

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

05 avril 2006

CONCLUSIONS	
Nom :	CYSTISTAT 40mg/50ml , solution stérile d'hyaluronate de sodium
Modèles et références :	Nomenclature européenne : NF EN ISO 15225
Fabricant et Demandeur:	BIONICHE
Indications :	- Cystites interstitielles - Cystites bactériennes récidivantes - Cystites radiques, les cystites sur sonde urinaire lorsque le sondage est de longue durée
Données disponibles :	Le dossier médico-technique repose sur 15 études de faible niveau méthodologique. Seules 4 études peuvent être retenues pour l'évaluation du dossier et concernent uniquement des patients souffrant de cystite interstitielle. L'étude Morales est une étude prospective non contrôlée de 25 patients suivis pendant 48 semaines. Elle rapporte 9 patients sur 25 (36%) de perdus de vue à 48 semaines et le taux de réponse partielle ou complète est de 8 sur 25 (32%) en intention de traiter. L'étude Nordling et Kallestrup est une étude prospective non contrôlée de 20 patients suivis pendant 3 ans. 4 patients sur 20 (20%) ont répondu complètement au traitement à 3 ans. L'étude Porru est une étude rétrospective non contrôlée de 10 patients suivis pendant 6 mois. 7 patients sur 10 n'ont rapporté aucune amélioration en terme de douleurs durant tout le suivi de l'étude. L'étude Leppilahti est une série de 11 patients suivis pendant 1 an. L'étude rapporte 3 réponders long-terme dont la réponse s'est maintenue pendant 5 mois. 5 patients ont répondu à 2 semaines du traitement mais la réponse n'était pas maintenue à 5 mois. 3 patients n'ont pas répondu au traitement.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant Au total, l'efficacité thérapeutique de CYSTISTAT dans la cystite interstitielle n'est pas démontrée vu que seule une faible proportion de patients souffrant de cystite interstitielle répond au traitement par CYSTISTAT, et que pour la majorité d'entre eux, cette réponse est transitoire. Les autres indications revendiquées ne sont argumentées par aucune étude évaluable.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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

Référence interne : CYSTISTAT
Nomenclature européenne : NF EN ISO 15225
Code ACL : 7690516

■ Conditionnement

Flacon de 50 ml renfermant chacun 40 mg de hyaluronate de sodium
Boite de 1 flacon

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :
CYSTISTAT a pour but d'aider l'organisme de façon temporaire pour le remplacement de la couche de GlycosAminoGlycane (GAG) qui protège l'urothélium des agressions.
Cette altération se retrouve dans de nombreuses pathologies regroupées sous le terme générique de cystite et a été notamment mis en évidence dans les cystites interstitielles, les cystites bactériennes récidivantes, les cystites radiques, les cystites sur sonde urinaire lorsque le sondage est de longue durée, etc.....

CYSTISTAT est administré en instillation endovésicale après vidange de la vessie.
Il est recommandé de retenir le produit dans la vessie le plus longtemps possible et au moins 30 minutes.
Un flacon est utilisé à chaque administration.

La posologie recommandée est la suivante :
Traitement d'attaque : 6 à 8 instillations selon le protocole 1 instillation par semaine pendant 4 semaines puis une instillation par mois pendant 2 à 4 mois.
Traitement d'entretien : pour éviter les rechutes certains auteurs préconisent d'administrer une instillation toutes les 8 à 12 semaines.
En cas de rechute : refaire un traitement d'attaque.

Historique du remboursement

Produit actuellement non remboursé.

Une demande d'inscription a déjà été déposée en 2002 dans l'indication de cystite interstitielle. Cette demande a conduit à un avis défavorable (service rendu insuffisant) rendu le 05 février 2003, devant l'insuffisance des données fournies^{1,2,3}.

Caractéristiques du produit

■ Marquage CE

Classe IIa, notification par AMTAC MEDICA (0473), Grande-Bretagne.

■ Description

Solution stérile d'acide hyaluronique :

hyaluronate de sodium40 mg

excipients : chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, eau PPI (QSP 50 ml)

Acide hyaluronique hautement purifié produit par fermentation bactérienne sur milieu de culture synthétique - PM : 500 à 1000 kDa

■ Fonctions assurées

Le mode d'action repose sur une action mécanique protectrice de l'urothélium vésical selon la théorie de l'épithélium perméable.

Selon cette théorie⁴, les troubles seraient liés à une altération de la couche protectrice de GlycosAminoGlycane (GAG) avec pénétration des ions K⁺. L'acide hyaluronique permettrait de rétablir de façon transitoire cette couche GAG.

■ Acte associés

Administration par une infirmière sous contrôle d'un spécialiste en urologie ou en gynécologie (dans un établissement de santé).

Inscrit à la NGAP : instillation et/ou lavage vésical (sonde en place).

¹ Morales A. J Urol, 1996, 156:45-48

² Porru D. Urol Int, 1997, 59:26-29

³ Nordling J. Urology, 2001, (57) Suppl. 6A:123

⁴ [Parsons CL Neurourol Urodyn.](#) 1994;13(5):515-20

Service Attendu

1. Intérêt du produit

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Le dossier médico-technique repose sur 15 études de faible niveau méthodologique.

Parmi ces 15 études, 11^{5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15} d'entre elles ne sont pas publiées et ne sont fournies que sous forme de résumés. De ce fait, la qualité méthodologique et la validité des résultats ne peuvent être vérifiées.

Les 4 études retenues^{1,2,16,17} pour l'évaluation du dossier sont des études publiées et concernent uniquement des patients ayant une cystite interstitielle.

Les autres indications revendiquées ne sont argumentées par aucune étude évaluable.

L'étude Morales¹ est une étude prospective non contrôlée de 25 patients ayant une cystite interstitielle et suivis pendant 48 semaines. Les patients reçoivent une instillation hebdomadaire pendant 4 semaines, puis une instillation mensuelle pour les répondeurs. La réponse au traitement est considérée comme complète pour une diminution d'au moins 90% du score des symptômes, des douleurs et de la fréquence. Un patient est sorti d'essai dès la première instillation pour exacerbation des douleurs.

A 12 semaines, 6 patients sur 24 ont une réponse complète, et 11 patients sur 24 ont une réponse partielle (diminution de 50 à 90% du score de symptômes). Sur ces 17 patients sur 24 (71%) ayant répondu complètement ou partiellement à 12 semaines, 2 patients répondent complètement à 48 semaines et 6 ont une réponse partielle (réponse partielle ou complète de l'ordre de 50% à 48 semaines).

Ainsi, cette étude recense 9 patients sur 25 (36%) de perdus de vue à 48 semaines, le taux de réponse partielle ou complète étant de 32% (8/25) en intention de traiter.

L'étude Nordling et Kallestrup¹⁶ est une étude prospective non contrôlée de 20 patients suivis pendant 3 ans. Tous les patients reçoivent une instillation hebdomadaire pendant 1 mois, puis une instillation mensuelle pendant les 2 mois suivants ; il est ensuite proposé aux patients de poursuivre le traitement avec une instillation mensuelle. La réponse au traitement est évaluée sous forme de questionnaire sur la fréquence des mictions, la douleur et la consommation d'antalgique. La définition du répondeur complet, partiel ou non répondeur n'est pas précisée.

A 3 mois, 6 patients étaient non répondeurs et 1 patient a été exclu pour cystectomie. Parmi les 13 patients répondeurs qui ont poursuivi le traitement après 3 mois, 4 d'entre eux ont une réponse complète à 3 ans et 7 d'entre eux une réponse partielle.

Ainsi, 4 patients sur 20 (20%) ont répondu complètement au traitement à 3 ans avec une diminution du score de douleur de 47 mm à 9 mm (échelle visuelle analogique de 100 mm), une diminution de la fréquence moyenne urinaire diurne (11 à 7 fois) et de la fréquence urinaire nocturne (5 à 2).

L'étude Porru² est une étude rétrospective non contrôlée de 10 patients suivis pendant 6 mois et recevant une instillation hebdomadaire pendant 6 semaines puis mensuelle. La réponse au traitement est évaluée sur un score de symptômes et la fréquence des mictions. 7 patients sur 10 n'ont rapporté aucune amélioration en terme de douleurs durant tout le suivi de l'étude. La

⁵ Searles J. Abstract 12th ESPU meeting and 3rd ICCS Congress BJU international 87, Suppl 1.67 in BJU 2001

⁶ Constantinides C. 55th American Urological Association. September 2003 Abstract book

⁷ Delgado Jose M. 55th American Urological Association. September 2003 Abstract book

⁸ Manas A. 55th American Urological Association. September 2003 Abstract book

⁹ Riedl CR. 55th American Urological Association. September 2003 Abstract book

¹⁰ Singh M. Abstract International Continence Society 33rd annual Meeting Florence October 5-9 2003

¹¹ Diamatopoulos J. Abstract European Society for therapeutic radiology and oncology (ESTRO) congress 24-28 2004

¹² Riedl C. Abstract MICA meeting 2004 Roma Italy

¹³ Riedl C. Abstract MICA meeting 2004 Roma Italy

¹⁴ Whitmore K. Abstract MICA meeting 2004 Roma Italy

¹⁵ Xu Gang East China Urology Congress July 2-4, 2004

¹⁶ Kallestrup EB. Scand J Urol Nephrol, 2005, 39 :143-7

¹⁷ Leppilahti M. Urology, 2002, 60 :46-50

fréquence des mictions a été améliorée chez 30% des patients (nombre de patients améliorés non communiqués, score de fréquence diminué de 5 à 3,8 à 6 mois).

L'étude Leppilahti¹⁷ est une série de 11 patients suivis pendant 1 an. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la distension vésicale associée à CYSTISTAT et de relier la réponse clinique à l'intensité d'adhésion intercellulaire du ICAM-1.

Les patients ont reçu 1 instillation hebdomadaire pendant 4 semaines de CYSTISTAT et sont considérés comme répondeurs lorsqu'ils rapportent une diminution de la douleur d'au moins 75% sur l'échelle visuelle analogique (valeurs non communiquées).

L'étude rapporte 3 patients à long-terme dont la réponse s'est maintenue pendant 5 mois. 5 patients ont répondu à 2 semaines du traitement mais la réponse n'était pas maintenue à 5 mois. 3 patients n'ont pas répondu au traitement.

Ainsi, ces études montrent que seule une faible proportion de patients souffrant de cystite interstitielle répond au traitement par CYSTISTAT, et que pour la majorité d'entre eux, cette réponse est transitoire.

Au total, l'efficacité thérapeutique de CYSTISTAT dans la cystite interstitielle n'est pas démontrée. L'efficacité thérapeutique de CYSTISTAT dans les autres indications revendiquées (cystites bactériennes récidivantes, cystites radiques, cystites sur sonde urinaire lorsque le sondage est de longue durée) n'est pas démontrée.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Actuellement, en France, il n'existe aucun traitement validé dans la cystite interstitielle, ni de consensus sur les modalités de prise en charge.

Il est proposé aux patients^{18,19} :

- Instauration de règles hygiéno-diététiques et traitement antalgique,
- Hydrodistension de la vessie au cours d'un examen endoscopique sous anesthésie générale,
- Traitements médicamenteux hors AMM qui n'ont pas fait l'objet d'études de niveau de preuve suffisant : ils sont peu efficaces et leur effet est transitoire :
 - par voie orale : anti-inflammatoire, anti-histaminique, anticonvulsivant, antidépresseur (amitriptiline), pentosan (ELMIRON),
 - en instillation vésicale selon la théorie du défaut de perméabilité de l'urothélium (réparateurs de la couche de glycosaminoglycanes) : diméthyl sulfoxyde (DMSO), sulfate d'héparine, cimétidine,
- Traitement chirurgical : entérocystoplastie d'agrandissement en dernière intention.

Les données fournies dans le dossier ne permettent pas d'établir la place spécifique de CYSTISTAT dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des cystites interstitielles, ni dans les cystites bactériennes récidivantes, cystites radiques ou cystites sur sonde urinaire lorsque le sondage est de longue durée.

¹⁸ Lechevallier E. Prog Urol. 1995 ; 5 (1) : 21-30

¹⁹ Dell JR. J Reprod Med. 2004 ; 49 (3 suppl) : 243-52

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

La cystite interstitielle est une maladie chronique inflammatoire de la vessie caractérisée par un syndrome de cystite (douleurs lors de la réplétion vésicale, pollakiurie et urgence) sans infection associée.

L'étiologie de cette pathologie n'est pas connue.

Le diagnostic de cystite interstitielle est un diagnostic difficile symptomatique d'exclusion.

La cystite interstitielle est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La cystite interstitielle touche environ 50 cas pour 100 000 habitants aux USA²⁰ mais le nombre de patients concernés serait sous-estimé²¹.

La cystite interstitielle est représentée à 90% par des femmes.

2.3 Impact

Au vu des données disponibles, l'intérêt spécifique de CYSTISTAT pour la santé publique n'est pas établi.

L'intérêt revendiqué dans la cystite interstitielle répond à un besoin non couvert.

Le traitement de la cystite interstitielle présente un intérêt pour la santé publique compte tenu du retentissement sur la qualité de vie de cette pathologie. Mais, l'intérêt spécifique de CYSTISTAT pour la santé publique n'est pas établi.

Concernant les autres indications revendiquées par le fabricant, la Commission ne peut se prononcer devant l'absence de données évaluables.

La Commission engage néanmoins le fabricant à poursuivre des investigations dans le traitement des cystites radiques et le traitement des cystites bactériennes récidivantes avec des essais méthodologiquement bien menés (définition et nombre suffisant de patients, critères d'évaluation fiables et correctement définis).

Au total, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu par CYSTISTAT est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

²⁰ Clemens JQ. J Urol 2005 ;173(1) :98-102

²¹ Clemens JQ. J Urol 2005 ; 174(2) :576-80