



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 novembre 2008

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^{er} 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)

Sécurité Sociale (35%) - Collectivités

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu dans l'indication arthrose conformément à l'article R.163-21 du Code de la sécurité sociale.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

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

1.2. Indication

Ancienne indication :

« En rhumatologie : traitement d'appoint des douleurs arthrosiques. »

Nouvelle indication

« En rhumatologie : traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou ».

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 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

Pas de classification ATC dans l'indication rhumatologique.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

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
Chondroïtine (sulfate sodique)	STRUCTUM 500 mg	gélule	Traitement d'appoint des douleurs arthrosiques
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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 6 études d'efficacité, randomisées, en double aveugle, d'une durée de 3 et 6 mois, dont 5 versus placebo et 1 versus diacérhéine (voir le descriptif des études dans le tableau 1).

Tableau 1 : Descriptif des études cliniques

Etude	Nb de patients Critères d'inclusion	Groupes de traitements et traitements associés	Critères de jugement principaux
PR193 (Blotman, 1997 ¹) Phase III	N = 164 Age : 45-80 ans Gonarthrose fémoro-tibiale Coxarthrose Depuis > 6 mois Critères ACR Kellgren IB, II ou III AINS avant J0 : stable > 1 mois Paracétamol associé : ≤ 3 g/j Lequesne ² > 4 Douleur spontanée (EVA) : ≥ 25 mm Pas de sevrage AINS avant inclusion Autres traitements de fond non autorisés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PIASCLEDINE 300 mg/j ▪ Placebo Pendant 3 mois Traitements associés : Poursuite de l'AINS de J0 à J45 puis sevrage brutal. Antalgiques corticoïdes et autres traitements de fond anti-arthrosiques non autorisés. Prise de paracétamol autorisée entre J0 et J45 pour une affection autre que l'arthrose si jugée indispensable (max 3 g/j)	% de patients avec reprise de l'AINS dans les 45 jours après sevrage brutal et délai de reprise (courbe de Kaplan-Meier)
PR292 (Mazières, 1998 ³) Phase III	N = 164 Age : 45-75 ans Gonarthrose fémoro-tibiale Coxarthrose Depuis > 6 mois Critères ACR Kellgren IB, II ou III AINS/antalgiques avant J0 : ≥ 3mois Lequesne : 4 – 14 (≥ 3 mois) Douleur spontanée (EVA) : ≥ 30 mm Sevrage AINS et antalgiques 15 jours avant inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PIASCLEDINE 300 mg/j ▪ Placebo Pendant 6 mois puis suivi de 2 mois Traitements associés : AINS autres traitements de fond anti-arthrosiques, corticoïdes non autorisés (sauf si absolument nécessaire : 1 injection IA autorisée dans le genou).	Variation de l'indice de Lequesne entre J0 et M6

1 Blotman F. et al. Efficacité et tolérance des insaponifiables d'avocat/soja dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose symptomatiques. Rev Rhum 1997;64(12):944-54

2 L'indice algofonctionnel de Lequesne exprimé par la somme des scores relatifs à la douleur, la marche maximale et la difficulté dans la vie quotidienne permet de juger l'évolution et la gêne ressentie par le patient. Il est coté de 0 à 24.

3 Mazières B and al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. Arthritis and Rheumatism 1998;41:81-91

Tableau 1 : Descriptif des études (suite)

Etude	Nb de patients Critères d'inclusion	Groupes de traitement et traitements associés	Critères de jugement principaux
PR594 (Appelboom, 2001 ⁴) Phase III	N = 260 Age : 45-80 ans Gonarthrose fémoro-tibiale uni- ou bicompartimentale, uni- ou bilatérale Depuis > 6 mois Critères ACR Kellgren IB, II ou III AINS avant J0 : entre 90 et 110 mg équivalent diclofénac 15 avant J0 Lequesne : 4 - 12 Douleur spontanée (EVA) : ≥ 30 mm Pas de sevrage AINS avant inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PIASCLEDINE 300 mg/j ▪ PIASCLEDINE 600 mg/j ▪ Placebo Pendant 3 mois Traitements associés AINS et antalgiques	Consommation moyenne journalière d'AINS et d'antalgiques entre J30 et J90 en mg équivalent diclofénac
PR1399 (Kahan)	N = 182 Age > 45 ans Gonarthrose fémoro-tibiale Depuis > 6 mois Critères ACR Kellgren IB, II ou III Paracétamol associé ≤ 3 g/j Douleur spontanée (EVA) : ≥ 40 mm Douleur + gêne fonctionnelle : > 1mois / 3 derniers Sevrage AINS pré-inclusion : 5 jours Sevrage antalgique : 2 jours	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PIASCLEDINE ▪ Placebo Pendant 6 mois (AINS associés)	Douleur au mouvement (EVA),
PR1600 (Berenbaum)	N = 187 Age > 45 ans Coxarthrose polaire supérieure Depuis > 6 mois Critères ACR Pincement + ostéophytose Lequesne : 4 - 12 Paracétamol associé ≤ 4 g/j Douleur spontanée (EVA) : ≥ 40 mm Douleur + gêne fonctionnelle : > 1mois / 3 derniers Sevrage AINS pré inclusion : 3 jours Sevrage antalgique : 3 jours	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PIASCLEDINE ▪ Placebo Pendant 6 mois (AINS associés)	Indice de Lequesne
PR 194 (Blotman) Non- infériorité	N = 128 Age : 45 – 80 ans Gonarthrose fémoro-tibiale Depuis > 6 mois Critères ACR Kellgren IB, II ou III Lequesne : 4 – 12 (sous AINS) AINS avant J0 : stable > 1 mois Paracétamol associé Douleur spontanée (EVA) : ≥ 30 mm sous AINS Douleur + gêne fonctionnelle Pas de sevrage AINS et antalgiques pré-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PIASCLEDINE ▪ Diacérhéine Pendant 3 mois	Consommation AINS et/ou antalgiques

4 Appelboom T and al. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double-blind, prospective, placebo-controlled study. Scand J Rheumatol 2001;30(4):242-7

Résultats des études :

Etude Blotman (1997) – PR193

Les patients inclus (n=164) étaient âgés de 63 ans en moyenne, majoritairement des femmes (63,8% dans le groupe PIASCLEDINE et 68,7% dans le groupe placebo). Ils avaient une coxarthrose dans 38,0% des cas, une gonarthrose dans 62,0% des cas. L'arthrose était unilatérale chez 53,1% d'entre eux.

Après 3 mois de traitement comportant une phase de 45 jours avec un AINS associé puis sevrage brutal de celui-ci, le pourcentage de patients ayant repris un AINS a été plus faible avec PIASCLEDINE qu'avec le placebo, de même que la consommation quotidienne et totale d'AINS et le nombre de jours sous AINS entre J45 et J90 (différences statistiquement significative, voir tableau 2).

Tableau 2 : consommation d'AINS entre J45 et J90 (population ITT*) – étude Blotman (1997)

Critère de jugement	PIASCLEDINE (n = 77)	Placebo (n = 16)	p (PIASCLEDINE – placebo)
% de reprise AINS de J45 à J90 (%)	43,4	69,7	p<0,001
Consommation quotidienne d'AINS J45-J90 (moyenne en mg/j équiv. de diclofénac)	26 ± 38	50 ± 48	p=0,001
Consommation totale d'AINS entre J45 et J90 (en mg équiv. de diclofénac)	372	814	p<0,01
Nombre de jours sous AINS	6,3 ± 10,7	11,0 ± 10,2	P<0,01

* : patients ayant eu au moins une évaluation

Etude Mazières (1998) – PR292

Les patients inclus (n=164) étaient âgés de 64 ans en moyenne, majoritairement des femmes (74,1% dans le groupe PIASCLEDINE et 69,6% dans le groupe placebo). Ils avaient une coxarthrose dans 30,5% des cas, une gonarthrose dans 69,5% des cas. Selon la classification de Kellgren-Lawrence, l'arthrose était de stade IB pour 25,6% des patients, II pour 54,3% des patients, III pour 17,7% des patients, et IV pour 2,4% des patients.

Une déviation du protocole a été notée chez 27 patients (11 avec PIASCLEDINE et 16 avec placebo). Dans 20 cas (6 avec PIASCLEDINE et 14 avec placebo), elle a été considérée comme majeure (au moins une infiltration de corticoïdes dans une articulation étudiée).

Un arrêt prématuré de l'étude a été observé chez 11,8% des patients sous PIASCLEDINE et 19,0% des patients sous placebo. Sur les 164 patients randomisés, 162 patients ayant eu au moins 1 valeur estimée après J0 ont été inclus dans l'analyse en ITT.

L'observance a été jugée correcte par l'investigateur chez plus de 95% des patients.

Après 6 mois de traitement, l'amélioration de l'indice de Lequesne a été plus importante avec PIASCLEDINE qu'avec le placebo (différence statistiquement significative, voir tableau 3), toutefois cet effet est faible (variation de 2,1 points sur une échelle en 24 points).

Tableau 3 : variation de l'indice de Lequesne après 6 mois de traitement (population ITT avec au moins 1 valeur disponible après inclusion) – étude Mazières (1998)

Indice de Lequesne	PIASCLEDINE (n = 84)	Placebo (n = 78)	Différence PIASCLEDINE - placebo	IC _{95%} de la différence
Initial	9,7 ± 0,3	9,4 ± 0,3	-	-
Mois 6	6,8 ± 0,4	8,9 ± 0,4	-2,1 ± 0,5 (p=0,01)	[-3,2 ; -1]

Etude Appelboom (2001) – PR594

Les patients inclus (n=260) étaient âgés de 64,9 ans en moyenne, très majoritairement des femmes (79%). Leur gonarthrose était de stade II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence dans 60% des cas et évoluait avec une symptomatologie douloureuse depuis 7,2 ans en moyenne. L'indice de Lequesne à l'inclusion était de 9,7 en moyenne.

Au cours de l'étude, il y a eu 54 déviations majeures au protocole sur les 260 patients inclus et 35 patients ont arrêté prématurément l'étude (12 dans le groupe PIASCLEDINE 300 mg, 11 dans le groupe PIASCLEDINE 600 mg et 12 dans le groupe placebo), dont 9 pour effet indésirable, 8 ont été perdus de vue, 6 pour maladie concomitante, 5 pour aggravation ou inefficacité, 3 pour raison personnelle, 2 pour avoir reçu un traitement non autorisé, 1 ayant un indice de Lequesne 12 à J-15 et 1 décès pour AVC non lié au traitement.

Les patients ont été traités par PIASCLEDINE ou ont reçu le placebo pendant 3 mois. Entre les mois 1 et 2 et entre les mois 2 et 3 (fin de l'étude), la consommation journalière d'AINS et d'antalgiques a été moindre dans le groupe PIASCLEDINE 300 mg que dans le groupe placebo (différences statistiquement significatives, voir tableau 4).

Une réduction d'au moins 50% de la consommation d'AINS et d'antalgiques a été notée chez 36% des patients du groupe placebo contre 71% dans le groupe PIASCLEDINE 300 mg entre les périodes M2 à M3 et J-15 à J0 (p<0,01).

Tableau 4 : Consommation d'AINS et d'antalgiques (équivalents diclofénac) entre J30 et J90 (population ITT, comparaison vs placebo) – étude Appelboom (2001)

Consommation d'AINS en mg/j équivalent de diclofénac	PIASCLEDINE 300 mg (n = 82)	Placebo (n = 82)	p (PIASCLEDINE – placebo)
Période J -15 à J0	142,9 ± 47,8	135,9 ± 54,7	
Période J0 à M1	133,8 ± 53,8	130,0 ± 45,1	
Période M1 – M2	63,1 ± 48,3	99,0 ± 57,0	p<0,01
Période M2 – M3	45,2 ± 51,7	81,0 ± 63,4	p<0,01

Etude Kahan – PR1399

Les patients inclus (n=182) étaient âgés de 66,2 ans en moyenne, majoritairement des femmes (74%). La majorité des caractéristiques des patients étaient comparables, cependant, des différences entre les groupes ont été observées pour le poids, la durée de la douleur, de la gêne fonctionnelle, le nombre d'antécédents chirurgicaux, les anomalies de l'appareil locomoteur et la proportion de patients ayant reçu un traitement antérieur de la gonarthrose dans les 30 jours avant l'inclusion (79% dans le groupe placebo et 61,5% dans le groupe PIASCLEDINE).

Selon la classification de Kellgren-Lawrence, la gonarthrose était de stade IB pour 40,1% des patients, stade II pour 34,6% des patients, stade III pour 25,6% des patients.

Dans la population ITT (avec valeurs documentées et non extrapolées), après 6 mois de traitement, la douleur, mesurée sur une EVA de 100 mm, a été plus faible avec PIASCLEDINE qu'avec le placebo (différence de -7,00 ± 3,13 mm, IC_{95%} = [-13,13 ; +0,87], p=0,027). Cependant, cet effet inférieur au seuil de 10 mm considéré comme cliniquement pertinent.

Etude Berenbaum – PR1600

Les patients inclus (n=187) avaient 69,2 ans en moyenne. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes.

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre PIASCLEDINE et le placebo sur la variation de l'indice de Lequesne après 6 mois de traitement chez ces patients atteints de coxarthrose polaire supérieure.

Etude Blotman – PR194

Il s'agit d'une étude de non-infériorité. Les patients inclus (n=128) étaient âgés de 65,9 ans en moyenne. La gonarthrose était bilatérale dans 73,4% des cas et de stade II ou III dans 66,4% des cas. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes, à l'exception de la proportion de femmes plus importante dans le groupe PIASCLEDINE.

Après 3 mois de traitement, les résultats ont montré la non-infériorité de PIASCLEDINE par rapport à la diacérhéine en termes de réduction de la consommation d'AINS ou d'antalgiques et de proportion de patients ayant réduit d'au moins 50% cette consommation (voir tableau 5)

Tableau 5 : Consommation d'AINS et d'antalgiques (équivalents diclofénac) entre J0 et J90 (population ITT) – étude Blotman PR 194

Consommation d'AINS / antalgiques	PIASCLEDINE (n = 64)	Diacérhéine (n = 64)	Différence PIASCLEDINE - diacérhéine	IC _{90%} de la différence
mg/j équivalent diclofénac	1185 (-659)	1044 (-864)		
% de variation entre J0 et J90 (médiane)	38,4	43,8	-2,2	[-13,4 ; 5,4]*
% patients ≥50% de réduction	42,2	46,9	-4,7	[-19,1 ; 9,7]*

* : PIASCLEDINE considéré comme non-inférieur à la diacérhéine si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90% de la différence entre les traitements étaient inférieure à -20%.

Note : les critères retenus pour accepter la non-infériorité sont peu contraignants : intervalle de confiance à 90% et borne de non-infériorité de -20% en termes de pourcentage de variation entre J0 et J90 et de pourcentage de patients ayant une réduction de la consommation d'AINS supérieure ou égale à 50%.

Analyse spécifique des résultats sur l'épargne en AINS

Cette analyse reprend les résultats des études Blotman (1997 – PR 193), Mazières (1998 – RP292), Appelboom (2001 – PR594) et Blotman (PR194) au cours desquelles les patients ont reçu un traitement AINS associé et leur consommation d'AINS a été enregistrée.

Rappel des modalités de prescription dans les études :

PR 193 : Les patients devaient être traités par AINS de façon stable et régulière depuis au moins 1 mois avant l'inclusion. De J0 à J45, les patients devaient obligatoirement recevoir leur traitement AINS habituel. A J45, l'AINS était interrompu. Le patient pouvait ensuite reprendre son traitement habituel s'il le jugeait nécessaire, entre J45 et J90.

L'effet d'épargne a été calculé en comparant la consommation entre J45 et J90 à celle définie comme « stable » avant l'inclusion et de J0 à J45.

PR292 : Les patients devaient interrompre tout traitement AINS durant les 15 jours précédant l'inclusion. A partir de l'inclusion, les patients pouvaient reprendre un traitement par AINS et/ou antalgiques.

L'effet d'épargne a été évalué en faisant la différence entre la consommation sous PIASCLEDINE et sous placebo.

PR594 : La consommation d'AINS a été quantifiée au cours des 15 jours précédant l'inclusion puis au cours des 3 mois de traitement sous PIASCLEDINE ou placebo.

L'effet d'épargne a été évalué d'une part, en calculant la variation de consommation pour chaque groupe entre les 2 périodes et d'autre part, en calculant la différence de variation de la consommation entre PIASCLEDINE et placebo.

PR194 : Dans cette étude, les patients ont également été traités pendant 3 mois par PIASCLEDINE ou placebo. Seule la variation intrinsèque de la consommation en AINS a été calculée pour chaque groupe.

Les résultats en termes de variation intrinsèque par rapport à J0 et en termes de variation relative par rapport au placebo sont exprimés en équivalent-diclofénac et en nombre de boîtes de comprimés de diclofénac à 25 mg épargnées (voir tableaux 6 et 7).

Tableau 6 : Variation intrinsèque par rapport à J0 de la consommation d'AINS en mg équivalent-diclofénac / j

	Étude PR193		Étude PR194		Étude PR594	
	PIASCLEDINE 300	PIASCLEDINE 300	PIASCLEDINE 300	PIASCLEDINE 300	PIASCLEDINE 300	PIASCLEDINE 600
J0 (mg/j)	75,00	143,75	142,90	130,70		
Moyenne sous traitement (mg/j)	26,00	78,31	80,70	84,37		
Différence (mg/j)	49,00	65,44	62,20	46,33		
Nb de boîtes de 30 cp de diclofénac à 25 mg épargnées par rapport à J0	1,96	2,62	2,49	1,85		

Tableau 7 : Variation relative par rapport au placebo de la consommation d'AINS en mg équivalent-diclofénac / j

	Étude 193		Étude 292		Étude 594		
	PIAS 300	PLACEBO	PIAS 300	PLACEBO	PIAS 300	PIAS 600	PLACEBO
J0	75,00	78,00	-	-	142,90	130,70	135,90
Moyenne sous traitement	26,00	50,00	13,10	23,78	80,70	84,37	103,33
Différence	49,00	28,00	13,10	23,78	62,20	46,33	32,57
Différence vs placebo	21,00	-	10,68	-	29,63	13,77	-
Nb de boîtes de 30 cp de diclofénac à 25 mg par rapport à J0 versus placebo	0,84	-	0,43	-	1,19	0,55	-

Chez les patients traités par PIASCLEDINE, l'épargne d'AINS a été de 1,85 à 2,62 boîtes par mois de diclofénac comprimé à 25 mg par rapport à l'état initial et de 0,43 à 1,19 boîte par rapport au placebo.

3.2. Tolérance

Les effets indésirables mentionnés dans le RCP (13 décembre 2007) sont les suivants :

- rares régurgitations à odeur lipidique qui peuvent être évitées en prenant la gélule au milieu du repas
- rares réactions d'hypersensibilité⁵
- exceptionnelles atteintes hépatiques avec élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la bilirubine et de la gamma GT⁵
- affections gastro-intestinales : diarrhée et épigastralgies (fréquence inconnue).

⁵ Données issues de la pharmacovigilance

Dans l'étude comparant PIASCLEDINE à la diacérhéine (Blotman – PR194), l'incidence des événements indésirables a été de 42,2% avec la diacérhéine et de 25,0% avec PIASCLEDINE. La diarrhée a été très fréquente avec la diacérhéine (35,9% versus 12,5% avec PIASCLEDINE).

3.3. Conclusion

L'efficacité de PIASCLEDINE a été évaluée dans 6 études, randomisées, en double aveugle, d'une durée de 3 et 6 mois, dont 5 versus placebo et 1 versus diacérhéine. Les patients inclus dans ces études avaient une gonarthrose (5 études) ou une coxarthrose (1 étude) répondant aux critères ACR, de stade IB, II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence et caractérisées par un indice de Lequesne supérieur à 4. Les patients devaient avoir une douleur spontanée mesurée sur une EVA (100 mm) \geq 25, 30 ou 40 mm en fonction des études.

Au cours des études versus placebo, PIASCLEDINE a été supérieur au placebo de façon statistiquement significative sur la réduction de la consommation d'AINS évaluée dans 2 études (Blotman-PR193 et Appelboom-PR594). Cet effet peut être considéré comme modéré.

L'effet de PIASCLEDINE sur l'indice de Lequesne a été évalué dans 2 études (Mazières-PR292 et Berenbaum-PR1600). Une réduction statistiquement significative de l'indice de Lequesne, de faible amplitude (-2,1 points sur une échelle en 24 points), par rapport au placebo a été observée uniquement dans l'étude Mazières-PR292.

Dans une étude (Kahan-PR1399), une réduction statistiquement significative de la douleur, mais inférieure au seuil de 10 mm considéré comme cliniquement pertinent, a été observée en faveur de PIASCLEDINE (-7,00 \pm 3,13 mm sur EVA).

Dans l'étude versus diacérhéine (Blotman-PR194) d'une durée de 3 mois, les résultats ont montré la non-infériorité de PIASCLEDINE par rapport à la diacérhéine en termes de réduction de la consommation d'AINS ou d'antalgiques.

Les principaux effets indésirables observés avec PIASCLEDINE ont été des effets gastro-intestinaux. Dans l'étude Blotman (PR194), la diarrhée a été observée chez 12,5% des patients traités par PIASCLEDINE et 35,9% de ceux traités par diacérhéine.

Sur l'ensemble de ces études, l'épargne d'AINS en termes de nombre de boîtes par mois de 30 comprimés diclofénac comprimé à 25 mg chez les patients traités par PIASCLEDINE a été de 1,85 à 2,62 boîtes par rapport à l'état initial et de 0,43 à 1,19 boîte par rapport au placebo. La pertinence clinique de cette diminution de consommation d'AINS en termes de diminution des complications digestives n'est pas connue.

En conclusion, PIASCLEDINE a été peu efficace pour améliorer les symptômes de douleur et la fonction articulaire des patients arthrosiques et a montré un effet modéré sur la réduction de leur consommation d'AINS avec un profil de tolérance favorable.

4 Données d'utilisation du médicament

4.1. Etude observationnelle

Cette étude avait pour objectif de mettre en évidence et de quantifier, dans les conditions réelles d'utilisation de PIASCLEDINE, un effet d'épargne d'AINS et d'autres médicaments associés (antalgiques, antiulcéreux, pansements gastriques et AINS topiques).

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée à partir des données du réseau Thalès-Héraclès relative au suivi des patients arthrosiques.

Le plan de l'étude comportait :

- 1) la comparaison des patients traités par PIASCLEDINE versus des patients témoins ayant les mêmes caractéristiques ;
- 2) la comparaison, dans le groupe PIASCLEDINE, des différentes variables étudiées, avant et après traitement.

Les patients inclus avaient un diagnostic d'arthrose et eu au moins une consultation et/ou prescription pour ce motif au cours des 24 mois précédant l'inclusion. Ils ne devaient pas avoir été traités par un anti-arthrosique d'action lente au cours des 12 mois précédant l'étude. La période d'inclusion était comprise entre le 01/03/2006 et le 31/12/2006. La durée de suivi des patients devait être supérieure à 12 mois avant et après l'inclusion.

En pratique, dans un premier temps, 13.916 observations ont été identifiées, parmi lesquelles 780 répondaient aux critères d'inclusion du groupe PIASCLEDINE. Le groupe témoin de 780 patients a été constitué à partir des 13.136 observations restantes.

Dans un second temps, la population incluse a été limitée aux patients ayant une arthrose de la hanche et du genou, conformément au libellé de l'indication de l'AMM. Ainsi, la population finale de l'étude était composée de 621 patients, dont 314 dans le groupe PIASCLEDINE et 307 dans le groupe témoin.

Les critères de jugement étaient :

- Consommation d'AINS :
 - nombre de patients ayant bénéficié au moins une fois d'une prescription d'AINS
 - nombre de jours annuels de traitement
 - nombre d'ordonnances par patient
 - nombre d'épisodes thérapeutiques
- Consommation d'autres médicaments et autres actes de soins en relation avec l'arthrose.

Résultats :

1) Caractéristiques des patients inclus (voir tableau 8)

Tableau 8 : Principales caractéristiques des patients inclus (résultats exprimés sous la forme de n/N (%) ou moyenne \pm écart-type)

	TÉMOINS	PIASCLEDINE 300
Sexe : Masculin	108 (34,4%)	92 (30%)
Féminin	206 (65,6%)	215 (70%)
Age (années)	73,2 \pm 10,4	68,7 \pm 10,4
Ancienneté du dossier (années)	6,4 \pm 1,3	6,4 \pm 1,5
Ancienneté du diagnostic (années)	5,4 \pm 1,8	4,8 \pm 2,2
Diagnostic : Gonarthrose	230 (73,2%)	248 (80,8%)
Coxarthrose	113 (36%)	85 (27,7%)
Arthrose diffuse, ou en poussée	145 (46,2%)	145 (47,2%)
Autre localisation d'arthrose	130 (41,4%)	133 (43,3%)
Nombre d'antécédents digestifs	18,1 \pm 30,2	11,4 \pm 21,9
Prescription d'AASAL* avant l'étude	108/314 (34,4%)	177/307 (57,7%)

* AASAL : anti-arthrosique d'action lente

En raison de l'absence d'homogénéité sur certaines caractéristiques, l'analyse des résultats a été complétée par une analyse avec ajustement (modèle de régression logistique).

1) Consommation d'AINS versus groupe témoin

Le nombre de patients ayant eu au moins 1 prescription d'AINS a été de 14,0% dans le groupe PIASCLEDINE et de 19,7% dans le groupe placebo. La différence est statistiquement significative après ajustement (voir tableau 9).

Une différence statistiquement significative en faveur de PIASCLEDINE a été observée sur les critères « nombre d'ordonnances par patient », « nombre d'épisodes thérapeutiques » et nombre d'unités DDD » mais aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le critère « nombre de jours de traitement » (voir tableau 9).

Tableau 9 : Résultats sur la consommation d'AINS versus groupe témoin (résultats exprimés sous la forme de n/N (%) ou moyenne \pm écart-type [N])

	TEMOIN	PIASCLEDINE 300	p
Nb de patients ayant au moins 1 prescription d'AINS	62/314 (19,7%)	43/307 (14%)	0,01*
Nb de jours de traitement / an	19,1 \pm 59,8 [313]	11,3 \pm 40,7 [306]	0,06
Nb d'ordonnances / patient	0,5 \pm 1,5 [314]	0,2 \pm 0,8 [307]	0,005
Nb d'épisodes thérapeutiques	0,3 \pm 0,7 [314]	0,2 \pm 0,6 [307]	0,02

* probabilité associée au facteur "traitement par PIASCLEDINE 300" (Oui/non) du modèle de régression logistique. La probabilité associée au test du Chi2 (modèle non ajusté) est non significatif (p = 0,056).

3) Consommation d'autres médicaments et d'autres actes de soin en relation avec l'arthrose versus groupe témoin

Une différence statistiquement significative en faveur de PIASCLEDINE a été observée sur pourcentage de patients ayant pris des AINS topiques, des antalgiques, des antispasmodiques, des anti-diarrhéiques, sur le nombre de jours d'antiulcéreux et le nombre de consultations (voir tableau 10).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la prise de corticoïdes et celle de myorelaxants (voir tableau 10).

Tableau 10 : Résultats sur la consommation d'autres médicaments et d'autres actes de soin en relation avec l'arthrose versus groupe témoin (résultats exprimés sous la forme de n/N (%) ou moyenne \pm écart-type [N])

	TEMOIN	PIASCLEDINE 300	p
Prise d'AINS topiques	141/314 (44,9%)	113/307 (36,8%)	0,04
Prise d'antalgiques	288/314 (91,7%)	226/307 (73,6%)	<0,001
Prise de corticoïdes	33/314 (10,5%)	35/317 (11,4%)	NS
Prise de myorelaxants	27/314 (8,6%)	18/307 (5,9%)	NS
Prise d'antispasmodiques	25/314 (8%)	41/307 (13,4%)	0,03
Prise d'antiulcéreux	162/314 (51,6%)	86/307 (28%)	<0,001
Nb de jours d'antiulcéreux	122,5 \pm 164,9 [62]	48,8 \pm 99,5 [43]	< 0,01
Prise d'anti-diarrhéiques	39/314 (12,4%)	15/307 (4,9%)	0,001
Nb de consultations	8,7 \pm 5 [314]	7,1 \pm 3,6 [307]	< 0,001

4) Comparaison avant et après traitement sur la consommation d'AINS dans le groupe PIASCLEDINE

Ces données ne sont pas exploitables dans la mesure où très peu de patients étaient traités par AINS au moment de l'inclusion (14,7%) et qu'un grand nombre de patients avaient pris des anti-arthrosiques d'action lente dans les 12 mois précédents l'inclusion (57,7%) alors que, selon le protocole, ces patients ne devaient pas être inclus.

Conclusion :

Des différences statistiquement significatives en faveur de PIASCLEDINE ont été observées par rapport au groupe non traité en termes de consommation d'AINS et de co-prescriptions, notamment d'antalgiques (92% de patients vs 74%) et d'antiulcéreux (52% vs 28%), toutefois, la méthodologie rétrospective de cette étude limite la portée de ces résultats.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. 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. 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.

5.2. Place dans la 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...).

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.

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 CHONDROSULF, les insaponifiables d'huile d'avocat et de soja, la diacerhéine et la glucosamine) ont une efficacité modeste tant sur la douleur que sur l'incapacité fonctionnelle et il n'est pas avéré qu'ils permettent de réduire de façon substantielle la consommation d'AINS. De ce fait, leur place dans la stratégie thérapeutique est limitée.

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

5.3. Recommandations de la commission de la transparence

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.

Conditionnements : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux : 35%