

Avis de la Commission

12 mai 2004

Dispositif : **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 (distribution par 3 boîtes)

Fabricant : BIONICHE TEO (Irlande)

Demandeur : CHIESI (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 III, notifié par AMTAC MEDICA (0473), Irlande.

Description

Solution stérile, apyrogène, d'acide hyaluronique de poids moléculaire 0,5 à 0,73 millions de daltons. Concentration de 10 mg / ml en solution tampon physiologique.

Cet 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

Trois études ont été réalisées sur des patients atteints de gonarthrose, traités par SUPLASYN. Aucune étude en double aveugle, contrôlée, randomisée contre placebo n'est fournie dans le dossier.

Etude médico-économique Mazières et al (non publiée)

Il s'agit d'une médico-économique, observationnelle réalisée auprès de 324 rhumatologues portant sur 310 patients (232 évaluable), atteints de gonarthrose de sévérité modérée, traités par 3 injections à une semaine d'intervalle et suivis pendant 9 mois (5 visites).

Seuls les résultats de l'analyse intermédiaire portant sur 141 patients évaluable ayant terminé leur observation de 6 mois sont versés au dossier.

L'efficacité du traitement a été mesurée au moyen de l'indice de Lequesne (scores de 0 à 24) et du score de WOMAC (scores de 0 à 20). Les autres critères d'évaluation sont l'évaluation de la qualité de vie mesurée par l'échelle SF-12 (scores de 0 à 100), le coût de traitement de la gonarthrose avant et après la mise en route d'un traitement avec SUPLASYN et la consommation médicamenteuse (corticoïdes, antalgiques et AINS).

L'analyse des résultats montre que les valeurs moyennes de l'indice de Lequesne sont de 11,02 avant traitement, 8,04 à 3 mois et 7,73 à 6 mois. Le score de douleur de WOMAC est de 9,71 avant traitement, 6,62 à 3 mois et 6 à 6 mois (pour les 2 scores, $p < 0,0001$ pour les comparaisons entre les valeurs initiales et à 3 mois, les valeurs initiales et à 6 mois).

Les résultats concernant la qualité de vie ont montré des différences significatives sur les deux plans, physique et mental ($p < 0,0001$). Sur le plan physique, les scores sont de 33,8 avant traitement, 39,3 à 3 mois et 40,4 à 6 mois. Sur le plan mental, les scores sont de 41,6 avant traitement, 45,6 à 3 mois et 46,4 à 6 mois.

Au niveau des coûts, l'étude a permis d'observer une diminution qui touche tous les aspects du recours médical après traitement par Suplasyn (diminution du nombre de consultations chez le généraliste et le rhumatologue, du nombre d'arrêt de travail).

L'analyse des résultats montre également une diminution de la consommation médicamenteuse, et plus particulièrement des antalgiques (67,2 % des patients avant traitement (156/232) à 50,4 % à 6 mois (71/141)), des AINS (69 % des patients avant traitement (160/232) à 31 % à 6 mois (45/141)), des inhibiteurs de la pompe à protons (18,5 % des patients avant traitement (43/232) à 9,2 % à 6 mois (13/141)), des anti-arthrosiques symptomatique d'action lente (37,1 % des patients avant traitement (86/232) à 11,4 % à 6 mois (16/141)).

Etude Petrella et al¹ (2001)

Il s'agit d'une étude, comparative (versus un traitement médicamenteux : AINS + misoprostol), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles avec groupe placebo.

Elle 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)

A 4 et 12 semaines, il existe une amélioration significative par rapport à l'état initial et au groupe placebo (groupe 4), pour chacun des critères, dans 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.

Etude Petrella et al (2003) (non publiée)

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle portant sur 537 patients atteints de gonarthrose unilatérale, ayant reçu 2 cures de 3 injections à une semaine d'intervalle et suivis sur 4,5 ans (4 évaluations pour chaque cures : après chaque injection et 2 semaines après).

Le critère principal est l'évaluation de la douleur à la marche et au repos mesurée sur une échelle visuelle analogique. La tolérance est également évaluée. Seuls les résultats d'efficacité concernant la 1^{ère} cure sont disponibles (suivi sur 5 semaines - le nombre de patients analysés n'est pas précisé).

Concernant l'évaluation de la douleur à la marche, les pourcentages par rapport à l'état initial passent de 21,3 % lors de la 1^{ère} visite à 81,3 % lors de la dernière visite et concernant l'évaluation de la douleur au repos, les pourcentages par rapport à l'état initial passent de 15,1 % lors de la 1^{ère} visite à 83,4 % lors de la dernière visite (données de l'échelle EVA non précisées).

Durant les 5 semaines de suivi, aucun événement indésirable systémique n'a été observé ; les événements indésirables locaux correspondaient à une douleur locale, un gonflement au point d'injection dans 1,48% des cas.

Risques

Aucun effet indésirable grave n'a été constaté dans les études présentées.

Au total, le rapport performances/risques de SUPLASYN 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

¹ Petrella et al. Archives Internal Medicine 2002 ;162 :292-298

Les traitements sont en général associés.

L'American College of Rheumatology² 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)³, 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 hyaluroniques⁴, 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.

SUPLASYN 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 SUPLASYN 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.

² ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

³ EULAR. Ann Rheum Dis 2003;62:1145-55

⁴ 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 Rheumatology² et de l'European League Against Rheumatism³ et sur deux méta-analyse^{4,5}, 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 (ASRV) 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.

⁵ 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
<u>Arthroplastie par prothèse totale de genou</u>	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 :	SUPLASYN , 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.