



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

9 janvier 2013

L'avis adopté par la Commission de la transparence le 4 juillet 2012  
a fait l'objet d'une audition le 5 décembre 2012 et  
d'un examen d'observations le 9 janvier 2013

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 29 décembre 2006).

**PIASCLEDINE 300 mg, gélule**  
**Boîte de 15 gélules (CIP : 321 495-4)**

**Laboratoires EXPANSCIENCE**

Insaponifiable d'huile d'avocat, insaponifiable d'huile de soja

Date de l'AMM : 1<sup>er</sup> septembre 1977 validée le 20 Mai 1992

Modification : 13 décembre 2007 (modification du libellé d'indication suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente)

#### Motifs de la demande :

- Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux
- Réévaluation du service médical rendu suite aux conclusions de la Commission de la transparence dans ses avis du 26 novembre 2008 réitérées dans son avis du 21 septembre 2011.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Insaponifiable d'huile d'avocat, insaponifiable d'huile de soja

### 1.2. Indications

« Rhumatologie :  
Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou ».

Stomatologie :  
Traitement d'appoint des parodontopathies. »

### 1.3. Posologie

« Mode d'administration : Voie orale.

La gélule est à avaler telle quelle, avec un grand verre d'eau.

Posologie :

1 gélule par jour au milieu d'un repas

PIASCLEDINE 300 mg est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques avec un des composants du produit. »

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### Avis de la Commission du 21 février 2001

Réévaluation du service médical rendu :

#### Arthrose

« L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Cette spécialité est un médicament d'appoint.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Service médical rendu faible dans le traitement d'appoint des douleurs arthrosiques. »

#### Parodontopathies

« L'affection concernée par cette spécialité n'engage pas le pronostic vital du patient, n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est faible.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Service médical rendu insuffisant dans le traitement d'appoint des parodontopathies. »

### Avis de la Commission du 15 février 2006

Renouvellement d'inscription :

#### Service médical rendu :

##### **Arthrose :**

« L'arthrose est une maladie de l'articulation dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle peut entraîner une douleur et un handicap fonctionnel plus ou moins marqué. Les formes invalidantes, en particulier de la hanche et du genou, relèvent de la chirurgie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le paracétamol est l'antalgique de première intention. En raison de leurs effets indésirables, digestifs et réno-vasculaires, les AINS sont indiqués à la posologie minimale efficace et pour la durée minimale nécessaire en cas d'échec du paracétamol. Les anti-arthrosiques à action lente peuvent se justifier en cas de douleurs au long cours dans le but de réduire la consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens<sup>1</sup>.

Compte tenu de l'efficacité modeste de PIASCLEDINE en termes de réduction de la douleur, du handicap fonctionnel et de la démonstration de la diminution de consommation des AINS, cette spécialité est un traitement d'appoint des douleurs arthrosiques.

Le service médical rendu dans cette indication est faible. »

---

1 Xavier Chevalier. Les médicaments de l'arthrose ; Médecine thérapeutique Volume 5, Numéro 8, 651-3 ,Oct.99

## Traitement d'appoint des parodontopathies

« Les parodontopathies sont définies comme des maladies infectieuses multifactorielles. Elles sont caractérisées par des symptômes et signes cliniques qui peuvent inclure une inflammation, des saignements gingivaux spontanés ou provoqués, la formation de poches en rapport avec des pertes d'attache et d'os alvéolaire, une mobilité dentaire et peuvent conduire à des pertes de dents.

Ces affections peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

L'objectif du traitement est de prévenir, contrôler la maladie parodontale et de réparer et/ou régénérer les tissus parodontaux lésés. Dans tous les cas, l'éducation à l'hygiène bucco-dentaire est une étape essentielle du traitement. Les moyens thérapeutiques disponibles sont les traitements non chirurgicaux mécaniques (détartrage supra gingival et détartrage-surfaçage), les traitements médicamenteux et les traitements chirurgicaux. Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de cette spécialité dans l'indication précitée.

Les données disponibles dans cette indication sont insuffisantes pour apprécier correctement son efficacité et l'ampleur de l'effet observé.

L'efficacité de cette spécialité est mal établie.

L'administration de cette spécialité peut exposer à de rares effets indésirables tels que de rares réactions d'hypersensibilité ou d'exceptionnelles atteintes hépatiques.

Le rapport efficacité/effets indésirables de PIASCLEDINE est mal établi.

Le service médical rendu dans cette indication est insuffisant. »

### Conclusions :

« Avis favorable au maintien de l'inscription dans l'indication : « traitement d'appoint des douleurs arthrosiques » sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Taux de remboursement : 35 % »

### Avis de la Commission du 26 novembre 2008

Réévaluation du service médical rendu à la demande de la Commission suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque par la Commission d'AMM :

#### Service médical rendu :

« L'arthrose symptomatique de la hanche et 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 symptomatique à effet différé.

#### Intérêt de santé publique :

La gonarthrose et la coxarthrose représentent un fardeau de santé publique important.

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 des insaponifiables d'huile de soja et d'avocat 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 les insaponifiables d'huile de soja et d'avocat, les données disponibles montrent un impact sur la réduction de la consommation d'AINS. Toutefois, la pertinence clinique de

cette réduction de la consommation d'AINS, en termes de réduction de la morbi-mortalité liée aux hémorragies digestives, n'est pas connue.

En conséquence, PIASCLEDINE ne présente pas d'intérêt de santé publique.

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

La prise en charge de l'arthrose 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 la stratégie thérapeutique.

Le service médical rendu par PIASCLEDINE 300 mg gélule est faible. »

#### Conclusions :

« Avis favorable au maintien de 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.

**Cet avis favorable est 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 PIASCLEDINE 300 mg en termes de réduction de la consommation d'AINS.**

Taux de remboursement : 35 % »

#### Avis de la Commission du 21 septembre 2011

Réévaluation du service médical rendu suite à la saisine de la Direction de la sécurité sociale :

« En raison d'un niveau d'efficacité modeste et d'une place limitée dans la stratégie, le service médical rendu par PIASCLEDINE 300 mg, gélule, reste faible dans les indications de l'AMM.

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.

Taux de remboursement : 15 % »

## 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC (2012)

Rhumatologie :

M	Appareil locomoteur
M01	Produit anti-inflammatoires et antirhumatismaux
M01A	Produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens
M01AX	Autres produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens
M01AX26	Insaponifiables d'huile d'avocat et d'huile de soja

Stomatologie :

A	Appareil digestif et métabolisme
A01	Préparations stomatologiques
A01A	Préparations stomatologiques
A01AD	Autres substances pour la cavité buccale

### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL) :

Principe actif	Spécialité	Présentation	Indication
Chondroïtine (sulfate)	CHONDROSULF 400 mg	gélule et granulé pour solution buvable en sachet	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou
Diacerhéine	ART 50 mg	gélule	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou
Diacerhéine	ZONDAR 50 mg	gélule	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou
Glucosamine	FLEXEA 625 mg	comprimé	Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou
Glucosamine	DOLENIO 1178 mg	comprimé	Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou
Glucosamine	OSAFLEXAN 1178 mg	poudre pour solution buvable en sachet dose	Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou
Glucosamine	STRUCTOFLEX 625 mg	gélule	Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou
Glucosamine	VOLTAFLEX 625 mg	comprimé pelliculé	Soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou

Pour l'ensemble de ces spécialités, le service médical rendu est faible dans l'attente des résultats de l'étude observationnelle (PEGASE) dont l'objectif est de montrer que ce médicaments permettent une épargne en AINS.

### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres traitements médicamenteux de l'arthrose de la hanche et du genou : antalgiques, AINS oraux et topiques, corticoïdes en injection intra-articulaire, acide hyaluronique (médicament ou dispositif médical) en injection intra-articulaire.

## 4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

### 4.2. Effets indésirables

Les nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période 01/06/2007 au 31/05/2010) n'ont pas mis en exergue d'alerte particulière.

### 4.3. Conclusion

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été fournie. Les données actualisées de pharmacovigilance n'ont pas fait apparaître de faits nouveaux.

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

### 5.1. Etude observationnelle : étude PEGASE

#### OBJECTIFS et METHODE

En 2008, la Commission de la transparence avait procédé à la réévaluation de l'ensemble des anti-arthrosiques d'action lente (AASAL) ; elle avait considéré que l'intérêt potentiel des AASAL, considérant leur faible efficacité, résidait dans une possible épargne de la consommation des AINS. C'est pourquoi son avis favorable de maintien au remboursement des AASAL a été conditionné à « la mise en place et la réalisation d'une étude dans un délai de 2 ans visant à montrer l'impact de la prescription d'ART 50 mg/ZONDAR 50 mg, CHONDROSULF et PIASCLEDINE en termes de réduction de la consommation d'AINS ».

Pour répondre à la demande d'étude de la Commission de la transparence, les laboratoires commercialisant ART 50 mg/ZONDAR 50 mg, CHONDROSULF et PIASCLEDINE ont présenté dans un premier temps, les résultats issus de l'analyse intermédiaire puis dans un second temps, les résultats de l'analyse finale d'une étude observationnelle commune (étude « PEGASE »).

Les résultats issus de l'analyse finale ont été soumis par le laboratoire commercialisant PIASCLEDINE à la date du 19 novembre 2012 et ont été intégrés au présent avis.

Cette étude de cohorte de patients atteints de gonarthrose ou coxarthrose, traités ou non par AASAL, a pour objectif de mesurer l'impact de l'utilisation des AASAL sur l'utilisation des AINS et de décrire le profil d'utilisation des AASAL au cours du suivi.

L'étude PEGASE, dont les inclusions ont débuté en mars 2010, est 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, présentant un diagnostic de gonarthrose ou de coxarthrose (ou les deux) selon les critères de l'ACR<sup>2,3</sup>. Ils ont été inclus consécutivement lors d'une consultation pour un épisode douloureux de leur arthrose, dès lors qu'un nouveau traitement par AASAL ou par tout 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 sous AASAL ou acide hyaluronique depuis plus de 3 mois, atteints d'arthrites, de tendinites de membres inférieurs ou de radiculalgies n'étaient notamment pas inclus.

La période de suivi s'effectue jusqu'à 16 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 sont recueillies par les médecins à l'inclusion et au cours d'une consultation de suivi annuelle effectuée entre 12 et 16 mois après l'inclusion ainsi qu'auprès des patients par entretien téléphonique standardisé dans le mois suivant l'inclusion, puis à 4, 8, 12 et 16 mois.

Les patients sont interrogés sur la prise médicamenteuse d'AASAL 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 est réalisée. Ainsi, les périodes d'exposition aux AASAL sont sur l'ensemble du suivi subdivisées en unité de temps d'analyse (UTA) de 2 mois.

Toute exposition est considérée comme binaire (exposé/non exposé) pour chaque AASAL dans une unité de 2 mois (indépendamment de toute association). Le risque de présenter l'évènement d'intérêt est considéré comme constant au sein de chaque UTA.

L'évènement d'intérêt est la consommation d'AINS<sup>4</sup> systémique considérée comme binaire (prise oui/non) au sein de chaque UTA.

L'analyse principale vise à comparer l'utilisation des AINS dans les bimestres d'exposition à un AASAL aux bimestres de non exposition à aucun AASAL, sachant que le bimestre précédent n'était exposé à aucun AASAL.

Au total, 3 000 personnes-mois d'exposition et 4 500 personnes-mois de non exposition étaient initialement prévus pour permettre de détecter une différence de risque d'utilisation d'AINS de 15% (soit un RR = 0,85, puissance 80%, confiance 95%). Le suivi prévisionnel moyen était de 9 mois.

#### Description de la cohorte PEGASE :

Sur les 24 107 médecins généralistes et 1 236 rhumatologues libéraux contactés pour participer à l'étude, 2 860 ont accepté de participer à l'étude et 617 (521 médecins généralistes et 96 rhumatologues) ont inclus au moins un patient.

---

<sup>2</sup> 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 Aug;29(8):1039-49.

<sup>3</sup> Altman, R et al : The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. [Arthritis Rheum.](#) 1991 May;34(5):505-14.

<sup>4</sup> AINS retenus dans l'analyse : diclofénac, diclofénac + misoprostol, aceclofénac, etodolac, ibuprofène, nabumétone, flurbiprofène, kétoprofène, alminoprofène, fénoprofène, naproxène, nimésulide, célécoxib, etoricoxib, meloxicam, piroxicam, ténoxycam, indométacine, sulindac.

A la date du 8 mars 2012, 3 803 patients répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion ont été inclus dans l'analyse intermédiaire.

A la date du 4 octobre 2012, un total de 5 485 patients répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion a été inclus à cette date. Seule la sous-population de patients inclus en dehors du recrutement compétitif des glucosamines a été considérée dans l'analyse soit 4 555 patients.

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

- 63,8% des patients sont des femmes ;
- l'âge moyen à l'inclusion est de 66,8 ans ;
- les patients ont dans la plupart des cas un niveau d'étude inférieur au baccalauréat (2279/3521 soit 64,7%) et une grande majorité d'entre eux (2 819 /3 525 soit 80,0%) sont retraités ou sans activité à l'inclusion dans l'étude ;
- l'indice de masse corporel moyen est de 28,0 [écart-type : 5,0] ;
- sur les 4 539 patients ayant un diagnostic, les patients présentent majoritairement une gonarthrose (78,9%), une coxarthrose (16,2%) ou les deux (4,6%) ;
- l'ancienneté de l'arthrose est de moins d'un an pour 26,0% des patients, de 1 à 5 ans pour 41,2% et de plus de 5 ans pour 32,3% des patients ;
- le nombre médian de poussées douloureuses dans les 6 derniers mois est de 2,0 [étendue : 0,0 - 12,0] ;
- le score moyen de la douleur (mesuré de 0 à 10 sur EVA) est de 5,5 [écart-type 1,8] ;
- le handicap à l'inclusion (indice algo-fonctionnel de Lequesne) est important à très important (46,4%) voire insupportable (19,0%) ;
- les principales comorbidités présentées sont des pathologies cardiovasculaires (61,0%), des troubles musculo-squelettiques (60,7%), des pathologies endocriniennes (33,4%) et gastriques (24,8%), d'autres localisations d'arthrose (41,9%).
- un nombre limité de patients (2,6%) déclarent une allergie aux AINS.
- plus d'un patient sur dix déclare avoir recours à la kinésithérapie (11,6%) ou à des orthèses (12,6%)
- 6,1% des patients déclarent être porteurs de prothèse.

Les caractéristiques de la population présentées au stade du rapport intermédiaire sont très similaires à celles de la population décrite ci-dessus au stade du rapport final.

#### Etat d'avancement de la cohorte au stade du rapport intermédiaire :

A la date du gel de la base (8 mars 2012), le suivi moyen de la cohorte est de 7,2 mois (n=2 907). En effet, 2 907, 2 239, 1 417 et 636 patients ont effectué un suivi à 4, 8, 12 et 16 mois respectivement.

Un total de 1 258/3 803 (33%) patients n'ont jamais été exposés à aucun AASAL au cours du suivi.

**Tableau 1** : Descriptif de l'état d'avancement de la cohorte à la date du 8 mars 2012 (rapport intermédiaire) :

	ART 50 mg/ ZONDAR 50 mg/ génériques	CHONDROSULF	PIASCLEDINE	Non exposés à aucun AASAL
Nombre de patients participants à la date du rapport intermédiaire	424	580	723	1258
Durée de suivi moyenne à la date du rapport intermédiaire (mois)	9,0	9,6	8,7	ND
Durée d'exposition moyenne (mois)	6,3	6,5	6,9	ND
Temps-populationnel « approximé » à la date du rapport intermédiaire (patient-mois)	2671	3770	4988	ND
Temps-populationnel prévu selon le protocole (patient-mois)	3000	3000	3000	4500

A la date du rapport final, le suivi moyen de la cohorte est désormais de 9,71 mois. En effet, 4 223, 3 523, 2 752 et 1 770, 931 et 426 patients ont effectué un suivi à 4, 8, 12, 16, 20 et 24 mois respectivement.

Un total de 1 288/ 4 555 (28,3%) patients n'ont jamais été exposés à aucun AASAL au cours du suivi.

## RESULTATS

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

A la date du rapport intermédiaire, parmi les 791 patients ayant reçu une prescription de PIASCLEDINE, 68 (8,6%) ont finalement refusé le suivi et 589 patients ayant accepté de participer ont au moins une donnée de suivi à la date du rapport intermédiaire.

Néanmoins, parmi eux seuls 429 patients (soit 72,8%) ont déclaré une consommation de PIASCLEDINE au cours du suivi et sont considérés dans l'analyse intermédiaire.

A la date de cette analyse, la durée moyenne d'exposition à PIASCLEDINE chez ces patients est de 6,9 mois correspondant à 2 940 patients-mois d'exposition cumulée (soit 1 470 UTA).

A la date du rapport final, parmi les 930 patients ayant reçu une prescription de PIASCLEDINE, 92 (9,8%) ont finalement refusé le suivi et 832 patients ayant accepté de participer ont au moins une donnée de suivi à la date de ce rapport.

Néanmoins, parmi eux seuls 602 patients (soit 72,4%) ont déclaré une consommation de PIASCLEDINE au cours du suivi et ont cumulé 4 526 patients-mois d'exposition dans l'étude (soit 2 263 UTA).

Les caractéristiques des patients exposés à PIASCLEDINE diffèrent de celles des patients n'ayant jamais été exposés à aucun AASAL au cours du suivi. En effet, les patients exposés sont globalement plus jeunes (66,3 ans *versus* 69,4 ans en moyenne), ont atteint un niveau d'étude supérieur plus fréquemment (37,9 % *versus* 30,2%), et déclarent moins de co-

morbidités cardiovasculaires (58,9% versus 67,2%) et endocriniennes (33,7% versus 36,3%) et sont moins fréquemment utilisateurs d'orthèse (11,1% versus 15,8%) et porteurs de prothèse (4,6% versus 9,1%).

Le pourcentage de patients dont l'ancienneté de l'arthrose était > 5 ans est plus important chez les non exposés (38,2% versus 31,8%) tandis que le nombre moyen de poussées douloureuses dans les 6 derniers mois précédant l'inclusion, l'échelle de la douleur et l'indice de Lequesne sont similaires entre les 2 groupes.

Les différences rencontrées au stade du rapport final entre les caractéristiques des patients exposés à PIASCLEDINE et celles des patients n'ayant jamais été exposés à aucun AASAL au cours du suivi avaient déjà été constatées à l'occasion de l'analyse intermédiaire.

### Résultats sur la consommation d'AINS :

#### ➤ Analyse principale

- Résultats issus du rapport intermédiaire :

A la date du 8 mars 2012, les unités d'analyse sont réparties de la façon suivante : 1 470 sont des bimestres exposés à PIASCLEDINE, 5 550 sont des bimestres non exposés à aucun AASAL et 526 sont non documentés. Un total cumulé de 1 788 UTA d'utilisation d'AINS sont dénombrées.

**Tableau 2 :** Association entre toutes les UTA d'exposition incidente à PIASCLEDINE et les UTA d'utilisation aux AINS au cours du suivi (n=6678)

	Nb d'UTA de PIASCLEDINE	% utilisation d'AINS au sein des UTA	OR* (IC 95%)
Non AASAL (référence**)	5244	25,4	1
Toutes durées d'exposition ***	1434	25,8	0,92 [0,74-1,15]
• Exposition de 0 à 4 mois après instauration	375	28,3	0,92 [0,66-1,29]
• Exposition de 4 à 8 mois après instauration	460	27,4	0,99 [0,72-1,36]
• Exposition de + 8 mois après instauration	599	23,0	0,83 [0,52-1,32]

\* 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 (continu), le nombre de poussées douloureuses d'arthrose (binaire), 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 et sur le rang du traitement dans le bimestre précédent défini selon une variable catégorielle (1<sup>er</sup> traitement par AASAL considéré, déjà utilisé dans le passé, ne sait pas)

\*\*Bimestres non exposés à aucun AASAL, sachant que le bimestre précédent n'était pas exposé à un AASAL (n=5244/5550).

\*\*\* 13 bimestres pour lesquels il n'est pas possible de déterminer la durée précise d'exposition après l'initiation

Ainsi, au cours de l'étude, la fréquence d'utilisation des AINS était respectivement de 25,8% pour les bimestres exposés à PIASCLEDINE et de 25,4% pour les bimestres non exposés à aucun AASAL.

Les bimestres d'exposition aux AINS indiquent que les patients utilisateurs d'AINS ont un profil différent par rapport aux non-utilisateurs : ils sont en moyenne plus jeunes (65,6 ans versus 68,1 ans), sont plus souvent des femmes (68,7% versus 64,2%), avec une ancienneté de l'arthrose supérieure à 1 an plus fréquente (77,9% versus 72,3%), un score de douleur moyen plus élevé (5,3 versus 4,7), un indice algo-fonctionnel plus élevé (63,6% versus 51,9% exprime un handicap important à très important). Ces patients sont également

plus nombreux à avoir recours à une kinésithérapie, des orthèses ou être porteurs de prothèses (26,3% *versus* 23,8%).

Des résultats globaux peu détaillés ont également été présentés en comparant les bimestres exposés aux trois anti-arthrosiques (n = 3265) par rapport aux bimestres non exposés. Ces résultats sont similaires à ceux présentés pour chacune des spécialités (OR = 0,99 [0,85-1,15]).

- Résultats issus du rapport final :

A la date du 4 octobre 2012, les unités d'analyse sont réparties de la façon suivante : 2 212 sont des bimestres exposés à PIASCLEDINE, 9 240 sont des bimestres non exposés à aucun AASAL. Un total cumulé de 2 910 UTA d'utilisation d'AINS sont dénombrées.

**Tableau 3** : Association entre toutes les UTA d'exposition à PIASCLEDINE et les UTA d'utilisation aux AINS au cours du suivi (n=11452)

	Nb d'UTA de PIASCLEDINE	% utilisation d'AINS au sein des UTA	OR* (IC 95%)
Non AASAL (référence**)	9 240	<b>24,2</b>	1
Toutes durées d'exposition	2 212	<b>25,3</b>	<b>0,98 [0,82-1,17]</b>
• Exposition de 0 à 4 mois après instauration	1 137	25,9	0,97 [0,81-1,17]
• Exposition de 4 à 8 mois après instauration	558	25,8	1,09 [0,84-1,41]
• Exposition de + 8 mois après instauration	517	23,4	1,01 [0,72-1,43]

\* 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 (continu), le nombre de poussées douloureuses d'arthrose (binaire), 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 d'une morbidité facteur de risque de non prise d'AINS.

\*\*Bimestres non exposés à aucun AASAL

Ainsi, au cours de l'étude, la fréquence d'utilisation des AINS était respectivement de 25,3% pour les bimestres exposés à PIASCLEDINE et de 24,2% pour les bimestres non exposés à aucun AASAL.

Les résultats définitifs de l'analyse principale confortent donc les résultats de l'analyse intermédiaire et l'absence de différence de consommation des AINS entre les groupes prenant et ne prenant pas d'AASAL.

L'analyse de sensibilité 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, a conduit à des résultats similaires.

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.

Le profil des patients utilisateurs d'AINS différent par rapport aux non-utilisateurs. Les différences constatées lors du rapport intermédiaire demeurent à l'issue du rapport final.

➤ **Analyses secondaires**

Dans le rapport final, des analyses secondaires ont été présentées par le laboratoire.

Une analyse secondaire a été menée dans le sous-groupe des patients ayant débuté un traitement par PIASCLEDINE lors de l'inclusion dans l'étude et n'ayant pas utilisé d'anti-arthrosiques d'action lente dans les 3 mois précédents la date d'inclusion<sup>5</sup>.

Cette analyse a été associée à une analyse de sensibilité tenant compte ou non de la rémanence de l'effet et à une analyse stratifiée tenant compte de la durée d'exposition à PIASCLEDINE.

**Tableau 4 :** Association entre toutes les UTA d'exposition à PIASCLEDINE et les UTA d'utilisation d'AINS au cours du suivi chez les seuls patients ayant débuté PIASCLEDINE à l'inclusion dans l'étude :

		Nb d'UTA de PIASCLEDINE	% utilisation d'AINS au sein des UTA	OR* (IC 95%)
Analyse tenant compte de la rémanence	Non AASAL (référence**)	<b>9 240</b>	<b>24,2</b>	1
	Toutes durées d'exposition	<b>1 340</b>	<b>22,7</b>	<b>0,95 [0,77-1,17]</b>
	• 0 à 4 mois après instauration	658	25,8	1,01 [0,81-1,26]
	• 4 à 8 mois après instauration	351	23,9	0,98 [0,71-1,37]
	• Plus de 8 mois après instauration	331	15,1	0,62 [0,38-1,0]
Analyse tenant compte de la rémanence***	Non AASAL (référence**)	<b>9 240</b>	<b>24,2</b>	1
	Toutes durées d'exposition	<b>1 452</b>	<b>22,4</b>	<b>0,89 [0,74-1,07]</b>
	• 0 à 4 mois après instauration	646	26,3	1,01 [0,81-1,27]
	• 4 à 8 mois après instauration	417	24,5	0,94 [0,72-1,23]
	• Plus de 8 mois après instauration	<b>389</b>	<b>13,6</b>	<b>0,55 [0,38-0,82]</b>

\* 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 (continu), le nombre de poussées douloureuses d'arthrose (binaire), 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 d'une morbidité facteur de risque de non prise d'AINS et sur le rang du traitement dans le bimestre précédent défini selon une variable catégorielle (1<sup>er</sup> traitement par AASAL considéré, déjà utilisé dans le passé, ne sait pas)

\*\*Bimestres non exposés à aucun AASAL

\*\*\* La rémanence de l'effet a été considérée comme une période de 2 mois suivant l'arrêt de traitement dès lors que le traitement a été pris au moins deux bimestres consécutifs.

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 secondaire chez les patients incidents et prévalents au traitement avait été intégrée au protocole.

L'analyse présentée dans le rapport final ne porte que sur le sous-groupe des patients ayant débuté PIASCLEDINE à l'inclusion dans l'étude. L'analyse des patients prévalents, c'est à dire ayant débuté au cours des 3 mois précédant l'inclusion, n'a pas été présentée bien que initialement prévue par le protocole.

<sup>5</sup> 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**.

De plus, cette analyse en sous-groupes stratifiée a été menée en dépit de la non significativité des résultats de l'analyse principale portant sur la population totale de l'étude, elle ne peut donc être considérée qu'à titre exploratoire.

Les diverses analyses tenant compte à la fois de la rémanence et de la durée d'exposition par période de 4 mois ont conduit à réaliser une multiplicité de tests statistiques et ont induit une consommation du risque alpha qui n'a pas été corrigée.

Par ailleurs, les résultats statistiquement significatifs ne sont rapportés que pour des durées d'exposition supérieures à 8 mois ce qui ne concerne qu'un nombre limité d'UTA (de l'ordre de 25%).

Ce nombre limité d'UTA suggère une durée d'exposition au AASAL faible dans la cohorte, particulièrement au-delà de 8 mois, 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.

L'absence d'éléments informatifs sur ces différents points limitent également l'interprétation de ces résultats.

En conséquence et compte tenu des limites pré-citées, la Commission ne peut prendre en compte ces nouvelles analyses.

#### Résultats sur la douleur et l'état fonctionnel :

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 :

**Tableau 5 :** Association entre toutes les UTA d'exposition à PIASCLEDINE et les UTA douloureux (EVA  $\geq$ 5) au cours du suivi (n=11041)

	Nb d'UTA de PIASCLEDINE	% bimestres douloureux au sein des UTA	OR* (IC 95%)
Analyse avec rémanence***	8 831	60,8	1
Non AASAL (référence**)			
Toutes durées d'exposition	2 210	61,9	1,06 [0,93-1,21]
• 0 à 4 mois après instauration	1 101	71,7	1,41 [1,15-1,73]
• 4 à 8 mois après instauration	583	54,4	0,77 [0,65-0,91]
• Plus de 8 mois après instauration	526	49,6	0,65 [0,52-0,81]

\* 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 facteur de risque de non prise d'AINS.

\*\*Bimestres non exposés à aucun AASAL.

\*\*\* La rémanence de l'effet a été considérée comme une période de 2 mois suivant l'arrêt de traitement dès lors que le traitement a été pris au moins deux bimestres consécutifs.

**Tableau 6** : Association entre toutes les UTA d'exposition à PIASCLEDINE et les UTA avec handicap important et plus au cours du suivi (n=11193)

		Nb d'UTA de PIASCLEDINE	% bimestres avec handicap important et plus au sein des UTA	OR* (IC 95%)
Analyse avec rémanence***	Non AASAL (référence**)	<b>8 946</b>	<b>58,3</b>	1
	Toutes durées d'exposition	<b>2 247</b>	<b>58,6</b>	<b>0,98 [0,87-1,1]</b>
	• 0 à 4 mois après instauration	689	62,5	1,04 [0,88-1,24]
	• 4 à 8 mois après instauration	332	55,1	<b>0,82 [0,7-0,97]</b>
	• Plus de 8 mois après instauration	295	54,4	<b>0,8 [0,66-0,96]</b>

\* 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 facteur de risque de non prise d'AINS.

\*\*Bimestres non exposés à aucun AASAL.

\*\*\* La rémanence de l'effet a été considérée comme une période de 2 mois suivant l'arrêt de traitement dès lors que le traitement a été pris au moins deux bimestres consécutifs.

Ces analyses réalisées *post-hoc* ne peuvent être retenues par la Commission. Par ailleurs, elles ne permettent pas de juger de la pertinence clinique des résultats.

## CONCLUSION

Dans son avis du 26 novembre 2008, la Commission de la transparence avait conditionné son avis favorable de maintien au remboursement, dans le cadre d'un SMR faible, à la mise en place et la réalisation d'une étude visant à démontrer l'impact de la prescription de PIASCLEDINE en termes de réduction de la consommation d'AINS.

Les résultats intermédiaires de l'étude PEGASE, bien qu'issus d'une seconde analyse intermédiaire non prévue au protocole ont été confirmés dans l'analyse finale.

Les principaux résultats observés sont :

- une absence de prise du traitement par PIASCLEDINE, pourtant prescrit, chez près de 30% des patients à l'occasion du rapport intermédiaire et chez 27,6% des patients à l'occasion du rapport final,
- un taux de consommation d'AINS d'environ 25% dans l'ensemble de la population atteinte de gonarthrose ou de coxarthrose,
- une fréquence d'utilisation des AINS similaire dans les UTA d'exposition à PIASCLEDINE (25,3%) versus les UTA de non exposition (24,2%).

Ces résultats permettent de conclure à l'absence d'impact des AASAL, PIASCLEDINE en particulier, sur le recours aux AINS.

Les analyses secondaires en sous-groupes et stratifiées fournies dans le cadre du rapport définitif ne peuvent être pris en compte en raison de leur caractère exploratoire.

## 5.2. Données de prescription

Selon les données de prescriptions IMS (cumule mobile annuel novembre 2011), PIASCLEDINE a fait l'objet de 1,2 millions de prescriptions. Cette spécialité a été majoritairement prescrite dans l'arthrose dans 84 % des cas (8 % pour la gonarthrose et 1 % pour la coxarthrose).

Considérant les conclusions précédentes de la Commission, SMR faible, et l'analyse des données de l'étude PEGASE qui a démontré une absence de différence sur la consommation des AINS selon la prise ou non d'AASAL, la Commission conclut :

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

L'arthrose symptomatique de la hanche et 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 symptomatique à effet différé.

#### Intérêt de santé publique :

La gonarthrose et la coxarthrose représentent un fardeau de santé publique important.

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 algofonctionnels ne permettent pas de conclure à l'existence d'un impact des insaponifiables d'huile de soja et d'avocat 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 anti-arthrosiques d'action lente 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, intermédiaires et définitifs, montrent une consommation limitée d'AINS dans la population atteinte de gonarthrose ou de coxarthrose et une utilisation des AINS très similaire quelle que soit l'exposition aux anti-arthrosiques d'action lente.

Ainsi, l'intérêt théorique en termes de santé publique du recours aux anti-arthrosiques d'action lente sur la consommation d'AINS ne se vérifie pas en pratique médicale courante.

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

Les effets des insaponifiables d'huile de soja et d'avocat sur la douleur et la gêne fonctionnelle, liées à l'arthrose sont minimes. Il n'a pas été montré que les insaponifiables d'huile de soja et d'avocat permettaient une épargne en AINS. Le rapport efficacité/effets indésirables de PIASCLEDINE est faible.

La prise en charge de l'arthrose 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 antiarthrosiques symptomatiques d'action lente, en particulier les insaponifiables d'huile de soja et d'avocat, ont des effets minimes sur les symptômes de l'arthrose et ils n'ont pas démontré qu'ils permettaient de diminuer le recours aux AINS.

Cette spécialité, comme les autres antiarthrosiques symptomatiques d'action lente, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Le service médical rendu par PIASCLEDINE 300 mg gélule est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

## **6.2. Stratégie thérapeutique**

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. En cas de risque gastro-intestinal, préférer les coxibs.

Des traitements locaux peuvent aussi être utilisés tels que les AINS topiques, les injections intra-articulaires de corticoïdes, notamment pendant les phases congestives, ou d'acide hyaluronique.

Les anti-arthrosiques d'action lente (le sulfate de chondroïtine, les insaponifiables d'huile d'avocat et de soja, la diacerhéine et la glucosamine) ont des effets minimes tant sur la douleur que 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. De plus, le rapport bénéfice/risque de la diacerhéine a été jugé défavorable dans une évaluation récente de la Commission d'AMM (juillet 2012). Par conséquent, ces médicaments n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

La place des glucosamines dans la stratégie thérapeutique du traitement symptomatique de la gonarthrose légère à modérée ne sera appréciée qu'après analyse des résultats de l'étude observationnelle PEGASE qui vise à démontrer leur impact sur le recours aux AINS.

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

## **6.3. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux