

Avis de la Commission
28 Novembre 2001
Produits de viscosupplémentation

Cet avis est motivé par les demandes d'inscription des trois solutions de viscosupplémentation listées ci-dessous.

ARTHRUM solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 20 mg/ml, stérile, apyrogène

Conditionnement : seringue pré-remplie de 2 ml, luer lock
 boîte de 1 seringue

Fabricant et demandeur : LCA (France)

SUPARTZ solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 10 mg/ml, stérile, apyrogène

Conditionnement : seringue pré-remplie de 2,5 ml
 boîte de 3 seringues

Fabricant : SEIKAGAKU (Japon)
Demandeur : Smith & Nephew

SUPLASYN solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 10 mg/ml, stérile, apyrogène

Conditionnement : seringue pré-remplie de 2 ml, luer-lock
 boîte de 1 seringue et boîte de 3 seringues

Fabricant : BIONICHE TEO (Irlande)
Demandeur : CHIESI

Nature des demandes

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

Remarque préalable

L'expertise commune de ces dossiers par la Commission se justifie par les caractères communs de ces trois produits (composition, champs d'application, ...) et surtout la complémentarité des données fournies par les différents demandeurs. Cependant, la Commission souligne l'insuffisance de certains dossiers en termes de qualité notamment concernant les études présentées.
--

I - Caractéristiques du produit et de la prestation

■ Marquage CE

ARTHRUM, classe IIb, notifié le 23 octobre 1998 par SGS Yarsley (0120)

SUPARTZ, classe III, notifié le 27 février 1998 par TÜV Product Service (0123)

SUPLASYN, classe III, notifié le 8 mars 2000 par AMTAC MEDICA (0473)

■ Fonctions assurées

Fonction de viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

■ Applications

Traitement symptomatique de la gonarthrose.

■ Modalités d'utilisation

Injection intra-articulaire dans les règles d'aseptie.

L'utilisation d'ammonium quaternaire, pour la désinfection cutanée ou pour la stérilisation des aiguilles, est interdite, du fait du risque de précipitation de l'acide hyaluronique dans la solution.

L'injection intra-articulaire doit être effectuée après élimination, le cas échéant, d'un épanchement articulaire du genou. De plus, les poussées inflammatoires sévères associées de l'articulation du genou doivent être traitées avant l'injection intra-articulaire de la solution.

II – Service rendu

1. Caractère de gravité

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.

2. Rapport performance/risques

ARTHRUM:

Deux études rétrospectives ouvertes ont été réalisées sur des patients atteints de gonarthrose, traités par ARTHRUM.

Performance :

Enquête de satisfaction auprès de 1531 patients, traités par ARTHRUM pendant neuf mois à raison d'un traitement de trois injections et plus à une semaine d'intervalle.

Neuf cent quarante et un patients ont répondu au questionnaire (taux de réponse 61,5 %).

Le critère principal d'efficacité a été l'amélioration de la mobilité (quatre items repris de l'indice de Lequesne : marche, montée des escaliers, descente des escaliers, accroupissement total). Le critère secondaire a été la réduction des co-prescriptions (antalgiques et anti-inflammatoires) exprimée par questionnement sur la prise, sans précision sur l'unité de mesure.

L'analyse des résultats montre que 16 % des patients déclarent accomplir les quatre items repris de l'indice de Lequesne, 37 % des patients déclarent une amélioration de la descente, la montée des escaliers et de la marche, 51 % des patients déclarent une amélioration de la montée des escaliers et de la marche, enfin 62 % des patients déclarent une amélioration de la marche.

Près de cinquante et un pour cent des patients déclarent une diminution de la prise d'AINS et 44 % de la prise d'antalgiques.

Etude réalisée auprès de 14 médecins rhumatologues portant sur 228 patients (dont 13 exclus d'emblée), traités par 3 injections à une semaine d'intervalle et suivis tous les mois pendant 3 mois.

Un questionnaire était à remplir par le médecin à chacune des visites.

Le critère principal d'efficacité a été la performance algo-fonctionnelle mesurée à l'aide de l'indice de Lequesne. Le critère secondaire a été la réduction des co-prescriptions (corticoïdes, antalgiques et anti-inflammatoires) mesurée à partir du nombre de DDD (Daily Defined Dose).

L'analyse des résultats montre que 72 % des patients déclarent leur performance algo-fonctionnelle améliorée.

En ce qui concerne les co-prescriptions, 29 % des patients ont interrompu la prise d'AINS et 11 % la prise d'antalgique à 1 mois. Une diminution ou une stagnation est observée pour les autres patients avec un recul de trois mois.

Risques :

Les effets indésirables (douleurs au point d'injection pendant 24 à 48 heures) sont déclarés peu fréquents.

SUPARTZ :

Cinq études prospectives, randomisées, en aveugle, contre placebo ont été présentées sur un total de 1197 patients atteints de gonarthrose, traités par SUPARTZ et suivis pendant 3 à 6 mois. Les protocoles de traitement ont été de 5 injections successives à raison d'une par semaine.

Les critères d'efficacité principaux de ces études étaient :

- la douleur évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique (EVA)
- la raideur et le handicap selon le score de WOMAC déterminés par le patient et le médecin
- l'indice de Lequesne mesuré par le médecin après questionnement du patient

L'indice de Lequesne a été mesuré dans les cinq études. Pour quatre de ces études, un critère supplémentaire parmi la douleur (EVA) et le score de WOMAC a été étudié.

Dans quatre des études, le critère secondaire a été la consommation moyenne par jour de paracétamol.

Performance :

Les résultats de deux études (240 et 209 patients) montrent une amélioration statistiquement significative sur le score de WOMAC (douleur et raideur) et l'indice de Lequesne, chez les patients traités par SUPARTZ par rapport aux patients du groupe placebo. Le suivi des patients est de trois et quatre mois pour ces deux études.

Concernant les trois autres études (254, 254, et 240 patients), il n'est pas démontré de différence significative selon les groupes.

L'analyse des résultats de ces études ne montre pas de différence significative en ce qui concerne la consommation de paracétamol selon les groupes.

Risques :

La tolérance de SUPARTZ est comparable (pas de différence significative) à celle du placebo. En effet, la fréquence et la nature des effets indésirables liés à l'administration par injection intra-articulaire ont été similaires.

SUPLASYN :

Une étude, dont l'objectif est de comparer SUPLASYN en injection intra-articulaire à un traitement médicamenteux (AINS + misoprostol), est présentée.

Il s'agit d'un essai comparatif randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles avec groupe placebo. Il concerne 120 patients, atteints de gonarthrose unilatérale, randomisés en 4 groupes et suivis pendant 12 semaines.

Le protocole de traitement pour les quatre groupes a prévu 3 injections intra-articulaires à une semaine d'intervalle et la prise d'AINS pendant 12 semaines (2 prises/jour) :

- SUPLASYN + placebo voie orale – groupe 1
- ARTHROTEC (diclofénac + misoprostol) + placebo intra-articulaire – groupe 2
- ARTHROTEC (diclofénac + misoprostol) + SUPLASYN – groupe 3
- Placebo voie orale + placebo intra-articulaire – groupe 4

Si nécessaire, un antalgique de complément (paracétamol) a été autorisé.

Les critères d'efficacité retenus étaient :

- la douleur, la mobilité et la raideur selon le score de WOMAC
- la douleur au repos et à la mobilisation (marche sur terrain plat et escalier)

Performance :

L'analyse des résultats à 4 et 12 semaines montre une amélioration significative par rapport à l'état initial et au groupe placebo (groupe 4), pour chacun des critères, pour les 3 premiers groupes. Il n'y a pas de différence significative pour les groupes SUPLASYN seul (groupe 1) et ARTHROTEC seul (groupe 2) en termes d'efficacité.

Risques :

Aucun effet indésirable grave n'a été constaté dans l'étude présentée. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en termes de tolérance.

Au total, les études réalisées apportent un résultat en faveur d'un effet purement symptomatique des solutions d'acide hyaluroniques versus placebo chez des patients traités à raison d'une injection par semaine pendant 3 à 5 semaines avec un recul de 3 à 4 mois. L'effet à plus long terme est inconnu.

La performance de ces produits peut être qualifiée de faible dans les conditions définies ci-dessus.

3. Exposé des alternatives thérapeutiques

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 Rheumatology 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), 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.

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

Plusieurs études randomisées ont pour objet de comparer un traitement par injection intra-articulaire d'acide hyaluronique et un AINS (naproxène, AINS habituel du patient, diclofénac).

La première étude concerne un hyaluronate de poids moléculaire entre 500 et 730 kilodaltons versus NAPROSYNE (naproxène). Elle porte sur 495 patients, suivis pendant 6 mois. Le groupe acide hyaluronique a reçu 5 injections intra-articulaires successives distantes d'une semaine ; le groupe naproxène 500 mg 2 fois par jour. Le critère principal d'efficacité est la douleur à la marche sur terrain plat (50m). L'antalgique de complément était le paracétamol. L'analyse des résultats montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements.

Deux autres études concernent un acide hyaluronique réticulé d'un poids moléculaire de 6 millions de Daltons versus, respectivement, AINS habituel du patient et diclofénac. Ces études portent sur 102 et 134 patients. Les critères d'efficacité sont la douleur (échelle EVA) et la mobilité (indice de Lequesne, score de WOMAC). L'analyse des résultats montre que l'efficacité de l'acide hyaluronique réticulé est statistiquement supérieure à celle des AINS dans les deux études

Enfin une dernière étude, déjà présentée dans le paragraphe rapport performances / risques, concerne SUPLASYN versus ARTHROTEC (diclofénac + misoprostol). Il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements.

La viscosupplémentation et la prise d'AINS sont deux traitements symptomatiques 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 situe plutôt en troisième intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS et ne concerne pas les mêmes patients.

Les résultats des études sont divergents. Certaines d'entre elles sont en faveur de la viscosupplémentation pour des patients pour lesquels il est possible de prescrire indifféremment les deux types de traitement, ce qui ne correspond pas à une utilisation en 3^{ème} intention de la viscosupplémentation. D'autres ne montrent pas de différence significative en faveur de l'un ou l'autre de ces traitements.

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.

4. Intérêt pour la santé publique

D'après les données 2000 de l'Organisation Mondiale de 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. De plus, chez les personnes de plus de 70 ans, elle est de 40 % selon la même source.

Le nombre de diagnostic de gonarthrose est estimé à 1 430 000 en cabinet de ville selon l'Enquête Permanente sur la Prescription Médicale de la société IMS Health et à 56 000 à l'hôpital selon le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Aucune étude n'a permis de démontrer un lien entre la prescription de solutions viscoélastiques et le nombre ou l'éventuel différé des poses de prothèse de genou.

III – Amélioration du service rendu

Comparateur inscrit au TIPS : ligne générique 103S08

"Solution viscoélastique d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire pour injection intra-articulaire.

Seules sont prises en charge les solutions viscoélastiques ayant un poids moléculaire supérieur à 6 millions de Daltons.

Sa prise en charge est assurée pour une période de deux ans à compter de la publication du présent arrêté au Journal Officiel de la République Française.

Elle est assurée uniquement pour le traitement de la gonarthrose dans la limite d'un traitement (composé de trois injections à une semaine d'intervalle) maximum par an et par genou.

Sa prise en charge est subordonnée à la prescription et à la réalisation de l'injection intra-articulaire soit par un rhumatologue, soit par un chirurgien orthopédique.

Le conditionnement de trois seringues contenant chacune 2 ml de solution..."

Comparaison des acides hyaluroniques selon le poids moléculaire

ARTHRUM : 2 millions de Daltons

SUPARTZ : 0,6 à 1,2 million de Daltons

SUPLASYN : 0,5 à 0,75 million de Daltons

Une étude rhéologique comparée d'ARTHRUM et d'une solution d'acide hyaluronique de poids moléculaire 6 millions de Daltons est présentée. Elle a été réalisée in vitro, dans des conditions rhéologiques pouvant être rencontrées à l'intérieur d'une articulation de genou.

L'analyse des résultats montre des performances rhéologiques comparables pour des mouvements lents et des performances rhéologiques plus élevées en faveur d'ARTHRUM en situation dynamique.

Une étude in vitro concerne deux hyaluronates de poids moléculaire différents (1 et 2 millions de Daltons), sur des articulations de lapins. L'analyse des résultats montre qu'il n'y a pas de différence entre l'amélioration du coefficient de frottement, au niveau de l'articulation, selon le poids moléculaire du hyaluronate étudié.

Une étude comparative chez l'homme porte sur une solution d'acide hyaluronique de poids moléculaire de 6 millions de Daltons (groupe 1), versus trois préparations d'acide hyaluronique, à la même concentration, mais dont le poids moléculaire ou les propriétés viscoélastiques diffèrent :

- acide hyaluronique de poids moléculaire de 6 millions de Daltons dégradé (non élastovisqueux) - groupe 2
- hyaluronate de poids moléculaire 2000 kDa - groupe 3
- hyaluronate de poids moléculaire 750 kDa - groupe 4

L'objectif est de déterminer s'il existe une corrélation entre l'élastoviscosité et l'efficacité des solutions d'acide hyaluronique. Les 4 traitements ont été administrés en 3 injections intra-articulaires espacées d'une semaine, après une période de "wash out" de 2 semaines. L'efficacité a été évaluée après 12 semaines, notamment sur la douleur avec charge (EVA).

L'analyse des résultats montre l'absence de différence significative entre le groupe acide hyaluronique de poids moléculaire de 6 millions de Daltons (groupe 1) et les groupes 2 et 3 mais une différence significative en sa faveur par rapport au groupe acide hyaluronique de poids moléculaire le plus faible (groupe 4).

Par ailleurs, une analyse s'appuyant sur la littérature comprenant notamment l'avis de l'American College of Rheumatology et de l'European League Against Rheumatism, permet de souligner qu'aucune différence d'efficacité clinique entre des solutions de différents poids moléculaires n'a pour l'instant été mise en évidence et qu'il existe d'autres facteurs comme la concentration ou l'interaction moléculaire qui sont susceptibles d'intervenir dans l'efficacité du produit.

En l'état actuel des connaissances et des études disponibles, il n'y a pas lieu de distinguer en termes d'efficacité les différentes solutions d'acide hyaluronique, et ce, quels que soient leur structure chimique, leur poids moléculaire ou leur concentration.

IV – Eléments conditionnant le service rendu

■ Indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission estime l'inscription fondée

Compte tenu des données actuelles sur la viscosupplémentation, la Commission estime que la prise en charge doit être limitée aux patients atteints de gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS.

■ Modalités de prescription et d'utilisation

Compte tenu des données actuelles sur la viscosupplémentation, la Commission propose la 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 Commission recommande que la prescription et la réalisation de ces injections soient réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation.

La Commission estime que les conditions de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur la notice du produit.

Enfin, un conditionnement unitaire est préconisé.

V – Population cible

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

Considérant les patients atteints de gonarthrose, 1 430 000 diagnostics ont été établis en 2001 en cabinet de ville sans précision d'atteinte uni ou bilatérale, d'après les données de l'Enquête Permanente sur les Prescriptions Médicales de la société IMS Health. Cinquante six mille diagnostics ont été établis à l'hôpital d'après le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information. Ces deux valeurs ne peuvent être additionnées, un diagnostic pouvant être comptabilisé 2 fois.

La place dans la stratégie thérapeutique des solutions viscoélastiques permet de préciser cette estimation par la définition suivante :

population atteinte de gonarthrose, après échec des antalgiques, et échec ou intolérance aux AINS.

La proportion des patients correspondant à cette définition ne peut être estimée à partir des données disponibles.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D’EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

La Commission des produits et prestations considère que le service rendu des solutions de viscosupplémentation est suffisant pour une inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l’article L 165-1 du code de la sécurité sociale.

En l'état actuel des connaissances et des études disponibles, il n'y a pas lieu de distinguer en termes d'efficacité les différentes solutions d'acide hyaluronique, et ce, quels que soient leur structure chimique, leur poids moléculaire ou leur concentration.

Par conséquent, la Commission recommande que soit modifiée la ligne 103S08 actuelle de la nomenclature TIPS sous la forme suivante :

"Solution d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire pour injection intra-articulaire.

La prise en charge est assurée exclusivement :

- pour les patients atteints de gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS
- dans la limite d'un traitement (composé de trois injections à une semaine d'intervalle) maximum par an et par genou
- prescription et réalisation de l'injection intra-articulaire soit par un rhumatologue, soit par un chirurgien orthopédique, soit par un médecin de médecine physique et de réadaptation
- mention obligatoire des conditions de prise en charge sur la notice du produit"