

Avis de la Commission

28 avril 2004

Dispositif : **SINOVIAL** , solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 8 mg/ml, stérile, apyrogène

Conditionnement : seringue pré-remplie de 2,25 ml, luer lock
boîte de 1 seringue et boîte de 3 seringues

Fabricant : Laboratoires IBSA (Suisse)

Demandeur : Laboratoires GENEVRIER (France)

Nature de la demande

Demande de renouvellement 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 et de la prestation

■ Marquage CE

Classe II b, notifié par Service de Energie de l'Etat (0499), Luxembourg.

■ Description

Solution stérile, apyrogène, d'acide hyaluronique de poids moléculaire 0,8 à 1,2 millions de daltons. Concentration de 8 mg / ml en solution tampon physiologique.

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

■ 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.

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

2 Rapport performance/risques

Deux études en ouvert dont l'objectif est l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de SINOVIOL sont présentées. Aucune étude en double aveugle, contrôlée, randomisée contre placebo n'est fournie dans le dossier.

Etude Castellacci et al (non publiée)

Il s'agit d'une étude en ouvert, sur une durée de 6 mois et réalisée dans deux centres, concerne 63 patients atteints de gonarthrose chronique primaire ou secondaire (avec un score radiographique de Kellgren & Lawrence de II–IV) et un score minimum de 30 sur l'échelle visuelle analogique (EVA) pour l'évaluation de la douleur.

Le critère principal d'efficacité retenu était l'indice de WOMAC (auto-évaluation des patients) et les critères secondaires, la consommation de paracétamol (sans précision de l'unité) et une échelle verbale à 4 points (excellente, bonne, moyenne ou nulle) renseignée par l'investigateur et les patients. De même le critère de tolérance était une échelle verbale à 4 points (excellente, bonne, moyenne ou insupportable).

Le protocole de traitement a été de 5 injections intra-articulaires à une semaine d'intervalle.

Il existe une diminution statistiquement significative du score de WOMAC après 3 semaines que ce soit une analyse en intention de traiter ou en per protocole et avec une rémanence de 24 semaines. En ce qui concerne les critères secondaires, les jugements du patient et du praticien sont homogènes et l'efficacité est considérée comme bonne ou moyenne par la majorité des patients. Enfin l'analyse de la consommation en paracétamol n'a pas montré de différence significative au cours de l'étude.

L'effet indésirable le plus fréquent est une douleur au point d'injection. L'analyse des résultats indique que les jugements de l'investigateur à chaque visite sont de 87 à 100 % d'appréciations « excellentes » ou « bonnes » contre 76 à 92 % pour les patients.

Etude Michel et al (non publiée)

Il s'agit d'étude en ouverte, sur une durée de 7 semaines, concerne 40 patients atteints de gonarthrose primaire ou secondaire. Le protocole de traitement a été de une injection hebdomadaire de SINOVIOL pendant 5 semaines (évaluation avant traitement, à , 5 et 7 semaines)

L'efficacité a été évalué à l'aide de l'indice algo-fonctionnel de Lequesne. Les critères secondaires étaient les coprescriptions et la tolérance (évaluée par le patient et l'investigateur).

L'indice de Lequesne passe de 7,9 avant traitement à 3,2 à 7 semaines. Concernant les coprescriptions, à la 7^{me} semaine, aucun patient ne prend des antalgiques (9 patients avant traitement) et 4 patients prennent des AINS (14 patients avant traitement). La tolérance a été jugée bonne ou excellente par l'investigateur et le patient ; 16 patients sur 40 ont ressenti une légère sensation de brûlures au lieu d'injection.

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

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 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.

SINOVIAL 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.

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

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 SINOVIAL est suffisant pour le renouvellement d'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 3 à 5 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 Rheumatology¹, de l'European League Against Rheumatism² et deux méta-analyse^{3,4}, montre 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 unicompartimentale 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 :	SINOVIAL , 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.