2,2	8,0+/-2,9	7,4+/-3,3	6,9+/-3,1	6,9+/-3,3
Significativité	NS	NS	NS	NS	NS

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence pour le score algo-fonctionnel de Lesquesne entre les patients sous traitement et les patients sous placebo.

Evaluation de la douleur à l'activité par l'échelle visuelle analogique entre les patients sous traitement et les patients sous placebo

	J0		J30		J60		J90		J120	
M+/-sd	obs		obs	delta	obs	delta	obs	delta	obs	delta
Granions de Cuivre (n=102)	55,6+/-14,5		38,0+/-19,6	17,6+/-17,9	32,6+/-20,0	-23,0+/-20,4	30,2+/-21,7	-25,5+/-22,2	28,8+/-22,9	-26,9+/-22,9
Placebo (n=109)	53,9+/-14,1		41,9+/-18,9	-12,0+/-20,8	34,3+/-19,8	-19,6+/-21,1	33,4+/-21,1	-20,1+/-24,1	32,5+/-21,3	-21,3+/-23,8
Significativité*	NS		NS	p<0.05	NS	NS	NS	NS	NS	NS

* test t

Obs : valeur observée ; delta : différence entre la visite mensuelle et J0 ; NS : non significatif

L'analyse de la variation moyenne de l'évaluation de la douleur à l'activité entre J120 et J0 ne montre pas de différence significative.

Analyse per protocole

Evaluation du score algo-fonctionnel de Lequesne entre les patients sous traitement et les patients sous placebo

	J0	J30	J60	J90	J120
Granions de Cuivre (n=83)	8,9+/-2,2	7,4+/-2,9	6,4+/-3,1	6,4+/-3,1	6,1+/-3,2
Placebo (n=85)	9,2+/-2,1	7,7+/-2,7	7,1+/-2,9	6,5+/-2,6	6,5+/-2,9
Significativité	NS	NS	NS	NS	NS

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence pour le score algo-fonctionnel de Lesquesne entre les patients sous traitement et les patients sous placebo.

Evaluation de la douleur à l'activité par l'échelle visuelle analogique entre les patients sous traitement et les patients sous placebo

	J0	J30		J60		J90		J120	
M+/-sd	obs	obs	delta	obs	delta	obs	delta	obs	delta
Granions de Cuivre (n=83)	55,7+/- 14,1	38,0+/- 19,4	17,7+/- -18,0	30,7+/- 19,3	-25,1+/- 19,8	26,6+/- 20,0	-29,1+/- 20,8	25,3+/- 21,2	-30,5+/- 22,1
Placebo (n=85)	53,3+/- 13,3	40,8+/- 18,6	-12,5+/- 20,5	31,5+/- 17,9	-21,8+/- 19,8	31,3+/- 20,0	-22,0+/- 23,7	29,5+/- 19,9	-23,8+/- 23,0
Significativité*	NS	NS	p<0.05	NS	NS	NS	p=0,04	NS	p=0,05

* test t

Obs : valeur observée ; delta : différence entre la visite mensuelle et J0 ; NS : non significatif

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence dans l'évaluation de la douleur au repos entre les patients sous traitement et les patients sous placebo.

Aucune étude n'a été fournie par le laboratoire dans la prise en charge des états infectieux et viraux, des états grippaux et des rhumatismes inflammatoires.

La consultation des bases de données Micromedex (1974 à 2004), Cochrane et Medline n'a pas permis d'obtenir de données pertinentes concernant l'efficacité de cette spécialité et de préciser la quantité d'effet dans ces indications.

Selon les posologies recommandées, la spécialité GRANIONS DE CUIVRE apporte de 0,6 à 0,9 mg de cuivre par jour ce qui correspond à des concentrations proches des apports nutritionnels recommandés pour la population française (1,5 à 2 mg/j – AFSSA, 2001).

Ces posologies sont inférieures aux doses connues pour avoir un effet toxique chez l'homme (0,5 mg - 0,7 mg / kg /j).

Conclusion

L'efficacité de GRANIONS DE CUIVRE est mal établie.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

La définition de «Modificateur de terrain » n'est pas consensuelle. De nosologie floue, ce concept recouvre des situations cliniques très hétérogènes et non validées par la pratique médicale.

3.1. Caractères habituels de gravité des affections traitées

3.1.1 Les états infectieux et viraux

Les états infectieux et viraux regroupent un ensemble d'infections variées d'étiologies très différentes

La gravité dépend essentiellement de l'agent infectieux et de l'état général du patient.

Selon le type d'infection virale ou bactérienne et selon l'état du patient, des complications et une dégradation marquée de la qualité de vie peuvent être observées.

3.1.2 Les états grippaux

Les états grippaux sont rencontrés à l'occasion d'affections variées regroupées sous la même symptomatologie de syndrome grippal dont les caractéristiques sont : céphalées, courbatures, fièvre et asthénie.

La gravité dépend essentiellement de l'agent infectieux et de l'état général du patient. Une dégradation marquée de la qualité de vie peut être observée.

3.1.3 Les affections rhumatismales inflammatoires

Les affections rhumatismales inflammatoires regroupent des affections variées touchant l'appareil locomoteur et caractérisées par un syndrome inflammatoire.

Ces affections sont soit localisées soit systémiques.

Les affections rhumatismales inflammatoires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et un handicap.

3.1.4 L'arthrose

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. L'évolution de cette affection se caractérise par les symptômes suivants : des douleurs, une gêne fonctionnelle et des déformations.

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

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Les données disponibles dans ses indications ne permettent pas de démontrer son efficacité.

L'administration de ce principe actif ne semble pas exposer à des effets indésirables sévères et fréquents.

Le rapport efficacité / effet indésirable de GRANIONS de CUIVRE dans ses indications est mal établi.

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements des états infectieux, viraux, des états grippaux, des affections rhumatismales inflammatoires et de l'arthrose reposent principalement sur une prise en charge étiologique et symptomatique.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de cette spécialité dans les indications précitées.

La spécialité GRANIONS de CUIVRE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

de l'hétérogénéité des caractères de gravité des symptomatologies rencontrées dans les affections très diverses dans lesquelles la spécialité est indiquée ;

de l'efficacité non établie de cette spécialité ;

de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique ;

La spécialité GRANIONS de CUIVRE ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le niveau de service médical rendu de GRANIONS de CUIVRE est insuffisant.