

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 6 novembre 2013. L'avis définitif faisant suite à l'audition a été adopté le 20 novembre 2013.

STRUCTOFLEX 625 mg, gélule

Boîte de 60 gélules (CIP : 34009 346 919 2)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

DCI	Glucosamine (chlorhydrate)
Code ATC (2012)	M01AX05 (autres anti-inflammatoires 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 30 juin 2010
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
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, STRUCTOFLEX 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)	02/04/2010 (sous le nom de GLUCOSAMINE VENIPHARM 625 mg, procédure nationale) rectificatif du 02/09/2010 et du 08/03/2010 (changement de dénomination)
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 STRUCTOFLEX 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 STRUCTOFLEX en termes de réduction de la consommation d'AINS (avis du 30 juin 2010).

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 quatre 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 STRUCTOFLEX sur la base d'une étude répondant à sa demande figurant dans son avis de 2010.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

« 2 gélules (1250 mg de glucosamine) une fois par jour pour le soulagement des symptômes.

La glucosamine n'est pas indiquée pour le traitement des symptômes douloureux aigus. Le soulagement des symptômes (en particulier de la douleur) peut n'apparaître qu'après plusieurs

semaines de traitement, voire plus longtemps dans certains cas. En l'absence de tout soulagement au bout de 2 ou 3 mois, la poursuite du traitement à la glucosamine doit être reconsidérée.

Les gélules doivent être avalées avec suffisamment d'eau.

Les gélules peuvent être prises indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Informations supplémentaires sur les populations spéciales:

Enfants et adolescents

STRUCTOFLEX ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en-dessous de 18 ans en raison d'un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Personnes âgées

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées, mais d'après l'expérience clinique, aucun ajustement de la dose n'est requis lors du traitement de patients âgés en bonne santé.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, aucune recommandation posologique ne peut être formulée car aucune étude n'a été réalisée dans cette population de patients. »

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. Ils 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, ils n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique. Il est à noter que le rapport bénéfice/risque de la diacerhéine a été jugé défavorable par la Commission d'AMM (juillet 2012).

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)	FLEXEA 625 mg	Expanscience	comprimé			22 juillet 2009	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			10 mars 2010	
	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	
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 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

STRUCTOFLEX n'a pas d'autorisation de mise sur le marché à l'étranger.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	30 juin 2010 (Inscription) sous le nom de GLUCOSAMINE VENIPHARM 625 mg, gélule
Indication	« Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou. »
SMR	<i>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.</i> <i>Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.</i> <i>Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour GLUCOSAMINE VENIPHARM 625 mg.</i> <i>Cette spécialité est peu efficace pour améliorer les symptômes de l'arthrose du genou. Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.</i> 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. En raison d'un niveau d'efficacité modeste et d'une place limitée dans la stratégie thérapeutique, le service médical rendu par GLUCOSAMINE VENIPHARM 625 mg, gélule, est faible.
ASMR	GLUCOSAMINE VENIPHARM 625 mg, gélule, 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 GLUCOSAMINE VENIPHARM 625 mg en termes de réduction de la consommation d'AINS.

Date de l'avis	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	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. <u>Intérêt de santé publique :</u> 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. 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. 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. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour STRUCTOFLEX 625 mg. Cette spécialité est 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. Cette spécialité a une place limitée dans le traitement symptomatique de la gonarthrose légère à modérée. En raison d'un niveau d'efficacité modeste et d'une place limitée dans la stratégie, le service médical rendu par STRUCTOFLEX 625 mg, gélule, reste faible dans les indications de l'AMM.
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.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

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

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance : PSUR couvrant la période du 29 octobre 2010 au 31 mai 2011. Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil connu de la glucosamine.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Etude observationnelle

Depuis 2008, la Commission de la transparence a procédé à la réévaluation de l'ensemble des traitements 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 2010, à l'examen des demandes d'inscription des spécialités à base de glucosamine, autres traitements symptomatiques à effet différé d'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 traitements, en particulier les médicaments 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 la demande de la Commission de la transparence du 13 janvier 2010, le laboratoire Pierre Fabre Médicaments 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 traitement symptomatique 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.

Au cours de cette étude, un total de 940 patients se sont vus prescrire au moins une fois STRUCTOFLEX mais le laboratoire n'a pas souhaité déposer les résultats de l'étude concernant sa spécialité en absence d'accord sur la définition de l'exposition et sur le choix des unités de temps de non exposition retenu dans l'analyse principale.

La Commission considère que l'étude PEGASE ayant atteint son terme et dès lors que des résultats concernant la spécialité STRUCTOFLEX sont disponibles, ils auraient mérités d'être fournis à la Commission conformément aux engagements du laboratoire.

En lieu et place, pour répondre à la question de la Commission, le laboratoire a mené une autre étude sur la base de données Disease Analyser d'IMS Health, base permettant un suivi longitudinal de la prise en charge des patients.

Cette base recueille les données informatisées de consultation et de prescription quotidiennes de près de 1 200 médecins généralistes français ou médecins à exercice particulier installés en France métropolitaine. La représentativité du panel de médecins est vérifiée par rapport à

l'échelon national à partir des critères suivants : âge, sexe, implantation géographique, volume d'activité et type d'exercice.

OBJECTIFS ET METHODE

Cette étude de cohorte avait pour objectif d'évaluer chez des patients atteints d'arthrose l'épargne d'AINS induite par la consommation de STRUCTOFLEX dans une population de patients traités par STRUCTOFLEX comparativement à un groupe de patients non traités par traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose durant toute la période de l'étude.

Dans cette étude, les patients exposés ont été inclus dès lors qu'un diagnostic de gonarthrose (CIM10 M17) associé à une instauration de traitement par STRUCTOFLEX entre le 1^{er} octobre 2010 et le 30 septembre 2012 était identifié dans la base de données.

Les patients devaient avoir un historique minimal dans la base d'au moins un an, ne devaient pas avoir été traité par un médicament ayant des indications proches de STRUCTOFLEX dans les 12 mois précédant la prescription initiale. Ils devaient disposer d'au moins une consultation au cours du semestre suivant l'instauration de traitement par STRUCTOFLEX et ne devaient pas être traités par un autre médicament ayant des indications proches de STRUCTOFLEX durant la période de suivi.

Les patients non exposés étaient définis comme tout patient disposant d'un historique minimal dans la base de données d'au moins un an, ayant eu au cours de cet historique un diagnostic de gonarthrose (CIM10 M17), de polyarthrose (CIM10 M15), d'arthrose sans précision (CIM10 M199) et n'ayant pas été traité par un médicament ayant des indications proches de STRUCTOFLEX durant l'année qui précède la période d'inclusion ou durant la période de suivi qui est de 6 mois.

Le groupe témoin a été apparié aux patients du groupe STRUCTOFLEX en termes d'âge, de sexe, d'ancienneté du diagnostic dans la base, de la prescription antérieure d'AINS ou non.

La période de suivi était de 1 an.

L'analyse principale visait à comparer la consommation d'AINS (hors prescription à l'inclusion) chez les patients exposés à STRUCTOFLEX (quelle que soit l'association avec une autre molécule) aux patients non exposés à aucun autre AASAL.

Des analyses secondaires visent à comparer l'impact du traitement par STRUCTOFLEX sur la consommation d'antalgiques et d'IPP et sur le nombre de consultations en médecine générale.

Il n'y a pas eu d'hypothèses fixées *a priori* pour le calcul du nombre de sujets nécessaires.

Description de la cohorte :

Il n'est pas indiqué combien de médecins ont participé à l'étude.

Un total de 2 241 patients traités par STRUCTOFLEX a été identifié dans la base de données dont 1 160 traités pour gonarthrose et 1081 traités pour une autre localisation d'arthrose. Parmi les premiers, 581 n'avaient pas bénéficié d'une prescription d'un médicament ayant des indications proches de STRUCTOFLEX l'année précédente et 436 bénéficiaient d'un minimum de un an de suivi dans la base de données.

Ainsi, sur les 2 241 patients traités par STRUCTOFLEX dans la période d'analyse considérée, seuls 436 patients (soit 19,43%) répondant strictement aux critères d'inclusion et de non-inclusion ont été inclus.

Au total, 11 336 patients non traités par aucun médicament ayant des indications proches de STRUCTOFLEX ont été identifiés dans la base.

Le processus de sélection des patients non exposés n'est pas détaillé.

Un appariement de 1/26 patients a pu être opéré.

Les principales caractéristiques des patients exposés à STRUCTOFLEX à l'inclusion (n = 436) étaient les suivantes :

- 67,7% des patients étaient des femmes ;
- la majorité des patients (58,7%) avaient entre 50 et 65 ans, 21,8% avaient entre 66 et 75 ans et 19,5% plus de 76 ans ;
- l'ancienneté de l'arthrose est de moins d'un an pour environ la moitié des patients (51,6%) ;
- près de 49% des patients n'ont pas été traités par AINS¹ dans l'année précédente ;
- la prescription de STRUCTOFLEX est associée à un AINS chez 23,2% des patients.

Du fait de l'appariement, les principales caractéristiques des patients exposés à STRUCTOFLEX ne diffèrent pas de celles des patients n'ayant jamais été exposés à aucun médicament ayant des indications proches de STRUCTOFLEX au cours du suivi.

Toutefois, on ne dispose d'aucune information sur le degré de sévérité de la maladie, les principales co-morbidités des patients à l'inclusion et sur les principales prescriptions à visée antalgique à l'inclusion.

RESULTATS

Durant la période de suivi (hors prescription initiale), 192/436 patients exposés à STRUCTOFLEX (soit 44,0%) ont été traités par AINS *versus* 4997/11336 (soit 44,1%) dans le groupe non exposé.

Au cours du suivi, 25,5% des patients du groupe exposé à STRUCTOFLEX qui n'avaient pas de prescription d'AINS avant l'inclusion, en ont eu l'année suivante *versus* 27,7% dans le groupe non exposé.

Par ailleurs, 38,4% des patients du groupe exposé à STRUCTOFLEX qui avaient une prescription d'AINS avant l'inclusion, n'en ont pas eu l'année suivante *versus* 40,50% dans le groupe non exposé.

➤ Analyse principale

Le nombre moyen de journées de traitement par AINS exprimé en Defined Daily dose² (DDD) est de 45,1 jours (écart-type : 49,0) au cours de la première année, hors prescription d'inclusion, dans le groupe STRUCTOFLEX et de 53,0 jours (écart-type : 71,1) dans le groupe non exposé, soit une différence absolue de **8 jours** ($p = 0,033$). Les médianes sont respectivement de 29 et 30 jours et les étendues respectivement de [1,33 - 300 jours] et de [0,5 - 780 jours].

La durée moyenne cumulée de prescriptions d'AINS (hors co-prescription initiale éventuelle) au cours de l'année de suivi est de 30,4 jours (écart-type : 38,6) dans le groupe exposé à STRUCTOFLEX et de 37,8 jours (écart-type : 54,6) dans le groupe non exposé.

➤ Analyses secondaires

Résultats sur la consommation d'antalgiques et d'IPP :

Au cours du suivi, 53,0% des patients du groupe exposé à STRUCTOFLEX qui n'avaient pas de prescription d'antalgiques avant l'inclusion, en ont eu l'année suivante *versus* 49,5% dans le groupe non exposé.

Par ailleurs, 13,0% des patients du groupe exposé à STRUCTOFLEX qui avaient une prescription d'antalgiques avant l'inclusion, n'en ont pas eu l'année suivante *versus* 13,9% dans le groupe non exposé.

Au cours du suivi, 21,3% des patients du groupe exposé à STRUCTOFLEX qui n'avaient pas de prescription d'IPP avant l'inclusion, en ont eu l'année suivante *versus* 22,4% dans le groupe non exposé.

Par ailleurs, 30,9% des patients du groupe exposé à STRUCTOFLEX qui avaient une prescription d'IPP avant l'inclusion, n'en ont pas eu l'année suivante *versus* 27,5% dans le groupe non exposé.

¹ La définition exacte retenue pour définir l'exposition aux AINS n'est pas précisée dans le rapport de la firme.

² Unité de mesure définie par l'OMS comme la dose d'entretien moyenne supposée, par jour, pour un médicament, utilisée dans son indication principale chez l'adulte. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/

Bien que ces analyses étaient prévues dans le protocole d'étude, le nombre de journées de traitement exprimé en DDD pour les antalgiques et IPP n'a pas été comparé entre les deux groupes.

Résultats sur la consommation de visite en médecine générale :

Le nombre moyen de consultations en médecine générale durant l'année de suivi de l'étude a été de 7,0 (écart-type : 4,3) dans le groupe STRUCTOFLEX et de 7,3 (écart-type : 4,4) dans le groupe non exposé soit une différence absolue de 0,3 consultation (NS).

CONCLUSION

La commission considère que les résultats de l'étude PEGASE concernant la spécialité STRUCTOFLEX auraient mérité d'être fournis conformément aux engagements du laboratoire.

Le rapport présenté pour l'étude réalisée sur la base de données Disease Analyser est succinct et présente des limites méthodologiques importantes rendant les résultats de cette étude difficilement interprétables compte-tenu de :

- La représentativité de la population étudiée n'est pas assurée. En particulier, un biais d'attrition ne peut être écarté compte-tenu :
 - d'une part, de la procédure de sélection des patients traités par STRUCTOFLEX conformément à son AMM (inclusion des seuls patients avec une gonarthrose) ayant conduit à la non inclusion de la moitié de la population identifiée comme bénéficiant d'une prescription de STRUCTOFLEX ;
 - et d'autre part, de la non-inclusion des patients traités par un autre traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose durant la période de suivi ayant conduit à la non inclusion de la moitié de la population atteinte de gonarthrose identifiée comme bénéficiant d'une prescription de STRUCTOFLEX.
- Les hypothèses retenues pour l'analyse comparative entre les groupes de patients ne sont pas clairement formulées et en particulier, ne sont précisés ni la date retenue comme date index pour les sujets du groupe non exposé, ni les tests statistiques (prise en compte de la non-indépendance des groupes).
- La définition retenue de la prescription d'AINS (sur une période donnée) n'est pas précisée.
- Le nombre de journées de traitement est basé sur les prescriptions des médecins généralistes et ne reflète pas l'exposition réelle des patients. L'étude PEGASE a en effet indiqué, dans cette classe médicamenteuse, qu'un nombre important de patients n'ont pas pris leur traitement par traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose pourtant prescrit.
- La définition des patients non exposés en termes de pathologie étudiée (CIM10 M17, M15, M199) n'a pas été strictement similaire à celle retenue pour les patients exposés (CIM 10 M17 uniquement). De plus, on ne dispose d'aucune information sur le degré de sévérité de la maladie, sur les principales co-morbidités et sur les principales prescriptions à visée antalgique à l'inclusion. Ceci pourrait altérer la comparabilité des groupes à l'inclusion et limiter l'interprétation des résultats.
- L'étendue de la distribution des journées de traitement apparaît douteuse.
- La pertinence clinique de la diminution de consommation d'AINS sur 8 jours au cours d'un an de suivi, notamment en termes de diminution des complications digestives, n'est pas connue.
- Enfin, l'analyse des données ne comporte pas d'information et ne prend pas en compte le maintien ou non du traitement par STRUCTOFLEX durant la période de suivi d'un an. La Commission ne dispose en effet d'aucun élément informatif sur la durée de traitement par STRUCTOFLEX au cours du suivi, ce qui limite l'évaluation de l'impact attribuable à STRUCTOFLEX sur l'épargne des AINS.

En conséquence, et compte tenu des limites pré-citées, la Commission considère qu'il n'est pas démontré par des données probantes que la spécialité STRUCTOFLEX contribue à la réduction de la consommation d'AINS chez les patients arthrosiques.

09.4 Résumé & discussion

Aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité n'a été soumise.

Les données actualisées de tolérance (PSUR) ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de la glucosamine.

Dans son avis du 10 juin 2010, 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 la réalisation, dans un délai de 2 ans, d'une étude visant à démontrer l'impact de la prescription de STRUCTOFLEX (ex-Glucosamine Venipharma) en termes de réduction de la consommation d'AINS.

Les principaux résultats de l'étude présentée sont :

- un taux de consommation similaire entre le groupe de patients exposés à STRUCTOFLEX (44,0%) *versus* le groupe non exposé (44,1%) ;
- un nombre de journées de traitement exprimé en DDD de 45,1 jours (écart-type : 49,0) dans le groupe STRUCTOFLEX et de 53,0 jours (écart-type : 71,1) dans le groupe non exposé soit une différence absolue de 8 jours de traitement sur l'année ($p = 0,033$). Les médianes sont toutefois respectivement de 29 et 30 jours.

Cependant, ces résultats sont difficilement interprétables compte-tenu des limites méthodologiques importantes de l'étude réalisée et, en particulier, liées :

- au biais d'attrition qui ne peut être écarté compte-tenu de la procédure de sélection des patients ayant conduit à la non inclusion de près de 74% des patients identifiés comme bénéficiant d'une prescription de STRUCTOFLEX ;
- aux imprécisions liées à la méthodologie retenue pour l'étude ;
- à l'absence d'éléments informatifs sur la durée de traitement par STRUCTOFLEX dans le groupe des patients exposés limitant l'évaluation de l'impact attribuable au traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose sur l'épargne des AINS au cours du suivi.

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

010 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, STRUCTOFLEX n'a pas de place dans la prise en charge de l'arthrose légère à modérée du genou.

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

011.1 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. Cet intérêt pour STRUCTOFLEX n'est pas démontré par des données probantes issues de l'étude observationnelle menée sur base de données.

En conséquence, la spécialité STRUCTOFLEX 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 STRUCTOFLEX, 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, STRUCTOFLEX 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 STRUCTOFLEX 625 mg, comprimé est insuffisant dans le soulagement des symptômes de l'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 et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou » et aux posologies de l'AMM.