

Avis de la Commission

26 mai 2004

Dispositif : DUROLANE, gel viscoélastique d'acide hyaluronique à 20 mg/ml, stérile, apyrogène

Conditionnement : seringue pré-remplie de 3 ml
emballage coque unitaire

Fabricant et demandeur : Q-MED

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
--

Secrétariat de la Commission : afssaps

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

Marquage CE

Classe II b, notification par Läkemedelsverket (0562) Suède.

Description

Gel viscoélastique d'acide hyaluronique réticulé, de poids moléculaire supérieur à 90 millions de daltons. Concentration : 20 mg/ml en solution tampon physiologique. Dose par injection de 3 ml soit 60 mg.

Cet acide hyaluronique est issu de fermentation bactérienne utilisant un milieu ne comportant aucun dérivé d'origine animale.

Fonctions assurées

Fonctions de viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques

Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- gonarthrose.

Modalités d'utilisation

Injection intra-articulaire dans les règles d'asepsie.

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.

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

2 Rapport performances/risques

Quatre études sont présentées dans le dossier, deux études en ouvert, une étude comparative randomisée versus solution saline et une étude sur le temps de demi-vie du produit dans l'articulation (cette dernière étude n'est pas présentée). Ces études ont été réalisées avec le produit DUROLANE, aussi dénommé NASHA (Non animal stabilised hyaluronic acid). Aucune étude en double aveugle, contrôlée, randomisée contre placebo n'est fournie dans le dossier.

Etude Per Berg et al (étude 35G09901) (non publiée)

Objectif : évaluation de la sécurité et de l'efficacité sur une durée de 3 mois, d'une injection intra-articulaire unique de 3 ml de NASHA (20 mg/ml) chez des patients souffrant de gonarthrose

Méthodologie : étude ouverte prospective multicentrique

Nombre de patients analysés : 103 patients avec un total de 128 genoux traités

Indication : gonarthrose confirmée radiologiquement

Durée : 3 mois

Protocole de traitement : une injection intra-articulaire ; évaluations à 2 semaines et à 3 mois.

Critères d'évaluation :

- sécurité : report de tout événement indésirable
- efficacité :
 - ❖ examen clinique : apparition d'un œdème localisé au genou, douleur ou trouble de la sensibilité à la palpation
 - ❖ évaluation de la douleur par le patient (échelle EVA de 0 à 100 mm) sur 4 paramètres : douleur au repos, douleur en mouvement (avec ou sans charge) et douleur nocturne
 - ❖ évaluation globale de l'évolution de la maladie par le médecin et le patient (échelle à 5 paliers)
 - ❖ appréciation globale du traitement par le patient (échelle à 5 paliers)

Résultats :

- sécurité : 51 événements ont été considérés comme liés au dispositif, il s'agit essentiellement de douleurs transitoires, œdème et/ou raideur localisés au genou
- efficacité à 3 mois:
 - ❖ examen clinique : à l'inclusion, 39 genoux gonflés et 72 sensibles à la palpation sur 128 genoux ; à 2 semaines, 35 genoux gonflés et 41 sensibles à la palpation sur 128 genoux ; à 3 mois, 33 genoux gonflés et 40 sensibles à la palpation sur 118 genoux. La différence est statistiquement significative sur la douleur ou trouble de la sensibilité ($p=0.0003$) et non statistiquement significative sur la survenue d'œdème.
 - ❖ douleur :

Critères d'évaluation	A l'inclusion	A 2 semaines	A 3 mois	Différence entre les valeurs à l'inclusion et à 3 mois	p
Douleur au repos	14,5	10,5	9,6	-4,6	< 0,0001
Douleur en position assise	22,1	15,7	14,1	-9,1	< 0,0001
Douleur à la marche	49,6	34,0	30,1	-20,7	< 0,0001
Douleur nocturne	23,9	13,8	14,7	-8,2	0,0005

- ❖ Evolution de la maladie :
 - Evaluation des patients : à l'inclusion, 38 patients sur 95 (40%) se sentent bien ou très bien, à 2 semaines 46 sur 100 (46%) et à 3 mois 38 sur 92 (41%)
 - Evaluation des cliniciens : à l'inclusion, 74 patients sur 103 (72%) se sentent bien ou très bien, à 2 semaines 63 sur 103 (61%) et à 3 mois 45 patients sur 96 (47%)
- L'évolution est statistiquement significative entre les valeurs d'inclusion et à 3 mois pour les cliniciens ($p=0.0004$) et non statistiquement significative pour les patients.
- ❖ A 3 mois, 49 patients sur 95 (46%) ont considéré le traitement comme bon ou très bon.

Etude Per Berg et al (étude 35G09901E) (non publiée)

Objectif : évaluation de la sécurité d'une seconde injection intra-articulaire de NASHA, 6 mois après la première injection (extension de l'étude précédente)

Méthodologie : étude ouverte prospective multicentrique

Nombre de patients analysés : 53 patients avec un total de 72 genoux traités

Indication : gonarthrose confirmée radiologiquement

Durée : 1 mois

Protocole de traitement : 2^{nde} injection intra-articulaire à 6 mois d'intervalle de la 1^{ère} injection (étude précédente)

Critères d'évaluation :

- sécurité : report de tout événement indésirable
- efficacité :
 - ❖ examen clinique : apparition d'un œdème localisé au genou, douleur ou trouble de la sensibilité à la palpation
 - ❖ évaluation de la douleur par le patient (échelle EVA de 0 à 100 mm) sur 4 paramètres : douleur au repos, douleur en mouvement (avec ou sans charge) et douleur pendant la nuit
 - ❖ évaluation globale de l'évolution de la maladie par le médecin et le patient (échelle à 5 paliers)

Résultats :

- sécurité : 11 événements ont été considérés comme liés au dispositif, il s'agit essentiellement de douleurs transitoires, œdème et/ou raideur localisés au genou
- efficacité :
 - ❖ examen clinique (sur 72 genoux) : à l'inclusion, 11 genoux gonflés et 13 sensibles à la palpation ; à 1 mois, 12 genoux gonflés et 10 sensibles à la palpation. La différence n'est pas statistiquement significative pour les 2 critères.

❖ douleur :

Critères d'évaluation	A l'inclusion (avant la 2 ^{ème} injection)	A 1 mois	Différence entre les valeurs à l'inclusion et à 1 mois	p
Douleur au repos	14,1	8,3	-5,8	0,0001
Douleur en position assise	19,2	11,1	-8,2	< 0,0001
Douleur à la marche	40,4	27,0	-13,3	< 0,0001
Douleur nocturne	19,3	9,4	-9,9	< 0,0001

- ❖ Evolution de la maladie :
 - Evaluation des patients : Initialement, 16 patients sur 53 se sentent bien ou très bien, à 1 mois 26
 - Evaluation des cliniciens : Initialement, 23 patients sur 53 se sentent bien ou très bien, à 1 mois 32
- L'évolution n'est pas statistiquement significative entre les valeurs initiales et à 1 mois pour les patients et les cliniciens.

Etude Altman et al (étude 35GA0001) (non publiée)

Objectif : comparaison à 6 mois de l'efficacité d'une injection intra-articulaire de NASHA vs placebo (une injection d'une solution saline)

Méthodologie : étude comparative, randomisée, contrôlée en double aveugle sur 6 mois

Nombre de patients analysés : 346 patients, 172 dans le groupe traité par Durolane (NASHA) et 174 dans le groupe contrôle

Indication : gonarthrose selon les critères de l'American college of rheumatology

Protocole de traitement : une injection intra-articulaire ; évaluations à 2 semaines, 6 semaines, 3 et 6 mois

Durée : 6 mois

Critères d'évaluation :

- efficacité :
 - scores de WOMAC : douleur (échelle de 20 points), raideur (échelle de 8 points) fonction physique (échelle de 64 points)
 - évaluation globale de l'évolution de la maladie par le patient (échelle à 5 paliers)
 - questionnaire de qualité de vie SF-36 sur les plans mental et physique
- Tolérance : report de tout événement indésirable

Résultats :

Les patients répondeurs sont définis, par les auteurs, comme ayant une amélioration d'au moins 40% et de 5 points du score de douleur de WOMAC par rapport aux valeurs initiales.

- Efficacité :

Scores de WOMAC		Durolane (n=172)	Placebo (n=174)	P*
douleur	A l'inclusion	9,20±2,27	10,42±2,28	NS
	A 6 mois	7,40±4,20	7,53±4,27	
raideur	A l'inclusion	3,91±1,65	4,30±1,50	0,048
	A 6 mois	3,44±1,91	3,48±1,89	
Fonction physique	A l'inclusion	30,70±11,00	32,16±11,06	NS
	A 6 mois	24,88±15,11	24,74±14	
Taux de patients répondeurs (%) à 6 mois		29 % (50/172)	32 % (56/174)	NS

* différence entre les groupes à 6 mois par rapport aux valeurs initiales

Les 346 patients sont divisés en 2 groupes : 216 patients avec une gonarthrose isolée (unilatérale pour 82 patients) et 130 avec une arthrose généralisée.

Taux de patients répondeurs (%)	Population ITT (346 patients)		Gonarthrose isolée (216 patients)		Gonarthrose isolée unilatérale (82 patients)		arthrose généralisée (130 patients)	
	Durolane (n=172)	Placebo (n=174)	Durolane (n=107)	Placebo (n=109)	Durolane (n=38)	Placebo (n=44)	Durolane (n=65)	Placebo (n=65)
6 mois	29,1 (50)	32,2 (56)	30,8 (33)	32,1 (35)	39,5 (15)	31,8 (14)	26,2 (17)	32,3 (21)

L'analyse du sous-groupe de patients ayant une gonarthrose seule montre une différence statistiquement significative en faveur de Durolane à 6 semaines ($p < 0,01$) mais ce bénéfice n'a pas été confirmé à 6 mois.

Chez les 130 patients ayant une arthrose généralisée, on note une consommation initiale plus importante d'AINS et une prise plus importante d'antalgiques pendant l'étude.

- *Evaluation globale de l'évolution de la maladie* (nombre de patients se sentant bien ou très bien) :
 - à l'inclusion, groupe Durolane 64 patients sur 172 (53 bien, 11 très bien), groupe placebo 58 sur 174 (48 bien, 10 très bien)
 - à 6 mois, groupe Durolane 78 patients sur 172 (58 bien, 20 très bien), groupe placebo 76 sur 174 (56 bien, 20 très bien)

pas de différence significative entre les groupes à 6 mois par rapport aux valeurs initiales

- *qualité de vie* (scores à 6 mois) :

- Sur le plan mental : groupe Durolane 54,97 (55,55 à l'inclusion), groupe placebo 55,08 (55,92 à l'inclusion)

- Sur le plan physique : groupe Durolane 35,89 (33,54 à l'inclusion), groupe placebo 35,86 (32,91 à l'inclusion)

pas de différence significative entre les groupes à 6 mois par rapport aux valeurs initiales

- **Tolérance** : 22 patients (12,7%) dans le groupe Durolane et 14 (8%) dans le groupe placebo ont rapporté 28 et 15 effets indésirables considérés comme liés au traitement reçu ou à l'injection. Il s'agit en majorité d'arthralgies, de douleurs et d'œdèmes localisés au genou. Ces réactions ont été transitoires, et spontanément résolutes.

Le haut niveau de la réponse au placebo, et l'importance de la prise d'AINS et d'antalgiques chez les patients ayant une arthrose généralisée ont pu agir comme des facteurs confondants perturbant l'évaluation de l'efficacité du traitement.

Risques

D'après les trois études fournies portant sur 328 patients, les effets indésirables consistent essentiellement en des douleurs ou des gonflements au point d'injection et disparaissent sous 24h.

Au total, le rapport performances / risques de DUROLANE est favorable.

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

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 Rheumatology¹ 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)², 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

La viscosupplémentation et la prise d'AINS sont deux traitements symptomatiques de la gonarthrose. Selon les auteurs d'une méta-analyse étudiant les acides hyaluroniques³, 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.

DUROLANE fait parti des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injections intra-articulaires.

¹ ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

² EULAR. Ann Rheum Dis 2003;62:1145-55

³ Lo et al. Jama 2003 ;290 (23) :3115-21

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 traitement par viscosupplémentation dans la gonarthrose présente un intérêt pour la santé publique compte tenu du caractère de gravité, de la fréquence et du coût de cette pathologie.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par DUROLANE 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.

III – Éléments conditionnant le service rendu

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

Gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS.

■ **Modalités de prescription et d'utilisation**

- Prise en charge dans la limite d'un traitement (composé de trois injections) 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'informations du produit.

- Un conditionnement unitaire est préconisé.

IV – Amélioration du service rendu

Une analyse s'appuyant sur la littérature, comprenant notamment les avis de l'American College of Rheumatology¹ et de l'European League Against Rheumatism² et sur deux méta-analyse^{3,4}, permettent 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 qui ont apporté des arguments cliniques de leur efficacité et de leur tolérance, et ce, quels que soient leur structure chimique, leur poids moléculaire ou leur concentration.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose déjà inscrits.

V – Conditions du renouvellement

La Commission conditionne le renouvellement d'inscription des acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose à la présentation d'une étude dont les critères seront définis par un groupe d'experts mandaté par la Commission.

⁴ Wang et al. The Journal of Bone and Joint Surgery 2004 ;86-A(3) :538-45

VI – 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 place de la viscosupplémentation dans la stratégie thérapeutique de la gonarthrose correspond à 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, cette population 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, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) 2001 concernant le traitement chirurgical de la gonarthrose sont les suivantes :

ACTE	Ensemble des établissements	Part du secteur privé
<i>Arthroplastie par prothèse totale de genou</i>	38600	70%
Arthroplastie unicompartmentale fémoro-tibiale ou fémoro-patellaire par prothèse	7200	71%
Arthroplastie du genou avec résection articulaire large et reconstruction osseuse en un temps	700	47%
Ostéotomie – métaphyse inférieure du fémur	1000	55%
Ostéotomie - métaphyse supérieure du tibia et du péroné	11900	66%
<u>TOTAL</u>	59000	64%

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.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS	
NOM :	DUROLANE , gel d'acide hyaluronique réticulé pour injections intra-articulaires
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications : Gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS	
Conditions de prescription et d'utilisation :	- La prise en charge dans la limite d'un traitement (composé de trois injections) 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'informations du produit. - Un conditionnement unitaire est préconisé.
Spécifications techniques : -	
ASR :	V par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose déjà inscrits
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	présentation d'une étude dont les critères seront définis par un groupe d'experts mandaté par la Commission.
Population cible :	De l'ordre de 60 000 à 170 000.