

Avis de la Commission

12 mai 2004

Dispositif : ADANT, solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 10 mg/ml, stérile, apyrogène

Conditionnement : seringue pré-remplie de 2,5 ml
boîte de 1 et 3 seringues

Demandeur : Laboratoires FORNET - groupe SANKYO (France)

Fabricant : TEDEC-MEIJER FARMA SA (Espagne)

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 le DGFPS (0318), Espagne.

Description

Solution stérile, apyrogène, d'acide hyaluronique de poids moléculaire 0,6 à 1,2 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 performances/risques

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

Performance

Etude Özgönel et al¹

Objectif : évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement par ADANT versus un autre acide hyaluronique

Méthodologie : étude ouverte, randomisée, comparative versus Orthovisc (1 à 2,9.10⁶ Daltons)

Nombre de patients et protocole : 20 patients (pas de précision sur la répartition des groupes)

3 injections à 1 semaine d'intervalle pour les 2 groupes.

Evaluations à 1, 3, 8 et 12 semaines.

Indication : gonarthrose selon les critères de l'ACR (American College of Rheumatology)

Durée : 12 semaines

Critères d'évaluation :

- Efficacité évaluée par les paramètres WOMAC (douleur nocturne, douleur en position assise, douleur lors de la marche, douleur lors de la descente et de la montée des escaliers) en utilisant l'échelle de douleur de Likert (échelle de 1 à 5: 1=aucune douleur, 5=douleur extrêmement sévère)

- Tolérance

Résultats :

Efficacité :

Critères d'évaluation	A l'inclusion		12 ^{ème} semaine	
	Adant	Orthovisc	Adant	Orthovisc
douleur nocturne	3,20	2,80	1,30	1,40
douleur en position assise	2,20	1,70	1,20	1,00
douleur lors de la marche	3,10	3,20	1,30	1,60
douleur lors de la montée des escaliers	3,40	4,60	1,70	3,00
douleur lors de la descente des escaliers	3,70	4,10	2,00	2,40

Pour tous les critères d'évaluation, il n'y a pas de différences significatives entre les 2 groupes sauf pour les scores de douleur lors de la montée des escaliers à la 12^{ème} semaine (p=0,043).

Tolérance : aucun effet indésirable ou arrêt prématuré

¹ Özgönel et al. Hipokrat Lokomör 2003 ;25 :83-7

Etude Zegerman et al (non publiée)

Objectif : évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement par ADANT versus AINS

Méthodologie : étude ouverte, randomisée, comparative versus Relifex

Nombre de patients et protocole : 21 patients

- groupe ADANT : 10 patients (5 injections à 1 semaine d'intervalle)
- groupe Relifex : 11 patients (500 mg per os 2 fois par jour pendant 18 semaines)

Evaluations à l'inclusion et à 4, 12, 18 et 26 semaines.

Indication : gonarthrose de stade I à III sur l'échelle radiologique de Kellgren-Laurence

Durée : 26 semaines

Critères d'évaluation :

- Efficacité évaluée par la douleur lors du déplacement et au repos, le gonflement et la sensibilité de l'articulation (évaluation par l'investigateur sur une échelle de 0 à 3) ; la douleur, la raideur et la capacité aux activités journalières sont évaluées sur une échelle visuelle analogique.
- Consommation d'AINS
- Tolérance

Résultats :

Efficacité (les valeurs absolues, à toutes les évaluations, ne sont pas précisées)

- gonflement : par rapport à l'examen initial, à la semaine 18, groupe ADANT, diminution de 75% et groupe Relifex, diminution de 16,6% ($p=0,049$)
- douleurs lors des déplacements et au repos, sensibilité : amélioration dans le groupe ADANT, par rapport au groupe Relifex, non significative si les paramètres sont analysés individuellement mais significatif sur la moyenne de l'ensemble ($p=0,027$)
- douleur, capacité aux activités journalières : à 18 semaines, amélioration significative dans le groupe ADANT par rapport au groupe Relifex sur la douleur ($p=0,022$) et sur l'activité quotidienne ($p=0,055$) ; à 26 semaines, pas de différence significative.

Consommation d'AINS : groupe Relifex, 6 patients sur 11 ; groupe ADANT, 2 sur 10 ($p=0,04$)

Tolérance : effets indésirables locaux : irritation localisée (1 patient), gonflement (2 patients), douleur au site d'injection (5 patients), augmentation de la température cutanée (4 patients)
2 arrêts prématurés dans le groupe Relifex (anomalies de l'examen sanguin)

Etude Roman et al²

Objectif : évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement par ADANT versus un autre acide hyaluronique

Méthodologie : étude randomisée, en double aveugle, comparative versus HYALGAN (0,8.10⁶ Da)

Nombre de patients et protocole : 49 patients (groupe ADANT : 30 patients, groupe Hyalgan : 19 patients) avec 5 injections à 1 semaine d'intervalle pour les 2 groupes.

Indication : gonarthrose de stade II ou III sur l'échelle radiologique de Kellgren-Laurence

Durée : 6 mois

Critères d'évaluation :

- Efficacité évaluée sur une échelle de jugement global d'amélioration (excellente, bonne, acceptable ou nulle) renseignée par le patient
- consommation d'antalgiques et d'AINS
- tolérance

Résultats :

- *Efficacité* : l'amélioration a été jugée "excellente" ou "bonne" par :
 - à 5 semaines : groupe ADANT 13 patients sur 30, groupe Hyalgan 7 patients sur 19
 - à 3 mois : groupe ADANT 15 patients sur 30, groupe Hyalgan 4 patients sur 19
 - à 6 mois : groupe ADANT 10 patients sur 30, groupe Hyalgan 3 patients sur 19
- *Consommation d'AINS ou d'antalgiques* : pas de diminution de consommation dans les deux groupes.
- *Tolérance* : douleurs au point d'injection constatées chez 6 patients sur 30 dans le groupe ADANT et chez 2 patients sur 19 dans le groupe Hyalgan ($p<0,001$).

² Roman et al. Clinical Rheumatology 2000 ;19 :204-206

Etude Parrera et al³

Objectif : évaluation de l'efficacité d'un traitement par ADANT

Méthodologie : étude ouverte, multicentrique

Nombre de patients et protocole : 243 patients (237 évaluable) avec 5 injections à 1 semaine d'intervalle

Indication : gonarthrose de stade I à III sur l'échelle radiologique de Kellgren-Laurence

Durée : 6 mois

Critères d'évaluation :

- Efficacité évaluée par la douleur (spontanée et en mouvement) mesurée sur une échelle visuelle analogique (EVA) et par une échelle de jugement global de l'efficacité à 4 points, renseignée par le patient et l'investigateur.

- Tolérance

Résultats :

- *Efficacité* : entre la 3^{ème} semaine de traitement et à 6 mois de recul, la douleur spontanée et en mouvement est significativement diminuée ($p < 0,0001$) (valeurs absolues non précisées)

Six mois après traitement (180 patients), les résultats sont considérés comme très bons pour 125 patients (75%), bons pour 11 patients (6,2%), acceptables pour 15 patients (8,2%) et nuls pour 10 patients (10,3%)

- *Tolérance* : 23 effets secondaires essentiellement locaux (douleur ou une inflammation au point d'injection) qui ont régressé spontanément.

Etude Couceiro et al (non publiée)

Objectif : évaluation de l'efficacité d'un traitement par ADANT

Méthodologie : études ouverte, prospective, multicentrique

Nombre de patients et protocole : 112 patients avec 5 injections à 1 semaine d'intervalle

Indication : gonarthrose confirmée radiologiquement

Durée : 6 mois

Critères d'évaluation :

- Efficacité évaluée par un score fonctionnel obtenu par addition de 5 items (douleurs, mobilité, marche, montée/descente d'escaliers, marche en charge)

- Tolérance

Résultats :

- Efficacité (100 patients) : le score passe de $22,6 \pm 10,7$ lors de l'inclusion à $37,6 \pm 12,5$ à 6 mois ($p = 0,0001$)

- Tolérance (108 patients) : 6 effets secondaires locaux qui ont régressé spontanément

Risques

D'après les 5 études fournies portant sur environ 400 patients, les effets indésirables (47 patients) consistent essentiellement en des douleurs ou des gonflements au point d'injection et disparaissent sous 24h à 48h.

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

³ Parera et al. Revista española de Reumatología 2000 ;27(8) :337-345

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 Rheumatology⁴ 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)⁵, 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 hyaluroniques⁶, 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.

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

⁵ EULAR. Ann Rheum Dis 2003;62:1145-55

⁶ 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 ADANT 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 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.
- 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 Rheumatology⁴, de l'European League Against Rheumatism⁵ et de deux méta-analyse^{6,7}, 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.

⁷ 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%
TOTAL	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 :	ADANT , 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'information 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.