



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS  
AVIS DE LA COMMISSION

7 juillet 2009

<b>CONCLUSIONS</b>	
Nom :	<b>SINOVIAL</b> , solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
Modèles et références retenus :	Boîte de 3 seringues
Fabricant :	<b>GELFIPHARMA International Srl</b>
Demandeur :	<b>Laboratoires GENEVRIER</b>
Données disponibles :	<p>Trois études cliniques sont fournies :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- une étude observationnelle évaluant la tolérance de SINOVIAL chez 63 patients suivis pendant 24 semaines,</li><li>- une étude rétrospective réalisée sur 40 patients suivis pendant 7 semaines,</li><li>- une étude observationnelle rétrospective menée chez 408 patients en conditions réelles d'utilisation.</li></ul> <p>Un protocole d'étude clinique mis en place par le demandeur dans le cadre de la demande d'étude post-inscription, dont les résultats ne sont pas encore disponibles.</p>
Service Rendu (SR) :	<p><b>Suffisant</b>, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>l'intérêt thérapeutique</b> des acides hyaluroniques dans le traitement symptomatique de la gonarthrose,</li><li>- <b>l'intérêt de santé publique rendu</b> compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de cette pathologie.</li></ul>
Indications :	Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Eléments conditionnant le SR :	<ul style="list-style-type: none"><li>- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</li><li>- Modalités de prescription et d'utilisation : La prise en charge est assurée 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 d'utilisation et de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur les documents d'information du produit.</li></ul>
Amélioration du SR :	<b>ASR de niveau V</b> par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose inscrits sur la LPP.

Type d'inscription :	<b>Nom de marque</b>
Durée d'inscription :	<b>2 ans</b> La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations prolonge l'inscription sur la LPPR pendant 2 ans, dans l'attente des résultats de l'étude post-inscription en cours.
Conditions du renouvellement :	Transmission des résultats de l'étude post-inscription en cours.
Population cible :	<b>90 000 à 230 000</b>

## ARGUMENTAIRE

### 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.

Le renouvellement d'inscription a été conditionné à la démonstration de l'efficacité par un essai clinique réalisé selon une méthode rigoureuse, conforme aux exigences françaises et internationales actuelles.

Cet essai doit être réalisé en double insu, randomisé versus placebo (essai de supériorité) ou, à défaut, versus un acide hyaluronique (essai de non infériorité) de référence qui a fait la preuve de son efficacité par une étude clinique contrôlée randomisée 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 (avis de la CEPP du 06 avril 2005, modifié le 25 octobre 2006).

#### ■ Modèles et références

Boîte de 3 seringues.

#### ■ Conditionnement

SINOVIAL est présenté en boîte de trois seringues pré-remplies.

#### ■ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ».

### Historique du remboursement

- Deuxième demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR : 1<sup>er</sup> renouvellement en 2004.

- Quatorze solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique sont inscrites sur la LPPR sous nom de marque. Une solution qualifiée de médicament est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables (HYALGAN).

### Caractéristiques du produit et de la prestation associée

#### ■ Marquage CE

Classe III, notification le 26/06/2001 par SNCH (0499), Luxembourg.

#### ■ Description

Solutions visco-élastiques d'acide hyaluronique physiologique tamponnée, stérile et apyrogène, dont l'acide hyaluronique est issu de fermentation bactérienne utilisant un milieu ne comportant pas de dérivé d'origine animale. Le poids moléculaire est compris entre 0,8 et 1,2 millions de daltons et la concentration est de 8 mg/ml.

SINOVIAL 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.

■ **Fonctions assurées**

Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

■ **Acte ou prestation associée**

Acte inscrit à la CCAM, code NZLB001.

## Service Rendu

### 1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Trois études cliniques et un protocole d'étude post-inscription sont fournis pour argumenter la demande de renouvellement d'inscription :

Une étude<sup>1</sup> clinique observationnelle a évalué chez 63 patients la sécurité et le profil de tolérance à 24 semaines de SINOVIAL administré à raison d'une injection par semaine pendant 5 semaines consécutives. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été une douleur et/ou une sensation de brûlures au point d'injection (18 cas sur les 310 injections, 5,8%). Quatre effets indésirables ont été considérés comme probablement liés au traitement (hématome au point d'injection, tension dans le genou, fièvre et diarrhée, et malaise vagal à l'injection). Il n'y a pas eu d'abandon dû au traitement.

Il s'agit d'une étude prospective réalisée en ouvert sans comparateur. L'efficacité thérapeutique a été évaluée en tant que critère secondaire par la variation de l'indice de WOMAC par rapport à l'inclusion. Cette étude ne permet pas de répondre à la demande de la CEPP.

Une étude<sup>2</sup> rétrospective a évalué, chez 40 patients, l'efficacité et la tolérance à 7 semaines de SINOVIAL administré à raison d'une injection par semaine pendant 5 semaines consécutives. L'indice algo-fonctionnel de Lequesne a été mesuré à l'inclusion et 2 semaines après la fin du cycle d'injection.

Cette étude ne permet pas de répondre à la demande de la CEPP.

Une étude<sup>3</sup> observationnelle rétrospective a été menée chez 408 patients afin de vérifier l'efficacité et la tolérance de la viscosupplémentation par SINOVIAL dans le traitement de la gonarthrose, en conditions réelles d'utilisation. Le recueil des données a été réalisé par 58 rhumatologues et 3 rééducateurs fonctionnels par le biais de 2 questionnaires, l'un destiné au médecin et l'autre au patient. Les patients avaient reçu au moins une injection de SINOVIAL, en moyenne 8 mois avant l'inclusion. 65,4% des patients se plaignaient de leur gonarthrose depuis plus de 2 ans. Cette étude a rapporté que 68,3% des patients estimaient que leur genou fonctionnait mieux à beaucoup mieux. L'amélioration du fonctionnement du genou était plus fréquente chez les sujets avec un indice de masse corporelle faible et une gonarthrose récente (inférieure à 5 ans).

Cette étude ne permet pas de répondre à la demande de la CEPP.

Afin de répondre à la demande d'étude post-inscription de la CEPP, une étude clinique de non infériorité de SINOVIAL *versus* SYNVISCO a été mise en place. La CEPP a vérifié en janvier 2009 l'adéquation du protocole avec les objectifs définis pour le renouvellement d'inscription. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle conduite sur 400 patients. Le critère évalué est l'évolution du score moyen de la douleur mesurée par l'échelle de WOMAC à 6 mois.

<sup>1</sup> Theiler R et al. Overall tolerability and analgesic activity of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2005, 21(11): 1727-33

<sup>2</sup> Castellacci E et al. Antalgic effect and clinical tolerability of hyaluronic acid in patients with degenerative diseases of knee cartilage: an outpatient treatment survey. *Drugs Exp Clin Res*. 2004, 30(2): 67-73

<sup>3</sup> Efficacité et tolérance de la viscosupplémentation par SINOVIAL dans le traitement de la gonarthrose : résultats d'une étude rétrospective observationnelle. Inserm U657, département de pharmacologie, Université Victor Segalen, Bordeaux II

## 1.2 Place dans la stratégie thérapeutique et 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, 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<sup>4</sup> 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)<sup>5</sup>, la viscosupplémentation serait indiquée avant la chirurgie non conservatrice.

Les recommandations Osteoarthritis Research International<sup>6</sup> (OARSI) de 2008 rappelle que l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de gonarthrose nécessite une combinaison de traitements non-pharmacologiques et pharmacologiques.

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 réalisée en 2003 étudiant les acides hyaluroniques, l'efficacité des AINS et celle des acides hyaluroniques seraient comparables 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.

Quatre méta-analyses concernant les acides hyaluroniques sont disponibles :

- Deux méta-analyses<sup>7,8</sup> concluent à une efficacité modérée des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose.
- Une troisième méta-analyse<sup>9</sup> (2006) conclut à l'efficacité des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose (effets bénéfiques sur la douleur, la fonction et l'évaluation globale du patient) tout en précisant que l'ampleur de l'effet varie, entre autre, en fonction des produits et du protocole des études ; les auteurs concluent qu'il faut rester prudent avant de conclure quant à la valeur relative des différents produits de cette classe.

<sup>4</sup> ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

<sup>5</sup> Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62 :1145-1155

<sup>6</sup> Zhang W et al. University of Edinburgh, Osteoarticular Research Group, The Queen's Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, United Kingdom. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage. 2008 Feb;16(2):137-62

<sup>7</sup> Lo et al. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA 2003 ;290 (23) :3115-21

<sup>8</sup> Wang et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am. 2004 ;86-A(3) :538-45

<sup>9</sup> Bellamy et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 April 19 (2) :CD005321

- Une méta-analyse<sup>10</sup> de 2007 conclut à l'absence de supériorité de SYNVISCO, en termes d'efficacité, par rapport aux acides hyaluroniques standards et à un risque plus élevé d'effets indésirables associés à SYNVISCO.

SINOVIAL fait partie des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire.

***La place de la viscosupplémentation dans la stratégie thérapeutique n'est pas complètement définie. Elle correspond le plus souvent à un traitement de 3<sup>ème</sup> 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.***

***Compte tenu des données fournies, la Commission estime que SINOVIAL a un intérêt thérapeutique dans le traitement de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.***

## 2. Intérêt de santé publique rendu

### 2.1 Gravité de la pathologie

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. Coxarthrose et gonarthrose sont responsables d'une diminution de la qualité de vie et leur retentissement psychologique est important.

***L'arthrose 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

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, et plus fréquemment les femmes (2 femmes pour un homme).

Selon les données de l'enquête française Santé et Protection Sociale 2006<sup>11</sup>, 9,6 % des hommes et 17,3 % des femmes déclarent avoir de l'arthrose. A partir de l'estimation INED de la population française de plus de 15 ans au 1<sup>er</sup> janvier 2008, la population de patients atteints d'arthrose peut être estimée à environ 6,9 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 atteints d'arthrose ont été inclus, dont 84,5% avaient un diagnostic clinique et radiologique d'arthrose. Dans 31,5% des cas, le genou était touché.

En reprenant l'estimation de 6,9 millions pour la population de patients atteints d'arthrose, on peut estimer le nombre actuel de sujets atteints de gonarthrose en France à 1,8 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 2008 à 1,8 millions.

<sup>10</sup> Reichenbach et al. Hyalan versus Hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee : a systematic review and meta-analysis. Arthritis and Rheum 2007 ; 57 (8) : 1410-18

<sup>11</sup> IRDES, Enquête Santé Protection Sociale 2006

Une enquête épidémiologique pilote<sup>12</sup> menée en 2005 en Bretagne et dans les Alpes Maritimes estime la prévalence de la gonarthrose symptomatique à 7,6% de la population âgée de 40 à 75 ans. En extrapolant ce résultat à l'ensemble de la population française, le nombre de sujets âgés de 40 à 75 ans atteints de gonarthrose symptomatique peut être estimé à 1,9 millions en 2008.

D'autre part, selon l'enquête Santé et Protection Sociale 2006, 23,2 % des personnes de plus de 65 ans déclarent avoir une arthrose du genou. La population de patients atteints de gonarthrose de plus de 65 ans représenterait donc environ 2,3 millions de personnes.

**Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,8 et 2,3 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France.**

### 2.3 Impact

L'acide hyaluronique SINOVIAL répond à un besoin déjà couvert.

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

**En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Rendu de SINOVIAL 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 dans les mêmes indications et conditions de prescription et d'utilisation que celles des autres solutions d'acide hyaluronique déjà inscrites.**

## Eléments conditionnant le Service Rendu

### ■ Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

### ■ Modalités d'utilisation et de prescription

La prise en charge est assurée 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 d'utilisation et de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur les documents d'information du produit.

## Amélioration du Service Rendu

**Dans l'attente des résultats de l'étude post-inscription en cours, la Commission maintient l'Amélioration du Service Rendu de niveau V (ASR V) de SINOVIAL par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose inscrits sur la LPP.**

<sup>12</sup> Roux C et al. Screening for hip and knee osteoarthritis in the general population: predictive value of a questionnaire and prevalence estimates. Ann Rheum Dis. 2008 ; 67(10): 1406-11

## Conditions de renouvellement et durée d'inscription

### Conditions de renouvellement :

Transmission des résultats de l'étude post-inscription en cours.

### Durée d'inscription proposée : 2 ans

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations prolonge l'inscription sur la LPPR pendant 2 ans, dans l'attente des résultats de l'étude post-inscription en cours.

## Population cible

La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique correspondant aux indications retenues est difficile à estimer.

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,8 et 2,3 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France (cf. chapitre 2.2 « Epidémiologie de la pathologie »).

La population cible des acides hyaluroniques est 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, celle-ci représenterait 5 à 10% des sujets traités pour gonarthrose.

Ainsi, la population cible des solutions d'acide hyaluronique peut être estimée en 2008 entre 90 000 et 230 000 sujets.

A titre indicatif, selon les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), le traitement chirurgical de la gonarthrose a représenté 69 552 actes en 2006.

***Le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France est estimé entre 1,8 et 2,3 millions. La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique utilisées dans le traitement de la gonarthrose serait de l'ordre de 90 000 à 230 000 sujets.***