

Avis de la Commission

26 mai 2004

Dispositif : **ORTHOVISC**, solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 15 mg/ml, stérile, apyrogène

Conditionnement : Seringue pré-remplie de 2 ml, luer-lok
Boîtes de 1 et 3 seringues

Demandeur : VITA RESEARCH

Fabricant : ANIKA THERAPEUTICS

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 III, notifié par le SGS Yarsley International certification Services (0120), Grande Bretagne.

Description

Solution viscoélastique d'acide hyaluronique, de poids moléculaire compris entre 1 et 2,9 millions de daltons. Concentration : 15 mg/ml en solution tampon physiologique. Dose par injection de 2 ml soit 30 mg.

Cet acide hyaluronique est d'origine animale (crête de coq).

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

ORTHOVISC a fait l'objet de 5 études cliniques randomisées contrôlées pour évaluer son efficacité et sa tolérance chez des patients souffrant de gonarthrose modérée (trois études en double aveugle contre placebo et deux études en ouvert contre un autre type de traitement).

Etude Brandt et al¹

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de Orthovisc comparativement à un placebo dans la gonarthrose

Méthodologie : étude multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo sur groupes parallèles

Nombre de patients analysés :

- *population ITT* : 226 patients (patients ayant reçu au moins une injection) :

groupe Orthovisc : 114

groupe contrôle : 112

- *population per-protocole* : 135 patients (patients suivis au moins 15 semaines)

groupe Orthovisc : 66

groupe contrôle : 69

Indication et critères d'inclusion: Gonarthrose de stade II-III sur l'échelle radiologique de Kellgren-Lawrence chez des patients de plus de 50 ans, avec un score de douleur à l'échelle WOMAC de 13 ou plus pour le genou traité (et de moins de 13 pour l'autre genou).

Protocole de traitement : 3 injections intra-articulaire de 2 ml à une semaine d'intervalle ; évaluation à l'inclusion, une semaine après chaque injection et aux semaines 7, 11, 15, 21 et 27.

Durée de suivi : 27 semaines

Critères d'évaluation :

- Efficacité évaluée par :

- l'indice de WOMAC : scores de douleur (0 à 25), de raideur (0 à 10) et d'impotence fonctionnelle (0 à 85)

- évaluation globale par l'investigateur et le patient, douleur au repos et douleur après 25m de marche (évaluées par une échelle de Likert à 5 points).

- Consommation de paracétamol

- tolérance

Résultats : (toutes les valeurs absolues ne sont pas fournies dans la publication)

- *Efficacité* :

- Population ITT : à tous les temps d'évaluation et pour tous les critères (douleur, raideur, impotence), une amélioration a été observée dans les deux groupes. Par contre, les différences entre groupes ne sont pas statistiquement significatives.

¹ Brandt et al. Clinical Orthopaedics and Related Research 2001 ;385 :130-143

- Population per-protocole :

Paramètres de WOMAC	A l'inclusion		27 ^{ème} semaine	
	Orthovisc (n=66)	Contrôle (n=69)	Orthovisc (n=66)	Contrôle (n=69)
Douleur	16,1	15,8	-5	-3,5
Raideur	6,8±1,6	6,7±1,7	-1,7	-1,1
Impotence fonctionnelle	53,9±10,5	53,5±11,1	-14,7	-9,8

Les différences entre groupes sont statistiquement significatives en faveur d'Orthovisc pour les scores de raideur (p=0,03) et d'impotence fonctionnelle (p=0,04) à la 11^{ème} semaine et pour le score de douleur aux semaines 7, 11, 15 et 27 (p<0,05).

Critères d'évaluation	A l'inclusion		27 ^{ème} semaine	
	Orthovisc (n=66)	Contrôle (n=69)	Orthovisc (n=66)	Contrôle (n=69)
Evaluation globale patient	2.23±8.78	2.16±0.83	1.45±0.91	1.62±0.88
Evaluation globale clinicien	2.14±0.72	2.04±0.74	1.42±0.79	1.62±0.81
Douleur au repos	2.02±0.97	1.94±0.89	1.03±0.96	1.39±0.93
Douleur après 25m de marche	1.89±0.96	1.97±0.97	0.98±0.95	1.16±0.92

Les différences entre groupes sont statistiquement significatives en ce qui concerne les évaluations du patient et du clinicien aux semaines 11 et 21.

- *Consommation moyenne quotidienne de paracétamol* :

Population ITT : groupe Orthovisc 1435 ± 1445 mg, groupe contrôle 1670 ± 1615 mg

Population per protocole : groupe Orthovisc : 1050 ± 920 mg, groupe contrôle 1300 ± 1040 mg

- *tolérance* (population ITT) :

- groupe Orthovisc : 76 patients sur 114 (67%) ont eu 225 effets indésirables

- groupe contrôle : 74 patients sur 112 (66%) ont eu 228 effets indésirables

Effets indésirables imputables au traitement (réactions au site d'injection) : groupe Orthovisc 9 patients sur 114 (8%), groupe contrôle 11 sur 112 (10%)

Evénements graves sans relation avec le traitement (oesophagite, hyperglycémie, asthme...) : groupe Orthovisc 6 patients, groupe contrôle 4 patients

Etude de Guler et al (non publiée)

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de Orthovisc comparativement à un placebo dans la gonarthrose

Méthodologie : étude randomisée, en double aveugle contre placebo

Nombre de patients analysés : 30 patients

Indication et critères d'inclusion: Gonarthrose de stade radiologique II-III, chez des patients de plus de 50 ans, avec un score de douleur à l'échelle WOMAC de 13 ou plus pour le genou traité (et de moins de 13 pour l'autre genou).

Protocole de traitement : 15 patients dans chaque groupe ; 3 injections intra-articulaire à 1 semaine d'intervalle ; 6 visites d'évaluation aux jours 7, 14, 21, 35 et 70

Durée de suivi : 10 semaines

Critères d'évaluation : efficacité évaluée par l'échelle WOMAC pour la douleur (score de 0 à 25), la raideur (0 à 10) et l'impotence fonctionnelle (0 à 85), consommation de paracétamol et évaluation globale du traitement par le patient et le clinicien

Résultats : Les paramètres de Womac ont été améliorés dans les deux groupes. A la 10^{ème} semaine, les scores sont les suivants dans le groupe Orthovisc :

- douleur : 8,20 (16,87 initialement)
- raideur : 3,93 (6,47 initialement)
- impotence fonctionnelle : 29,93 (59 initialement)

=> amélioration significativement plus importante de la douleur dans le groupe Orthovisc à la 2^{ème} semaine ($p<0,01$), de la raideur et de l'impotence fonctionnelle le 7^{ème} jour ($p<0,05$), ces différences persistant jusqu'à la 10^{ème} semaine.

- La quantité de paracétamol prise en secours était plus faible dans le groupe Orthovisc ($p<0,001$).
- L'évaluation globale du traitement était en faveur de Orthovisc, qu'il s'agisse de l'avis des patients (11 patients sur 15 satisfaits contre 5 patients sur 15 sous placebo) ou des cliniciens (12 cliniciens sur 15 satisfaits contre 3 sur 15 sous placebo).

Etude de Hizmetli et al (non publiée)

Objectif : évaluer l'efficacité de Orthovisc comparativement à un placebo dans la gonarthrose

Méthodologie : étude randomisée, en double aveugle contre placebo

Nombre de patients analysés : 50 patients : 40 patients évaluables (2 non traités, 8 perdus de vue)

Indication et critères d'inclusion: Gonarthrose de stade radiologique I-III sur l'échelle radiologique de Kellgren-Lawrence, chez des patients de plus de 50 ans, avec un score de douleur à l'échelle WOMAC de 13 ou plus pour le genou traité (et de moins de 13 pour l'autre genou).

Protocole de traitement : 3 injections intra-articulaire de 2 ml à une semaine d'intervalle puis une 4^{ème} à 6 mois

Durée de suivi : 1 an

Critères d'évaluation : Efficacité évaluée par l'échelle de WOMAC pour la douleur (score de 0 à 25), la raideur (0 à 10) et l'impotence fonctionnelle (0 à 85)

Résultats :

Paramètres de WOMAC	A l'inclusion		A 1 an	
	Orthovisc (n=20)	Contrôle (n=20)	Orthovisc (n=20)	Contrôle (n=20)
Douleur (spontanée)	17,75 ± 0,46	17,45 ± 0,52	13,8 ± 0,24	19,1 ± 0,31
Raideur (douleur à la mobilisation)	5,65 ± 0,23	5,55 ± 0,19	3,85 ± 0,18	5,05 ± 0,07
Impotence fonctionnelle (douleur au cours des activités journalières)	53,15 ± 1,38	52,0 ± 1,68	45,8 ± 1,11	52,9 ± 1,54

Pour les 3 paramètres de WOMAC, l'amélioration est statistiquement significative dès le 1^{er} mois en faveur du groupe Orthovisc par rapport au groupe placebo et se poursuit à un an ($p<0,05$).

Etude de Tekeoglu² et al

Objectif : évaluer l'efficacité de Orthovisc dans la gonarthrose

Méthodologie : étude randomisée, en ouvert contre un autre type de traitement (corticoïdes)

Nombre de patients analysés : 40 patients

Indication et critères d'inclusion: Gonarthrose de stade radiologique II-III sur l'échelle radiologique de Kellgren-Lawrence, chez des patients de plus de 50 ans, avec un score de douleur à l'échelle WOMAC de 13 ou plus pour le genou traité (et de moins de 13 pour l'autre genou).

Protocole de traitement :

- groupe Orthovisc : 20 patients avec 3 injections intra-articulaire à une semaine d'intervalle,
- groupe bétaméthasone : 20 patients avec 3 injections intra-articulaire à une semaine d'intervalle

Durée de suivi : 15 semaines

Critères d'évaluation : efficacité évaluée par l'échelle WOMAC pour la douleur (score de 0 à 25), la raideur (0 à 10) et l'impotence fonctionnelle (0 à 85) et par les jugements d'efficacité du patient et du clinicien (échelle de 0 à 4)

² Tekeoglu et al, J Rheumatol Med Rehab 1998 ; 9 :220-4

Résultats :

Critères d'évaluation		ORTHOVISC (n=20)	Corticoïde (n=20)	p
Score de WOMAC total	Inclusion	45,5 ± 8,2	45,6 ± 10,3	NS
	15 ^{ème} semaine	30,9 ± 8,7	39,9 ± 7,9	0,002
Jugement global patient clinicien (très bien et bien) à 15 ^{ème} semaine (nombre de patients)	Patients	15 (75%)	8 (40%)	< 0,05
	Clinicien	16 (75%)	8 (40%)	< 0,01

L'évolution du score de WOMAC est comparable entre les deux groupes à la 3^{ème} semaine mais en faveur du groupe orthovisc à la 15^{ème} semaine (p=0,002).

Etude de Kalay (non publiée)

Objectif : évaluer l'efficacité de Orthovisc dans la gonarthrose

Méthodologie : étude randomisée, en ouvert contre un autre type de traitement (physiothérapie)

Nombre de patients analysés : 40 patients

Indication et critères d'inclusion: Gonarthrose de stade radiologique II-III sur l'échelle radiologique de Kellgren-Lawrence, chez des patients de plus de 50 ans, avec un score de douleur à l'échelle WOMAC de 13 ou plus pour le genou traité (et de moins de 13 pour l'autre genou).

Protocole de traitement :

- groupe Orthovisc : 20 patients avec 2 injections intra-articulaire à 1 semaine d'intervalle associées à la physiothérapie,
- groupe physiothérapie : 20 patients avec uniquement de la physiothérapie (10 séries de 5 jours par semaine chacune, comprenant massages, ondes courtes, exercices du quadriceps)

Durée de suivi : 50 jours

Critères d'évaluation :

- efficacité évaluée par :
 - les douleurs spontanée, en mouvement et la nuit sur une échelle visuelle analogique de 100 mm et sur l'échelle de Lickert (échelle de 0 à 4)
 - la raideur matinale (évaluation par le patient en minutes)
 - évaluation du traitement par le patient et le clinicien (échelle de 1 à 4)
- consommation de paracétamol (échelle de 0 à 3)
- tolérance

Résultats :

Critères d'évaluation	A l'inclusion		56 ^{ème} jour	
	Orthovisc (n=20)	Physiothérapie (n=20)	Orthovisc (n=20)	Physiothérapie (n=20)
Douleur spontanée (EVA)	2,61±1,25	2,21±0,93	0,17±0,41	0,58±0,64
Douleur en mouvement (EVA)	4,68±1,58	3,71±1,13	0,61±0,82	1,26±0,93
Douleur nocturne (EVA)	2,43±1,47	2,17±1,16	0,16±0,4	0,49±0,7
Raideur matinale (min)	10,75±4,67	14,35±9,06	2,05±3,24	6,75± ?
Consommation de paracétamol	2±0,32	2,0±0	0,8±0,77	1,25±0,55

A la fin de l'étude, dans le groupe Orthovisc, l'amélioration de tous les critères d'évaluation est statistiquement significative dès la 3^{ème} semaine et jusqu'à la fin de l'étude par rapport au groupe physiothérapie (p<0,05).

Evaluation du traitement par le patient et le clinicien : efficace ou très efficace pour 19 patients sur 20 dans le groupe Orthovisc et pour 12 patients sur 20 dans le groupe physiothérapie.

Tolérance : aucune complication n'a été observée. Deux patients ont eu des douleurs et gonflements après l'injection qui ont disparu dans les 24h.

Risques

D'après les 5 études fournies portant sur 141 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 ORTHOVISC 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 Rheumatology³ 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)⁴, 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 hyaluroniques⁵, 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.

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

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 ORTHOVISC 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.

³ ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

⁴ EULAR. Ann Rheum Dis 2003;62:1145-55

⁵ Lo et al. Jama 2003 ;290 (23) :3115-21

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 à une semaine d'intervalle) 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 Rheumatology³ et de l'European League Against Rheumatism⁴ et sur deux méta-analyse^{5,6} 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.

⁶ 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 :	ORTHOVISC , solution d'acide hyaluronique 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 à une semaine d'intervalle) 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.