

Avis de la Commission
1^{er} juin 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	STRUCTOVIAL , solution d'acide hyaluronique pour injections intra-articulaires
Modèles et références retenus :	Sans objet
Fabricant :	CROMA PHARMA GmbH (Autriche)
Demandeur :	PIERRE FABRE MEDICAMENT (France)
Données disponibles :	Similarité attestée par un examen de conception (au sens de la directive CEE 93/42) commun pour STRUCTOVIAL et une autre solution d'acide hyaluronique prise en charge
Service Attendu :	Suffisant , compte tenu de : - l'intérêt thérapeutique - l'intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de cette pathologie
Indication :	Gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS
<u>Eléments conditionnant le Service Attendu :</u>	
- Conditions 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'information du produit.
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Amélioration du Service Attendu :	Absence (ASA V) par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose déjà inscrits
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	4 ans (prise en charge jusqu'au 3 mai 2009, selon la date d'expiration de la prise en charge de SYNOCROM)
Conditions du renouvellement :	La CEPP attend pour STRUCTOVIAL, comme pour chaque solution d'acide hyaluronique, la démonstration de son efficacité dans la gonarthrose symptomatique par au moins un essai clinique réalisé selon une méthodologie rigoureuse, conforme aux exigences françaises et internationales actuelles. Cet essai devra avoir été réalisé en double insu, randomisé versus placebo, avec un critère principal bien précisé (servant de base au calcul du nombre de patients), évaluant l'amélioration de la douleur ou de la fonction, sur une période de suivi significative (minimum 6 mois), et sur un échantillon mathématiquement suffisant de patients. Les exigences pour cet essai sont décrites en annexe. Les résultats de chacun de ces essais doivent être portés à la connaissance de la commission, même en cas d'interruption de l'étude ou de résultats négatifs.
Population cible :	De l'ordre de 60 000 à 170 000

ARGUMENTAIRE

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.

▪ Modèles et références

Sans objet

▪ Conditionnement

Seringues en verre pré-remplies de 2 ml, munies d'un adaptateur luer-lock
Boîtes de 1 et 3 seringues

▪ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : gonarthrose.

Historique du remboursement

Plusieurs solutions d'acide hyaluronique sont actuellement inscrites sous nom de marque ou nom commercial sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale.

Par un avis du 6 avril 2005, la CEPP a informé les fabricants et/ou distributeurs de ces dispositifs inscrits des données qu'elle exigerait pour leur renouvellement. La méthodologie des études demandées est décrite en annexe.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

▪ Marquage CE

Classe III, notification par TÜV PRODUCT SERVICE (0123 - Autriche)

▪ Description

Solution stérile, apyrogène, d'acide hyaluronique (sel de sodium) de poids moléculaire 2,2 à 2,7 millions de daltons. La solution est isotonique avec un pH de 6,8 à 7,6.

Concentration de 10 mg/ml en solution tampon physiologique.

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

▪ Fonctions assurées

Fonctions de viscosupplémentation du liquide STRUCTOVIAL des articulations arthrosiques.

▪ Acte ou prestation associée

STRUCTOVIAL est injecté par voie intra-articulaire à l'aide d'une aiguille de taille appropriée à raison d'une injection par semaine pendant 3 semaines.

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

Deux méta-analyses^{1,2} disponibles concluent à une efficacité modérée des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose.

Les différentes solutions d'acide hyaluronique actuellement prises en charge diffèrent en termes de modalités d'extraction, de propriétés physico-chimiques, de poids moléculaire et de modalités d'utilisation (nombre et fréquence des injections). De ce fait, il paraît légitime de demander des études spécifiques d'efficacité clinique pour chacun de ces produits.

Aucune donnée relative à STRUCTOVIAL n'est disponible. Néanmoins, STRUCTOVIAL est identique à SYNOCROM, dispositif médical pour lequel le service rendu a été considéré comme suffisant. Cette similarité est attestée par un examen de conception (au sens de la directive CEE 93/42) commun pour SYNOCROM et STRUCTOVIAL.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique, de compensation du handicap

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, anti-inflammatoires non stéroïdiens -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

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 situerait plutôt en troisième intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS et ne concerne pas les mêmes patients.

STRUCTOVIAL fait partie des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injections intra-articulaires.

¹ Lo et al. Jama 2003 ;290 (23) :3115-21

² Wang et al. The Journal of Bone and Joint Surgery 2004 ;86-A(3) :538-45

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.

STRUCTOVIAL a un intérêt thérapeutique dans le traitement de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. Le genou est une des localisations communes de l'arthrose. 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.

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

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.

2.3 Impact

STRUCTOVIAL répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

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

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

Par ailleurs, elle conditionne ce service attendu aux mêmes indications et conditions de prescription et d'utilisation que celles des autres solutions d'acide hyaluronique déjà inscrites.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

Sans objet

- Modalités d'utilisation et de prescription

- 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'information du produit.

- Conditionnement

Sans objet

Amélioration du Service Attendu

L'analyse s'appuyant sur la littérature, comprenant notamment les avis de l'American College of Rheumatology, de l'European League Against Rheumatism et les deux méta-analyses pré-citées^{1,2}, 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 utilisées dans la gonarthrose.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASR V) de STRUCTOVIAL par rapport aux autres solutions d'acide hyaluronique utilisées dans la gonarthrose déjà inscrites.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

La CEPP attend pour STRUCTOVIAL, comme pour chaque solution d'acide hyaluronique, en vue de son renouvellement d'inscription sur la LPPR, la démonstration de son efficacité dans la gonarthrose symptomatique par au moins un essai clinique réalisé selon une méthodologie rigoureuse, conforme aux exigences françaises et internationales actuelles.

Cet essai devra avoir été réalisé en double insu, randomisé versus placebo, avec un critère principal bien précisé (servant de base au calcul du nombre de patients), évaluant l'amélioration de la douleur ou de la fonction, sur une période de suivi significative (minimum 6 mois), et sur un échantillon mathématiquement suffisant de patients. Les exigences pour cet essai sont décrites en annexe.

Les résultats de chacun de ces essais doivent être portés à la connaissance de la commission, même en cas d'interruption de l'étude ou de résultats négatifs.

Durée d'inscription proposée : 4 ans (prise en charge jusqu'au 3 mai 2009, selon la date d'expiration de la prise en charge de SYNOCROM)

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) 2003 concernant le traitement chirurgical de la gonarthrose sont les suivantes :

ACTE	Ensemble des établissements
Arthroplastie par prothèse totale de genou	43 300
Arthroplastie unicompartmentale fémoro-tibiale ou fémoro-patellaire par prothèse	6 950
Arthroplastie du genou avec résection articulaire large et reconstruction osseuse en un temps	510
Ostéotomie – métaphyse inférieure du fémur	810
Ostéotomie - métaphyse supérieure du tibia et du péroné	11 070
TOTAL	62 600

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.

ANNEXE

L'efficacité ne peut être démontrée que par des essais cliniques comparatifs randomisés versus placebo, d'une durée minimale de 6 mois.

Les études contrôlées randomisées attendues doivent avoir pour objectif de démontrer l'efficacité symptomatique des acides hyaluroniques en injection intra-articulaire dans la gonarthrose avec :

- pour critère principal : une mesure de la douleur ou de la fonction par un outil validé dans la gonarthrose
- pour critères secondaires :
 - ✓ douleur ou fonction (en fonction du critère principal)
 - ✓ appréciation globale de son état par le patient (EVA),
 - ✓ évolution et quantification des traitements antalgiques concomitants (analgésiques et/ou AINS),
 - ✓ critères de réponse OMERACT-OARSI,
 - ✓ tolérance, notamment en recueillant de façon précise les cas éventuels d'arthrites pseudo-septiques post-injection (ponction et analyse du liquide articulaire systématiques),
 - ✓ appréciation de la prolongation de l'effet symptomatique (rémanence)
- sur une population atteinte de gonarthroses précisément définies à l'entrée dans l'essai : démographie, mais aussi
 - ✓ exclusion des gonarthroses radiologiquement non certaines et des gonarthroses trop évoluées
 - ✓ localisation de la gonarthrose,
 - ✓ degré de sévérité de l'atteinte,
 - ✓ durée d'évolution depuis les premiers symptômes,
 - ✓ type d'évolution (nombre de poussées douloureuses ou douleur continue ; antécédents d'hydarthrose ; hydarthrose récidivante ou pas),
 - ✓ existence d'un liseré de chondrocalcinose radiologique ou pas,
 - ✓ historique des traitements antalgiques précédents et de la réponse du patient à ces traitements et quantification précise à l'inclusion,

Le recueil d'informations de type médico-économiques peut être intéressant, à travers la mesure de la consommation des soins dans chaque groupe.

- L'analyse statistique devrait s'employer à identifier les éventuels facteurs prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique. Il paraît nécessaire de préciser les réserves liées à l'analyse en sous-groupes sur le plan de la qualité méthodologique.
- Le nombre de patients inclus devrait répondre à un calcul précis, basé sur une différence clinique inter-groupe pré-établie sur le critère principal au « end-point », et des risques alpha et bêta bien précisés.
- Les sorties d'études devraient être précisément documentées et, en cas d'intolérance, suivies jusqu'à récupération clinique
- Pour tout essai clinique réalisé, les résultats doivent être portés à la connaissance de la commission et devraient faire l'objet d'une publication.