

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 novembre 2013

L'avis adopté par la Commission de la transparence le 2 octobre 2013 a fait l'objet d'une audition le 20 novembre 2013. L'avis définitif faisant suite à l'audition a été adopté le 20 novembre 2013.

FLEXEA 625 mg, comprimé

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 380 534 2 5)
Boîte de 180 comprimés (CIP : 34009 380 535 9 3)

Laboratoire EXPANSCIENCE

DCI	Glucosamine (chlorhydrate)
Code ATC (2012)	M01AX05 (autres antiinflammatoires antirhumatismaux non stéroïdiens)
Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu suite aux conclusions de la Commission de la transparence dans son avis du 22 juillet 2009
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) uniquement pour la boîte 60 Collectivités (CSP L.5123-2) pour les boîtes de 60 et 180
Indication(s) concernée(s)	« Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou. »

SMR	SMR insuffisant
Place dans la stratégie thérapeutique	Du fait d'une efficacité très modeste sur la douleur et le handicap fonctionnel d'une part, et de l'absence de démonstration d'un effet en termes de réduction de la consommation d'AINS d'autre part, FLEXEA n'a pas de place dans la prise en charge de l'arthrose légère à modérée du genou.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	12/07/2007 (sous le nom d'ENDOSTA, reconnaissance mutuelle) rectificatifs du 24/12/2009, du 08/03/2010 (changement de dénomination), du 05/12/2011 et du 09/02/2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classification ATC	2012	
	M	Muscle et squelette
	M01	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux
	M01A	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens
	M01AX	Autres anti-inflammatoires antirhumatismaux non stéroïdiens
	M01AX05	glucosamine

02 CONTEXTE

Lors de la demande d'inscription de FLEXEA sur les listes Sécurité Sociales et Collectivités, la Commission a estimé que son SMR était faible et a donné un avis favorable à l'inscription, conditionné à la mise en place et à la réalisation d'une étude dans un délai de 2 ans après commercialisation (date limite au 30 juin 2013) visant à montrer l'impact de la prescription de FLEXEA en termes de réduction de la consommation d'AINS (avis du 22 juillet 2009).

En date du 26 novembre 2008, un avis similaire avait été donné pour les médicaments : ART 50 mg et ZONDAR 50 mg (diacerhéine), CHONDROSULF (sulfate de chondroïtine) et PIASCLEDINE (insaponifiables d'huiles d'avocat et de soja). Dans ses avis du 9 janvier 2013, la Commission a évalué les résultats d'une étude (PEGASE) qui n'a pas démontré d'épargne de la consommation des AINS liée à la prescription de ces médicaments ; elle a donc conclu à un service médical rendu insuffisant.

En raison de l'arrivée plus tardive sur le marché des spécialités à base de glucosamine, la Commission réévalue, après le délai de 2 ans fixé, le SMR de FLEXA sur la base des résultats définitifs de l'étude PEGASE répondant à sa demande figurant dans son avis de 2009.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou. »

04 POSOLOGIE

« 1250 mg de glucosamine une fois par jour pour le soulagement des symptômes.

La glucosamine n'est pas indiquée pour le traitement de symptômes douloureux aigus. Il se peut que le soulagement des symptômes (en particulier de la douleur) ne soit ressenti qu'au bout de plusieurs semaines de traitement, voire même davantage dans certains cas. Si aucun

soulagement des symptômes n'est ressenti au bout de 2 à 3 mois, il convient de reconsidérer la poursuite du traitement à la glucosamine.

Les comprimés peuvent être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Posologie et modalités d'administration dans des populations particulières :

Enfants et adolescents

FLEXEA ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Personnes âgées

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez les personnes âgées, mais d'après l'expérience clinique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors du traitement de patients âgés en bonne santé par ailleurs.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Aucune étude n'ayant été conduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, aucune recommandation ne peut être faite. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les premières mesures à mettre en œuvre lors d'un traitement de l'arthrose symptomatique des membres inférieurs sont d'ordre hygiéno-diététique (réduction d'un surpoids, activité physique régulière en dehors des poussées douloureuses ou congestives où la réduction de l'activité est nécessaire) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes...).

Le traitement doit être individualisé en tenant compte des facteurs de risque propres au genou (obésité, contraintes mécaniques, activité physique) et des facteurs de risque généraux (âge, polymédication,...), de l'intensité de la douleur et du handicap qu'elle entraîne, de la présence de signes inflammatoires (épanchements), et du degré d'atteinte structurelle.

Durant les phases symptomatiques, le traitement comporte principalement des antalgiques, en commençant par le paracétamol, et lors des poussées aiguës, les AINS oraux en cures courtes à dose minimale efficace chez les patients qui ne répondent pas au paracétamol. Des traitements locaux à visée antalgique notamment les AINS topiques, les injections intra-articulaires de corticoïdes, peuvent aussi être utilisés notamment pendant les phases congestives.

Les médicaments à base de sulfate de chondroïtine, d'insaponifiables d'huile d'avocat et de soja, de diacerhéine et de glucosamine ont des effets minimes uniquement sur la douleur et sur l'incapacité fonctionnelle. Le rapport bénéfice/risque de la diacerhéine a été jugé défavorable par la Commission d'AMM (juillet 2012). Ces médicaments n'ont pas démontré qu'ils permettaient de réduire la consommation d'AINS qui sont à l'origine d'effets indésirables très notables et souvent graves, en particulier chez les sujets âgés. Par conséquent, à ce jour, ils n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

La chirurgie (arthroplastie, mise en place d'une prothèse) est réservée aux arthroses évoluées radiologiquement, douloureuses et incapacitantes, réfractaires aux mesures thérapeutiques habituelles.

Il n'y a donc pas à ce jour de traitement de fond permettant de modifier l'évolution de l'arthrose.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Principe actif	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Indication	SMR	Date de l'avis	Prise en charge
Glucosamine (chlorhydrate)	STRUCTOFLEX 625 mg	Pierre Fabre Médicament.	gélule	Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou	Faible sous condition de la réalisation d'une étude dans un délai de 2 ans visant à montrer l'impact de la prescription de la glucosamine en termes de réduction de la consommation d'AINS	30 juin 2010	oui
	VOLTAFLEX 625 mg	Novartis Santé Familiale S.A.S	comprimé			10 mars 2010	
Glucosamine (sulfate)	OSAFLEXAN 1178 mg	Rottapharm S.A.R.L	poudre pour solution buvable en sachet-dose	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou	Insuffisant	10 mars 2010	oui
	DOLENIO 1178 mg	Biocodex	comprimé			13 janvier 2010	
Chondroïtine (sulfate)	CHONDROSULF 400 mg	Genévrier	gélule et granulé pour solution buvable en sachet	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou	Insuffisant	9 janvier 2013	oui
Diacerhéine	ART 50 mg	Negma-Lerads	gélule			9 janvier 2013	
	ZONDAR 50 mg	Pharma 2000	gélule			9 janvier 2013	
Insaponifiables d'huile d'avocat et de soja	PIASCLEDINE 300 mg	Expanscience	gélule			9 janvier 2013	

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont les autres spécialités à base de glucosamine.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	22 juillet 2009 (Inscription) sous le nom d'ENDOSTA 625 mg comprimé
Indication	« Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou. »
SMR (libellé)	<p>L'arthrose symptomatique du genou se caractérise par des douleurs et une incapacité fonctionnelle qui sont susceptibles d'évoluer vers la chronicité. Elle peut nécessiter à terme une intervention chirurgicale avec mise en place d'une prothèse.</p> <p>Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.</p> <p><i>Intérêt de santé publique :</i></p> <p>La gonarthrose représente un fardeau de santé publique modéré.</p> <p>La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par l'arthrose, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes représentent un besoin de santé publique. La réponse à ce besoin n'est pas seulement médicamenteuse.</p> <p>Les données disponibles sur la douleur et les indices algofonctionnels ne permettent pas de conclure à l'existence d'un impact de la glucosamine sur l'amélioration de la qualité de vie et sur la réduction des limitations fonctionnelles : absence de données de qualité de vie, effet faible sur les symptômes.</p> <p>L'intérêt théorique, en termes de santé publique, des anti-arthrosiques d'action lente réside dans la réduction de la consommation d'AINS, qui peut permettre de réduire la fréquence des effets indésirables digestifs particulièrement délétères chez le sujet âgé. Pour la glucosamine, cet intérêt n'est pas démontré par des données probantes.</p> <p>En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ENDOSTA.</p> <p>Cette spécialité est peu efficace pour améliorer les symptômes de l'arthrose du genou. Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.</p> <p>La prise en charge de l'arthrose des membres inférieurs repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques (perte de poids, exercice physique régulier) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes...). Le traitement symptomatique fait appel principalement aux antalgiques et aux AINS oraux. Cette spécialité a une place limitée dans le traitement symptomatique de la gonarthrose légère à modérée.</p> <p>En raison d'un niveau d'efficacité modeste et d'une place limitée dans la stratégie thérapeutique, le service médical rendu par ENDOSTA 625 mg, comprimé, est faible.</p>
ASMR (libellé)	ENDOSTA 625 mg, comprimé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antiarthrosiques d'action lente.
Etudes demandées	Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologie de l'AMM conditionné par la mise en place et la réalisation d'une étude dans un délai de 2 ans visant à montrer l'impact de la prescription de ENDOSTA 625 mg en termes de réduction de la consommation d'AINS.

Date de l'avis (motif de la demande)	21 septembre 2011 (réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 16 juin 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale en vertu de l'article R 163-19/6° du code de la sécurité sociale).
Indication	« Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou. »
SMR (libellé)	<p>L'arthrose symptomatique du genou se caractérise par des douleurs et une incapacité fonctionnelle qui sont susceptibles d'évoluer vers la chronicité. Elle peut nécessiter à terme une intervention chirurgicale avec mise en place d'une prothèse.</p> <p>Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.</p> <p><u>Intérêt de santé publique :</u></p> <p>La gonarthrose représente un fardeau de santé publique modéré. La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par l'arthrose, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes représentent un besoin de santé publique. La réponse à ce besoin n'est pas seulement médicamenteuse.</p> <p>Les données disponibles sur la douleur et les indices algofonctionnels ne permettent pas de conclure à l'existence d'un impact de la glucosamine sur l'amélioration de la qualité de vie et sur la réduction des limitations fonctionnelles : absence de données de qualité de vie, effet faible sur les symptômes.</p> <p>L'intérêt théorique, en termes de santé publique, des anti-arthrosiques d'action lente réside dans la réduction de la consommation d'AINS, qui peut permettre de réduire la fréquence des effets indésirables digestifs particulièrement délétères chez le sujet âgé. Pour la glucosamine, cet intérêt n'est pas démontré par des données probantes.</p> <p>En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour FLEXEA 625 mg.</p> <p>Cette spécialité est peu efficace pour améliorer les symptômes de l'arthrose du genou. Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.</p> <p>La prise en charge de l'arthrose des membres inférieurs repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques (perte de poids, exercice physique régulier) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes...). Le traitement symptomatique fait appel principalement aux antalgiques et aux AINS oraux. Cette spécialité a une place limitée dans le traitement symptomatique de la gonarthrose légère à modérée.</p> <p>En raison d'un niveau d'efficacité modeste et d'une place limitée dans la stratégie, le service médical rendu par FLEXEA 625 mg, comprimé, reste faible dans les indications de l'AMM.</p>
Etudes demandées	Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM dans l'attente des résultats de l'étude 3A-PEGASE.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données de tolérance.

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Etude observationnelle : étude PEGASE

OBJECTIFS ET METHODE

Depuis 2008, la Commission de la transparence a procédé à la réévaluation de l'ensemble des médicaments symptomatiques à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou déjà inscrits sur la liste des médicaments remboursables (ART 50, ZONDAR, CHONDROSULF et PIASCLEDINE) puis, en 2009-2010, à l'examen des demandes d'inscription des spécialités à base de glucosamine, autres médicaments symptomatiques à effet différé ayant une AMM dans une indication proche (soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou) : DOLENIO, FLEXEA, OSAFLEXAN, STRUCTOFLEX et VOLTAFLEX.. Du fait de leur faible efficacité sur la douleur et la fonction articulaire, la Commission avait considéré que l'intérêt potentiel de ces médicaments, en particulier ceux à base de glucosamine, résidait dans une possible épargne de la consommation des AINS.

Son avis favorable au maintien ou à l'inscription au remboursement de l'ensemble de ces spécialités a été conditionné à la mise en place et à la réalisation d'une étude, dans un délai de 2 ans après commercialisation (date limite au 30 juin 2013), visant à montrer leur impact en termes de réduction de la consommation d'AINS.

Pour répondre à cette demande de la Commission de la transparence du 22 juillet 2009, le laboratoire Expanscience a participé à l'étude PEGASE.

Pour rappel, l'étude PEGASE est une étude de cohorte de patients atteints de gonarthrose ou coxarthrose, traités ou non par médicaments symptomatiques à effet différé de l'arthrose, dont les médicaments à base de glucosamine, qui a pour objectif de mesurer leur impact sur l'utilisation des AINS et de décrire leur profil d'utilisation au cours du suivi.

Cette étude, dont les inclusions ont débuté en mars 2010, a été réalisée auprès d'un échantillon de médecins généralistes ou de rhumatologues libéraux exerçant en France métropolitaine et identifiés par tirage au sort à partir de listes téléphoniques.

Cette cohorte est constituée de patients âgés de 18 ans et plus, ayant un diagnostic de gonarthrose ou de coxarthrose (ou les deux) selon les critères de l'ACR^{1,2}. Ils ont été inclus consécutivement lors d'une consultation pour un épisode douloureux de leur arthrose dès lors qu'un nouveau traitement par médicament symptomatique à effet différé de l'arthrose ou par tout

¹ Altman, R et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986;29:1039-49.

² Altman, R et al : The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1991;34:505-14.

autre nouveau traitement (contrôle) de l'arthrose quel qu'il soit - pharmacologique (AINS ou analgésiques, infiltration) ou non (mesures hygiéno-diététiques, kinésithérapie, orthèses, autres thérapeutiques physiques) - était instauré.

Les patients déjà traités par un médicament symptomatique à effet différé de l'arthrose ou par acide hyaluronique depuis plus de 3 mois, ou atteints d'arthrites, de tendinites de membres inférieurs ou radiculalgies n'étaient notamment pas inclus.

La période de suivi s'est effectuée jusqu'à 24 mois après l'inclusion, la perte de vue, le décès, le retrait de l'étude ou jusqu'à la fin de l'étude (effectif atteint ou événement majeur concernant la vie du produit).

Les données ont été recueillies par les médecins à l'inclusion puis au cours d'une consultation de suivi annuelle effectuée entre 12 et 16 mois après l'inclusion ainsi qu'au cours d'un entretien téléphonique standardisé avec les patients à 1, 4, 8, 12, 16, 20 et 24 mois suivant l'inclusion.

Les patients ont été interrogés sur la prise médicamenteuse de médicaments symptomatiques à effet différé de l'arthrose et d'AINS, sur des périodes de 2 mois en indiquant le nombre de jours sous traitement sur les 2 mois considérés (tous les jours ou presque, de 31 à 60 jours cumulés, de 17 à 30 jours, de 6 à 16 jours, de 1 à 7 jours, jamais).

Afin de tenir compte de la dynamique des traitements au cours du suivi (arrêts de traitement, substitutions éventuelles,...), une analyse par temps-populationnel de traitement a été réalisée. Ainsi, les périodes d'exposition aux médicaments symptomatiques à effet différé de l'arthrose sont sur l'ensemble du suivi subdivisées en unités de temps d'analyse (UTA) de 2 mois.

Toute exposition était considérée comme binaire (exposé/non exposé) pour chaque médicament symptomatique à effet différé de l'arthrose dans une unité de 2 mois (indépendamment de toute association).

Seules les utilisations rapportées au cours de l'interrogatoire des patients étaient considérées comme des expositions aux médicaments symptomatiques à effet différé de l'arthrose. Les prescriptions par les médecins sans prise rapportée dans l'interview n'ont pas été retenues comme exposées.

L'événement d'intérêt était la consommation d'AINS³ systémique considérée comme binaire (prise oui/non) au sein de chaque UTA.

Le risque de présenter l'événement d'intérêt était considéré comme constant au sein de chaque UTA.

L'analyse principale visait à comparer l'utilisation des AINS dans les bimestres d'exposition à une glucosamine (quelle que soit l'association avec une autre molécule) aux bimestres de non exposition à aucun médicament symptomatique à effet différé de l'arthrose, sachant que le bimestre précédent n'était exposé à aucun d'entre eux.

A compter d'octobre 2012, en raison de la non atteinte des objectifs d'inclusion liées à l'arrivée plus tardive des spécialités à base de glucosamine sur le marché, les inclusions et le suivi des patients se sont poursuivis dans l'étude PEGASE pour les patients exposés aux glucosamines d'une part et pour les patients non exposés à aucun médicament symptomatique à effet différé de l'arthrose d'autre part.

La non atteinte des objectifs d'inclusion pour les patients spécifiquement sous glucosamines à la date du 4 octobre 2012 a conduit à un amendement du protocole relatif au mode de recrutement des nouveaux patients traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose afin de permettre un recrutement privilégié des patients sous glucosamines.

³ AINS retenus dans l'analyse : diclofénac, diclofénac + misoprostol, aceclofénac, etodolac, ibuprofène, nabumétone, flurbiprofène, kétoprofène, alminoprofène, fénoprofène, naproxène, nimésulide, célecoxib, etoricoxib, meloxicam, piroxicam, ténoxicam, indométacine, sulindac.

Ainsi, le recrutement des patients sous glucosamines s'est réalisé en plusieurs vagues depuis le début d'étude.

Dès lors, pour tenir compte des périodes de recrutement différentes, le comité scientifique de l'étude a considéré trois types de temps témoins définis *a posteriori* :

- 1) le temps témoins des patients recrutés et suivis avant le gel de la base PEGASE du 4 octobre 2012, date du gel de base de l'analyse finale tel que le prévoyait le protocole original prévu pour les autres médicaments symptomatiques à effet différé de l'arthrose ;
- 2) le temps témoin de ces mêmes patients, incluant leur suivi après le 4 octobre 2012 ;
- 3) le temps témoin de nouveaux patients recrutés et suivis après le 4 octobre 2012.

Devant les différentes options possibles de temps témoins, le comité scientifique de l'étude a exprimé (à l'insu des résultats) son choix préférentiel pour **la comparaison B** définie ci-dessous mais a demandé de présenter les trois analyses :

- La comparaison A, non prévue au protocole, porte sur l'ensemble des temps témoins disponibles sur la période de l'étude (avant et après le 4 octobre 2012).
- La comparaison B, non prévue au protocole, porte sur les temps témoins des patients recrutés avant le 4 octobre 2012 et censurés à cette date et des patients recrutés après cette date.
- La comparaison C, prévue au protocole, porte sur les seuls temps témoins des patients recrutés avant le 4 octobre 2012 afin éventuellement de comparer les résultats antérieurement obtenus avec les autres traitements symptomatiques à effet différé de l'arthrose.

L'analyse retenue comme principale a porté sur la comparaison utilisant l'ensemble des temps témoins disponibles sur la période de l'étude : **Comparaison A, non prévue au protocole**. Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur la base de comparaisons avec les autres temps témoin définis ci-dessus.

Des analyses secondaires réalisées à la demande du comité scientifique visaient à comparer l'impact sur la douleur (mesurée par l'échelle EVA) et sur le handicap (mesuré par l'indice algo-fonctionnel de Lequesne) dans les bimestres d'exposition à une glucosamine *versus* les bimestres de non exposition à aucun médicament symptomatique à effet différé de l'arthrose. Ces analyses ne figuraient pas au plan d'analyse déposé par les industriels et ont été réalisées *post-hoc*.

Au total, 500 bimestres d'exposition pour chaque glucosamine et 10 000 bimestres de non exposition étaient prévus pour permettre de détecter une différence de risque d'utilisation d'AINS de 18% (soit un RR = 0,82, puissance 80%, confiance 95%).

Description de la cohorte PEGASE :

Sur les 38 014 médecins généralistes et 1 236 rhumatologues libéraux contactés pour participer à l'étude, 4 052 ont accepté de participer à l'étude et 745 (642 médecins généralistes et 96 rhumatologues) ont inclus au moins un patient.

A la date du 22 avril 2013 (date de gel de base), un total de 6 451 patients répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion a été inclus.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont les suivantes :

- sexe féminin	63,5% ;
- âge moyen	66,2 ans [écart-type : 12,0] ;
- niveau d'étude inférieur au baccalauréat	58,6%
- en activité	74,4%
- indice de masse corporel moyen	28,0 [écart-type : 5,0] ;
- diagnostics connus étaient gonarthrose (79,4%), coxarthrose (16,4%) les deux (4,3%) ;	
- ancienneté de l'arthrose < 1 an (25,3%), de 1 à 5 ans (41,2%), > 5 ans (30,3%)	
- nombre médian de poussées douloureuses dans les 6 derniers mois	2,0 [étendue : 0,0 - 12,0] ;
- score moyen de la douleur (mesuré de 0 à 10 sur EVA)	5,6 [écart-type : 1,8] ;
- handicap (indice algo-fonctionnel de Lequesne)	important à très important (35,3%), insupportable (18,8%) ;

– principales co-morbidités	troubles musculo-squelettiques (58,9%),
pathologies cardiovasculaires (57,2%), autres localisations d'arthrose (42,7%), pathologies endocriniennes (32,2%) et gastriques (23,2%).	
– allergie aux AINS	2,3%.
– recours à la kinésithérapie (11,7%) ou à des orthèses (11,7%)	
– porteurs de prothèse	5,5%

A la date du rapport final,

- le suivi moyen de la cohorte était de 11,72 mois.
- un suivi a été effectué à 4, 8, 12, 16, 20 et 24 mois par respectivement 5 824, 4 729, 3 725, 2 425, 1 703 et 1 154 patients
- 21% des patients (1373/6 451) n'ont jamais été exposés à aucun médicament symptomatique à effet différé de l'arthrose au cours du suivi dans la cohorte PEGASE.

RESULTATS

Les résultats présentés ci-dessous ne concernent que la spécialité FLEXEA.

Parmi les 940 patients ayant reçu une prescription de FLEXEA à l'inclusion ou au cours du suivi (soit 14,6% de la cohorte Pegase), 181 (19,3%) ont finalement refusé le suivi et 163 (soit 17,3%) ont déclaré n'avoir pas pris ou avoir immédiatement arrêté le traitement prescrit. Par ailleurs, 759 patients ayant accepté de participer ont eu au moins une visite de suivi.

A la date du rapport final, la durée moyenne d'exposition à FLEXEA chez ces patients a été de 12,3 mois correspondant à 9 318 patients-mois d'exposition cumulée.

Les caractéristiques des patients exposés à FLEXEA diffèrent de celles des patients n'ayant jamais été exposés à aucun AASAL au cours du suivi. En effet, les patients exposés

- étaient en moyenne plus jeunes (65,1 ans versus 69,1 ans) ;
- avaient atteint plus fréquemment un niveau d'étude supérieur (45,2% versus 30,7%) ;
- étaient plus fréquemment en retraite ou sans activité (24,1% versus 14,8%) ;
- avaient moins de co-morbidités cardiovasculaires (54,8% versus 63,6%) et endocriniennes (31,0% versus 35,6%) ;
- étaient moins fréquemment porteurs de prothèse (3,8% versus 8,7%) ;
- L'ancienneté de l'arthrose supérieure à 5 ans était moins fréquente (28,8% vs 37,7%)
- le nombre moyen de poussées douloureuses dans les 6 derniers mois précédent l'inclusion, l'échelle de la douleur et l'indice de Lequesne étaient similaires entre les 2 groupes.

Résultats sur la consommation d'AINS :

➤ Analyse principale et de sensibilité (voir tableau 2)

A la date du 22 avril 2013, date du gel de la base PEGASE pour les spécialités à base de glucosamine, les unités d'analyse étaient réparties de la façon suivante : 2 319 étaient des bimestres exposés à FLEXEA, le nombre de bimestres non exposés à aucun médicament ayant des indications proches de FLEXEA varie en fonction du choix du temps témoin considéré. Le nombre d'UTA non documentées n'est pas précisé. Un total cumulé de 566 UTA d'utilisation d'AINS ont été dénombrées.

Les bimestres d'exposition aux AINS indiquent que les patients utilisateurs d'AINS avaient un profil différent par rapport aux non-utilisateurs :

- en moyenne plus jeunes (65,1 ans versus 67,0 ans) ;
- plus souvent des femmes (67,0% versus 61,9%) ;
- ancienneté de l'arthrose > 1 an plus fréquente (78,7% versus 71,9%) ;
- score de douleur moyen plus élevé (5,3 versus 4,5),

- indice algo-fonctionnel plus élevé (66,1% *versus* 52,5% exprimaient un handicap important à très important).
- recours plus fréquent à une kinésithérapie, des orthèses ou de prothèses (26,4% *versus* 23,4%).

Des résultats globaux comparant les bimestres exposés à l'ensemble des glucosamines par rapport aux bimestres non exposés n'ont pas été présentés.

Ainsi, au cours de l'étude, la fréquence d'utilisation des AINS était respectivement de 21,6% pour les bimestres exposés à FLEXEA et de 24,4% pour les bimestres non exposés à aucun traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose soit selon l'analyse A retenue comme principale une absence de différence de consommation des AINS entre les groupes exposés à FLEXEA et non exposés à aucun médicament symptomatique à effet différé de l'arthrose (OR = 1,09 [0,91-1,29]) (cf. tableau 1).

Les analyses de sensibilité B et C conduisent à des résultats similaires à ceux de l'analyse principale.

Une analyse selon la durée d'utilisation par période de 4 mois a été également réalisée (cf Tableau 1).

Tableau 1 : Association entre toutes les UTA d'exposition à FLEXEA et les UTA d'utilisation aux AINS au cours du suivi

		Nb d'UTA de FLEXEA	% utilisation d'AINS au sein des UTA	OR* (IC 95%)
Analyse A : tous les bimestres témoins inclus (analyse principale non prévue au protocole)	Sans traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose (référence**)	15529	21,6	1
	Toutes durées d'exposition ***	2319	24,4	1,09 [0,91-1,29]
	• Exposition de 0 à 4 mois après instauration	1107	26,0	1,14 [0,94-1,37]
	• Exposition de 5 à 8 mois après instauration	628	22,9	1,07 [0,83-1,39]
	• Exposition de + 8 mois après instauration	584	22,9	1,03 [0,73-1,46]
Analyse B : tous les bimestres témoins inclus avec censure au 4/10/2012 (non prévue au protocole)	Sans traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose (référence**)	13651	22,1	1
	Toutes durées d'exposition ***	2319	24,4	1,13 [0,93-1,36]
	• Exposition de 0 à 4 mois après instauration	1107	26,0	1,21 [0,98-1,49]
	• Exposition de 5 à 8 mois après instauration	628	22,9	1,12 [0,86-1,45]
	• Exposition de + 8 mois après instauration	584	22,9	1,09 [0,76-1,56]
Analyse C : les seuls bimestres témoins inclus avant le 4/10/2012 (prévue au protocole)	Sans traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose (référence**)	9135	23,8	1
	Toutes durées d'exposition ***	2319	24,4	0,98 [0,81-1,19]
	• Exposition de 0 à 4 mois après instauration	1107	26,0	1,10 [0,88-1,36]
	• Exposition de 5 à 8 mois après instauration	628	22,9	0,97 [0,74-1,26]
	• Exposition de + 8 mois après instauration	584	22,9	0,93 [0,65-1,35]

* Odds Ratio estimé à partir d'un modèle de régression logistique multivarié de type Generalized Estimating Equation (GEE) tenant compte de l'auto-corrélation entre chaque UTA et ajusté sur l'âge (variable continue), sexe (binaire), l'échelle de la douleur (binaire), le nombre de poussées douloureuses d'arthrose (3 catégories), le score de Lequesne (binaire), l'ancienneté de l'arthrose (binaire), le niveau scolaire (binaire), le recours à la kinésithérapie/orthèse/prothèse

(oui/non), la prise de traitement spécifique et non spécifique de l'arthrose (oui/non), la prise d'acide hyaluronique (oui/non), l'existence de comorbidité, les facteurs de risque de non prise d'AINS

**Bimestres non exposés à aucun traitement symptomatique différé de l'arthrose, sachant que le bimestre précédent n'était pas exposé à un traitement symptomatique différé de l'arthrose

➤ Autres analyses de sensibilité

Plusieurs autres analyses de sensibilité ont été présentées par le laboratoire conduisant à des résultats non significatifs concordants avec ceux de l'analyse principale A et des analyses de sensibilité B et C :

- Une première analyse de sensibilité a été réalisée en tenant compte du temps de rémanence, défini comme une période de 2 mois suivant l'arrêt de traitement dès lors que le traitement a été pris au moins deux bimestres consécutifs : OR = 1,03, IC_{95%} = [0,89-1,2].

Cette analyse de sensibilité ne porte que sur le temps de rémanence et non sur le temps de latence de l'effet, comme initialement prévu par le protocole.

- Une seconde analyse de sensibilité a été menée dans le sous-groupe des patients ayant débuté un traitement par FLEXEA lors de l'inclusion dans l'étude et n'ayant pas utilisé d'autre traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose dans les 3 mois précédent la date d'inclusion⁴ : OR = 0,93, IC_{95%} = [0,75-1,17].

Cependant dès lors que l'inclusion de patients avec une prescription de moins de 3 mois d'anti-arthrosiques d'action lente a été autorisée au protocole (amendement du 23/09/2010), une analyse chez les patients incidents et prévalents au traitement avait été intégrée au protocole. Seule l'analyse sur le sous-groupe des patients incidents a été présentée.

- Une troisième analyse de sensibilité a été réalisée en tenant compte des bimestres dits « non classés », définis comme 3 bimestres exposés à FLEXEA par rapport à l'analyse incidente : OR = 1,13, IC_{95%} = [0,96-1,33].

Par ailleurs, une analyse stratifiée sur la prise préalable d'AINS ou non (évaluée sur les 2 premiers mois suivant l'épisode douloureux d'arthrose) indique un risque relatif de consommation d'AINS, sans rémanence, de 1,8 (IC_{95%} = [1,28-2,53]) en cas de prise préalable d'AINS en défaveur du groupe exposé à FLEXEA et de 0,83 (IC_{95%} = [0,61-1,13]) en l'absence de prise préalable d'AINS.

➤ Analyses secondaires

Résultats sur la douleur (voir tableau 2) et l'état fonctionnel (voir tableau 3) :

Les résultats d'analyses secondaires *post hoc* effectuée sur la douleur (échelle EVA score de 0 à 10 catégorisé en 0-4 / 5-10) et le retentissement fonctionnel (indice algo-fonctionnel de Lequesne modifié – version téléphonique - catégorisé par la médiane de la distribution observée en handicap modeste ou moyen / handicap important, très important ou insupportable) sont présentés ci-après :

⁴ Le protocole d'étude a été amendé le 23/09/2010 afin de modifier le critère d'exclusion portant sur les patients sous AASAL ou ayant reçu une injection d'acide hyaluronique depuis plus de 3 mois.

Tableau 2 : Association entre toutes les UTA d'exposition à FLEXEA et les UTA douloureux (EVA ≥ 5) au cours du suivi

Analyse A : tous les bimestres témoins inclus	Nb d'UTA de FLEXEA	% bimestres douloureux (5-10) au sein des UTA		OR* (IC 95%)	
Sans traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose (référence**)	14971	58,9	1		
Toutes durées d'exposition	2271	64,1	1,36 [1,16-1,58]		
• 0 à 4 mois après instauration	1104	73,9	1,66 [1,37-2,01]		
• 4 à 8 mois après instauration	610	58,2	0,96 [0,76-1,21]		
• Plus de 8 mois après instauration	557	52,5	0,81 [0,61-1,07]		

* Odds Ratio estimé à partir d'un modèle de régression logistique multivarié de type Generalized Estimating Equation (GEE) tenant compte de l'auto-corrélation entre chaque UTA et ajusté sur l'âge (variable continue), sexe (binaire), l'ancienneté de l'arthrose (binaire), le niveau scolaire (binaire), le recours à la kinésithérapie/orthèse/prothèse (oui/non), la prise de traitement spécifique et non spécifique de l'arthrose (oui/non), la prise d'acide hyaluronique (oui/non), l'existence d'une morbidité et facteur de risque de non prise d'AINS.

**Bimestres non exposés à aucun traitement symptomatique différé de l'arthrose.

Tableau 3 : Association entre toutes les UTA d'exposition à FLEXEA et les UTA avec handicap important et plus au cours du suivi

Analyse A : tous les bimestres témoins inclus	Nb d'UTA de FLEXEA	% bimestres avec handicap \geq important au sein des UTA		OR* (IC 95%)	
Sans traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose (référence**)	14493	55,7	1		
Toutes durées d'exposition	1816	53,6	0,97 [0,83-1,14]		
• 0 à 4 mois après instauration	633	58,9	1,02 [0,83-1,24]		
• 4 à 8 mois après instauration	614	52,1	0,97 [0,76-1,22]		
• Plus de 8 mois après instauration	569	49,2	0,81 [0,59-1,11]		

* Odds Ratio estimé à partir d'un modèle de régression logistique multivarié de type Generalized Estimating Equation (GEE) tenant compte de l'auto-corrélation entre chaque UTA et ajusté sur l'âge (variable continue), sexe (binaire), l'ancienneté de l'arthrose (binaire), le niveau scolaire (binaire), le recours à la kinésithérapie/orthèse/prothèse (oui/non), la prise de traitement spécifique et non spécifique de l'arthrose (oui/non), la prise d'acide hyaluronique (oui/non), l'existence d'une morbidité et facteur de risque de non prise d'AINS.

**Bimestres non exposés à aucun traitement symptomatique différé de l'arthrose.

Une analyse selon la durée d'utilisation par période de 4 mois a été également réalisée.

Ces analyses réalisées *post-hoc* ne peuvent être retenues par la Commission. Toutefois, il n'est constaté aucun impact significatif sur la douleur et le retentissement fonctionnel entre les groupes exposés à FLEXEA et non exposés.

CONCLUSION

Les résultats de l'étude PEGASE présentés, quel que soit le choix retenu pour le groupe des non exposés, sont concordants et confirment l'absence d'impact de FLEXEA sur la réduction de la consommation d'AINS. L'absence des éléments suivants limite l'interprétation de ces résultats :

- Le choix de retenir l'analyse A comme analyse principale est discutable dans la mesure où elle n'était ni prévue au protocole ni l'option privilégiée retenue par le comité scientifique de l'étude.
- L'analyse C, bien que prévue au protocole, ne constitue pas le choix méthodologique le plus pertinent et le moins biaisé compte tenu du décalage temporel existant entre le recrutement des

non exposés et des exposés. En effet, la majorité des patients exposés aux médicaments à base de glucosamine ont été inclus dans une période postérieure au 04/10/2012 au contraire des non exposés.

Une analyse portant sur des sujets recrutés concomitamment aurait été plus rigoureuse afin d'éviter un biais de sélection lié aux éventuelles modifications de pratiques et/ou de conditions de remboursement survenues dans le temps.

- De plus, les analyses en sous-groupes réalisées en fonction de la durée d'exposition ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire. En effet, elles ont conduit à réaliser une multiplicité de tests statistiques induisant une consommation du risque alpha qui n'a pas été corrigée. Par ailleurs, ces analyses en sous-groupes ont été menées en dépit de la non significativité des résultats de l'analyse principale portant sur la population totale de l'étude. Elles ne peuvent donc être considérées qu'à titre exploratoire.
- Le nombre limité d'UTA particulièrement au-delà de 8 mois, suggère une durée d'exposition à la glucosamine faible dans la cohorte, qui pourrait s'expliquer soit par un suivi tronqué des patients dans la cohorte, soit par des arrêts de traitement.
- Aucune information sur d'éventuels perdus de vue n'a été présentée.

En conséquence et compte tenu des limites précitées, la Commission considère que les résultats de PEGASE concernant FLEXEA, tout comme ceux des autres traitements symptomatiques à effet différé de l'arthrose évalués dans cette étude, confirment l'absence de différence de consommation des AINS entre le groupe exposé à une glucosamine et le groupe non exposé à aucun traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose.

08.4 Résumé & discussion

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie concernant l'efficacité et la tolérance de FLEXEA.

Dans son avis du 22 juillet 2009, la Commission de la transparence avait conditionné son avis favorable à l'inscription au remboursement, dans le cadre d'un SMR faible, à la mise en place et la réalisation, dans un délai de 2 ans, d'une étude visant à démontrer l'impact de la prescription de FLEXEA en termes de réduction de la consommation d'AINS.

Les principaux résultats de l'étude PEGASE observés sont :

- une absence de prise de FLEXEA prescrit par 17,3% des patients ;
- un taux de consommation d'AINS d'environ 22% dans l'ensemble de la population atteinte de gonarthrose ou de coxarthrose ;
- une absence de différence en termes de fréquence d'utilisation des AINS dans les unités de temps d'analyse (UTA) d'exposition à FLEXEA et de non exposition aux médicaments indiqués dans le traitement symptomatique différé de l'arthrose (24,4% versus 21,6%, OR = 1,09, IC_{95%} = [0,91-1,29] dans l'analyse A, résultats confortés dans les analyses de sensibilité B et C).

Ces résultats permettent de conclure à l'absence d'impact des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique différé de l'arthrose, FLEXEA en particulier, sur le recours aux AINS. Les analyses secondaires en sous-groupes et stratifiées ne peuvent être prises en compte en raison de leur caractère exploratoire.

En conséquence, il n'est pas démontré que la spécialité FLEXEA contribue à la réduction de la consommation d'AINS chez les patients arthrosiques.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Du fait d'une efficacité très modeste sur la douleur et le handicap fonctionnel d'une part, et de l'absence de démonstration d'un effet en termes de réduction de la consommation d'AINS d'autre part, FLEXEA n'a pas de place dans la prise en charge de l'arthrose légère à modérée du genou.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► L'arthrose symptomatique du genou se caractérise par des douleurs et une incapacité fonctionnelle qui sont susceptibles d'évoluer vers la chronicité. Elle peut nécessiter à terme une intervention chirurgicale avec mise en place d'une prothèse.

► Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

► Intérêt de santé publique :

La gonarthrose représente un fardeau de santé publique modéré.

La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par l'arthrose, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes représentent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (objectif 85). Toutefois, la réponse à ce besoin ne se limite pas à une prise en charge médicamenteuse.

Les données disponibles sur la douleur et les indices algo-fonctionnels ne permettent pas de conclure à l'existence d'un impact des spécialités à base de glucosamine sur l'amélioration de la qualité de vie et sur la réduction des limitations fonctionnelles : absence de données de qualité de vie, effet minime sur l'incapacité fonctionnelle.

L'intérêt théorique en termes de santé publique des médicaments indiqués dans le traitement des symptômes de l'arthrose pouvait résider dans la réduction de la consommation d'AINS, susceptible de réduire la fréquence des effets indésirables digestifs particulièrement délétères chez le sujet âgé.

Les résultats de l'étude PEGASE ne permettent pas de démontrer d'impact de FLEXEA sur la réduction de la consommation d'AINS.

En conséquence, la spécialité FLEXEA ne présente pas d'intérêt de santé publique.

► Cette spécialité est très peu efficace pour améliorer les symptômes de l'arthrose du genou. Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

► La prise en charge de l'arthrose des membres inférieurs repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques (perte de poids, exercice physique régulier) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes...). Le traitement symptomatique fait appel principalement aux antalgiques et aux AINS oraux. Les spécialités à base de glucosamine, y compris FLEXEA, sont très peu efficaces sur la douleur et le handicap fonctionnel et n'ont pas démontré qu'elles permettaient de diminuer le recours aux AINS. Par conséquent, FLEXEA n'a pas de place dans la prise en charge de l'arthrose légère à modérée du genou.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLEXEA 625 mg, comprimé est insuffisant dans le soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou pour une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (pour la boîte de 60) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (pour la boîte de 60 et de 180) dans l'indication « Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou » et aux posologies de l'AMM.