

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION  
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

5 mai 2015

**CONCLUSIONS**

**EUFLEXXA, solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire**

Demandeur : FERRING SAS (France)

Fabricant : BIO-TECHNOLOGY GENERAL Ltd (Israël)

*EUFLEXXA, boîte de 1 seringue pré-remplie de 2 ml et boîte de 3 seringues pré-remplies de 2 ml*

**Indications revendiquées :** Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

**Service Rendu (SR) :** **Insuffisant.**  
Les données disponibles ne permettent pas de confirmer l'intérêt d'EUFLEXXA.

**Données analysées :**

Données non spécifiques

3 évaluations technologiques :

- Rapport d'évaluation du NICE (2014)
- Rapport préliminaire d'évaluation de Agency for Health Research and Quality (2014)
- Avis de la Commission de la Transparence du 19 novembre 2014 sur HYALGAN

5 recommandations :

- Recommandations de l'American College of Rheumatology (2012)
- Recommandations de la British Geriatrics Society (2013)
- Recommandations de l'American Academy of Orthopaedic Surgeons (2013)
- Recommandations de l'Osteoarthritis Research Society International (2014)
- Recommandations de l'European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (2014)

8 méta-analyses :

- Méta-analyse de Bannuru *et al.* (2009) comparant la viscosupplémentation aux injections de corticoïdes
- Méta-analyse de Bannuru *et al.* (2011) évaluant l'effet au cours du temps de la viscosupplémentation dans la gonarthrose
- Méta-analyse de Colen *et al.* (2012) évaluant l'efficacité d'injections intra-

articulaires d'acide hyaluronique dans la gonarthrose

- Méta-analyse de Rutjes *et al.* (2012) évaluant les bénéfices et les risques de la viscosupplémentation chez l'adulte ayant une gonarthrose symptomatique
- Méta-analyse de Miller *et al.* (2013) évaluant l'efficacité et la tolérance des injections d'acide hyaluronique approuvés aux USA dans la gonarthrose symptomatique
- Méta-analyse de Bannuru *et al.* (2014) comparant l'efficacité de la viscosupplémentation à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Méta-analyse « Affinité Santé » (2013) évaluant l'efficacité versus placebo de la viscosupplémentation dans l'arthrose du genou
- Méta-analyse en réseau de Bannuru *et al.* (2015) évaluant l'efficacité relative des traitements disponibles dans la gonarthrose

#### Données spécifiques

- Avis de la Commission du 30 mai 2007
- Etude Kirchner 2006, étude de non infériorité comparant l'efficacité sur la douleur d'EUFLEXXA par rapport à SYNVISCO sur 321 patients suivis pendant 12 semaines
- Etude FLEXX 2009, étude randomisée en double aveugle comparant l'efficacité à 6 mois d'EUFLEXXA par rapport à un placebo chez 586 patients
- Etude Altman 2011, phase d'extension en ouvert de l'étude FLEXX évaluant sur 433 patients la tolérance à 6 mois après une deuxième cure de 3 injections intra-articulaires.

Avis 2 définitif

# ARGUMENTAIRE

## 01 NATURE DE LA DEMANDE

---

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

### 01.1. MODELES ET REFERENCES

La demande concerne les modèles EUFLEXXA, boîte de 1 seringue pré-remplie de 2 ml et EUFLEXXA, boîte de 3 seringues pré-remplies de 2 ml.

### 01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement en boîte de 1 seringue pré-remplie de 2 ml et boîte de 3 seringues pré-remplies de 2 ml.

### 01.3. INDICATION REVENDIQUEE

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

### 01.4. COMPARATEUR(S) REVENDIQUE(S)

SYNVISC.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

Première demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR :

- 1ère inscription par arrêté du 10 mars 2008 publié le 18 mars 2008 (avis de la Commission du 30 mai 2007)

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

### 03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par MEDICAL DEVICE CERTIFICATION GmbH (0483), Allemagne.

### 03.2. DESCRIPTION

Solution visco-élastique d'acide hyaluronique tamponnée, stérile et apyrogène, dont l'acide hyaluronique est issu de fermentation bactérienne. Le poids moléculaire est compris entre 2,4 et 3,6 millions de daltons et la concentration est de 10 mg/ml (1%).

EUFLEXXA est injecté par voie intra-articulaire à l'aide d'une aiguille stérile de taille appropriée à raison d'une injection par semaine pendant 3 semaines.

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

### 03.4. ACTE

L'acte associé à l'injection intra-articulaire de solution d'acide hyaluronique est référencé dans la Classification Commune des Actes Médicaux sous le code et le libellé suivant :

|                 |   |
|-----------------|---|
| Code<br>NZLB001 | Injection thérapeutique d'agent pharmacologique dans une articulation ou une bourse séreuse du membre inférieur, par voie transcutanée sans guidage |
|-----------------|---|

## 04 SERVICE RENDU

### 04.1. INTERET DU PRODUIT

#### 04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE ET DE COMPENSATION DU HANDICAP / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

##### 04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

###### 04.1.1.1.1. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES ET RAPPORTS D'EVALUATION TECHNOLOGIQUE

Il existe plusieurs rapports d'évaluation technologique et recommandations relatifs à la prise en charge de la gonarthrose. Les recommandations de l'European League Against Rheumatism<sup>1</sup> (EULAR, 2003) et l'évaluation technologique réalisée par l'agence québécoise<sup>2</sup> (AETMIS, 2007) ne sont pas rapportées compte-tenu de l'existence de recommandations plus récentes.

Trois évaluations technologiques<sup>3,4,5</sup> et cinq recommandations<sup>6,7,8,9,10</sup> relatives à la prise en charge de l'arthrose sont disponibles et présentées ci-dessous :

##### Evaluations technologiques

- National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) 2014<sup>3</sup>

Dans l'actualisation de ses recommandations relatives à la prise en charge de l'arthrose en 2014 et sur la base d'une revue systématique de la littérature et de l'avis d'un groupe d'experts multidisciplinaires, le NICE ne recommande pas les injections d'acide hyaluronique dans la prise en charge de l'arthrose.

<sup>1</sup> Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62 :1145-1155

<sup>2</sup> Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose. 2007 ; vol.3 : n° 6

<sup>3</sup> National Institute for health and Clinical Excellence (NICE). Osteoarthritis : Care and management in adults. NICE clinical guideline 177 : Février 2014

<sup>4</sup> Agency for Healthcare Research and quality (AHRQ). Systematic review for effectiveness of hyaluronic acid in the treatment of severe degenerative joint disease (DJD) of the knee. Draft technology assessment report for public comment, draft 11/26/2014, available for public review from December 15, 2014 to January 12, 2015 <http://www.ahrq.gov/research/findings/ta/call-for-public-review.html> consulté le 16 décembre 2014

<sup>5</sup> Commission de la Transparence, HYALGAN 20 mg/2 ml, solution injectable pour voie intra-articulaire en seringue pré-remplie, avis du 19 novembre 2014, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13286\\_HYALGAN\\_REEVAL\\_RI%20\\_CT13286\\_CT13796\\_Avis%203.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13286_HYALGAN_REEVAL_RI%20_CT13286_CT13796_Avis%203.pdf) consulté le 12 décembre 2014

<sup>6</sup> Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology (ACR) 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res 2012; 64(4): 465-74

<sup>7</sup> Abdulla A, Adams N, Bone M et al. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing 2013. 42 Suppl 1:i1-57

<sup>8</sup> American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Treatment of osteoarthritis of the knee : Evidence-based guideline, 2<sup>nd</sup> edition. May 18, 2013

<sup>9</sup> McAlindon TE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014. 22(3):363-88.

<sup>10</sup> Bruyere O et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin. Arthritis Rheum. 2014;44(3):253-63

- Agency for Healthcare Research and quality (AHRQ)<sup>4</sup>

L'agence d'évaluation américaine AHRQ a mis en ligne le 15 décembre 2014, pour consultation publique, un rapport préliminaire d'évaluation technologique relatif à une revue systématique de l'efficacité des injections d'acide hyaluronique dans la gonarthrose.

Les injections d'acide hyaluronique étant actuellement prises en charge sous conditions par Medicare (USA) chez les patients de plus de 65 ans<sup>11</sup>, l'objectif de ce rapport était d'évaluer la capacité de ces injections à reporter ou prévenir la chirurgie (remplacement prothétique). Pour que les acides hyaluroniques soient considérés comme efficaces, les auteurs ont considéré que ces injections devaient effectivement prévenir ou retarder la chirurgie en soulageant la douleur et en améliorant la fonction avec le minimum d'effets indésirables.

Les conclusions du rapport sont les suivantes :

- Un effet faible statistiquement significatif des injections d'acide hyaluronique sur la fonction mais qui n'atteint pas la pertinence clinique,
- Aucune conclusion ne peut être tirée de la littérature disponible sur le retard ou l'évitement de la chirurgie par l'utilisation des injections d'acide hyaluronique.

- Commission de la Transparence : Avis du 19 novembre 2014<sup>5</sup> sur HYALGAN

La Commission de la Transparence a octroyé à HYALGAN un service médical rendu faible dans le « traitement des poussées douloureuses de gonarthrose, après échec ou intolérance des antalgiques et des AINS ».

Prenant en compte :

- le besoin médical et le nombre limité d'alternatives disponibles dans la prise en charge de la gonarthrose ;
- l'efficacité au mieux faible de HYALGAN versus placebo ;
- l'absence de signal de pharmacovigilance identifié avec cette spécialité, ce malgré un recul de 26 ans de commercialisation ;

la Commission de la Transparence a considéré que HYALGAN avait une place limitée dans la stratégie thérapeutique du traitement de la gonarthrose, en deuxième intention c'est-à-dire après échec ou intolérance des antalgiques et des AINS.

L'avis précise que « l'effet thérapeutique de HYALGAN est au mieux faible sur les symptômes de la gonarthrose compte tenu des résultats des études cliniques disponibles de faible qualité méthodologique pour la majorité d'entre-elles. En particulier, sa supériorité versus placebo n'a pas été démontrée dans 2 études cliniques publiées en 2008 et 2010. De plus, il n'a pas été montré que cette spécialité permettait une épargne en AINS. Sa tolérance est satisfaisante. En conséquence, son rapport efficacité/effets indésirables est faible ».

### Recommandations professionnelles

- American College of Rheumatology (ACR) 2012<sup>6</sup>

Dans l'actualisation de ses recommandations relatives à la gonarthrose, l'ACR ne recommande pas les acides hyaluroniques comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention de la gonarthrose mais chez les patients d'âge  $\geq 75$  ans en échec du paracétamol, des AINS (topiques de préférence) et des corticoïdes et au même niveau de la stratégie que le tramadol et la duloxétine. Aucun arbre décisionnel précis n'est proposé.

- British Geriatrics Society (BGS) 2013<sup>7</sup>

Les recommandations de la BGS sur la prise en charge de la douleur chez les personnes âgées accordent une place à la viscosupplémentation par l'acide hyaluronique en cas de gonarthrose.

Ces recommandations s'appuient sur une recherche bibliographique menée sur la période de 1997 à 2009 et un consensus d'experts impliqués dans la prise en charge de la douleur chez la personne âgée (gériatre, spécialiste de la douleur, médecin de médecine physique et de réadaptation, pharmacien, épidémiologiste, psychologue).

---

<sup>11</sup> Les acides hyaluroniques actuellement approuvés aux Etats-Unis sont EUFLEXXA, GEL-ONE, HYALGAN, MONOVISC, ORTHOVISC, SUPARTZ, SYNVISIC et SYNVISIC-ONE.

- American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013<sup>8</sup>

Une actualisation de la revue systématique conduit l'AAOS à ne plus recommander les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique (recommandation forte) car elle conclut que, bien que les méta-analyses rapportent une taille d'effet statistiquement significative, aucune des améliorations constatées n'atteint le seuil cliniquement pertinent.

- Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2014<sup>9</sup>

L'actualisation des recommandations de l'OARSI n'a pas permis de dégager un consensus sur la place des acides hyaluroniques. La recommandation concernant les injections d'acide hyaluronique dans la gonarthrose a été qualifiée d'incertaine<sup>12</sup> et de non appropriée en cas d'arthrose touchant les autres articulations.

Les experts ont considéré, malgré les controverses sur l'efficacité et la tolérance des acides hyaluroniques, qu'un effet positif pour la douleur avait été mis en évidence par différentes analyses mais aucun consensus n'a été obtenu pour savoir s'il fallait ou non recommander les acides hyaluroniques. Il est précisé dans l'argumentaire que les conclusions discordantes des méta-analyses et les résultats de tolérance divergents ont influencé les votes du panel d'experts.

L'OARSI recommande une prise en charge personnalisée de la gonarthrose, en fonction du statut isolé ou multiple de l'arthrose et des co-morbidités. Elle insiste sur l'importance du traitement non pharmacologique (renforcement musculaire, rééducation thérapeutique et la perte de poids en cas de surpoids ou d'obésité).

- European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) 2014<sup>10</sup>

Sur la base de la littérature disponible et d'un consensus d'expert, l'ESCEO propose un arbre décisionnel pour la stratégie thérapeutique de la gonarthrose. Dans son algorithme, elle place les injections d'acide hyaluronique, comme les corticoïdes intra-articulaires, après échec des AINS oraux.

*Au total, si les versions antérieures des évaluations technologiques ou des recommandations octroyaient une place aux acides hyaluroniques dans la prise en charge de la gonarthrose (ACR 2000, EULAR 2003, OARSI 2008, AAOS 2008), les actualisations récentes sont plus nuancées (ACR 2012, OARSI 2014) voire, défavorables pour certaines d'entre-elles (AAOS 2013, NICE 2014), en raison des faiblesses méthodologiques des études cliniques analysées et de la faible quantité d'effet rapportée.*

#### **04.1.1.1.2. META-ANALYSES**

Entre 2003 et 2006, six méta-analyses ont été menées sur les acides hyaluroniques vs placebo et ont conduit à des conclusions discordantes :

Alors que les méta-analyses de Wang *et al.* 2004<sup>13</sup>, de Bellamy *et al.* 2006<sup>14</sup> et de Modawal *et al.* 2005<sup>15</sup> concluaient que la viscosupplémentation était plus efficace que le placebo, la méta-analyse de Arrich *et al.* 2005<sup>16</sup> a réfuté toute preuve d'efficacité des acides hyaluroniques, sur la base d'essais de faible qualité méthodologique.

<sup>12</sup> To clarify, the "Uncertain" classification is not intended here to be a negative recommendation or to preclude use of that therapy. Rather it requires a role for physician patient interaction in determining whether this treatment may have merit in the context of its risk-benefit profile and the individual characteristics, co-morbidities and preferences of the patient.

<sup>13</sup> Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(3):538-45

<sup>14</sup> Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 006;(2):CD005321.

<sup>15</sup> Modawal A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J Fam Pract* 2005;54:758-67.

<sup>16</sup> Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: Systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172(8):1039-43.

La méta-analyse de Lo *et al.* 2003<sup>17</sup> a conclu que le biais de publication avait induit une surestimation de l'effet de la viscosupplémentation.

En 2006, la méta-analyse de Medina *et al.* 2006<sup>18</sup> concluait que la viscosupplémentation pouvait avoir un effet à court terme sur la douleur et la fonction mais que cet effet ne durait pas plus de 6 mois.

Depuis la dernière évaluation d'EUFLEXXA par la commission en 2007, huit méta-analyses ont été identifiées :

- Revue systématique et méta-analyse Bannuru 2009 (effet versus corticoïdes)<sup>19</sup>

Elle avait pour objectif d'évaluer l'effet de la viscosupplémentation versus corticoïdes chez des patients ayant une gonarthrose. Le critère de jugement principal d'efficacité était la douleur évaluée à 2, 4, 8 et 12 semaines.

Elle a porté sur 7 études cliniques (606 patients) dont 5 réalisées avec HYALGAN, 4 comparent HYALGAN à l'acétate de méthylprednisolone, 1 étude compare HYALGAN à l'hexacétonide de triamcinolone. Dans les 2 autres études, l'acide hyaluronique était ORTHOVISC et SYNVISIC.

Les résultats ont suggéré la supériorité des injections cortisoniques par rapport à l'acide hyaluronique à deux semaines en termes de réduction de la douleur (taille d'effet de -0,39 IC 95% [-0,65 ; -0,12]), l'absence de différence entre les 2 traitements après 4 semaines (taille d'effet de -0,01 [-0,23 ; 0,21]), la supériorité de l'acide hyaluronique sur la douleur à la semaine 8 (taille d'effet de 0,22 [-0,05 ; 0,49]), et aux semaines 12 (0,35 [0,03 ; 0,66]) et 26 (0,39 [0,18 ; 0,59]). Une faible hétérogénéité a été mise en évidence ( $i^2 < 50\%$ ).

Sur les 7 études, une seule avait été réalisée en double aveugle, 3 étaient ouvertes. Pour 5 études, le secret d'attribution n'était pas précisé et seules 5 études ont fait l'objet d'une analyse en intention de traiter.

- Méta-analyse de Bannuru 2011<sup>20</sup>

Elle avait pour objectif d'évaluer l'effet au cours du temps de la viscosupplémentation dans la gonarthrose.

Le critère de jugement principal était la douleur évaluée à 7 temps compris entre 2 et 24 semaines. La tolérance des acides hyaluroniques n'a pas été évaluée.

La méta-analyse a porté sur 54 études (soit 7545 patients) contrôlées randomisées comparant l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique à un placebo. La qualité des études retenues a été évaluée et jugée très variable : seuls 16 essais (30%) remplissaient les critères définis par les auteurs pour qualifier les « essais de bonne qualité méthodologique » (randomisation de plus de 100 patients, procédure de double aveugle et d'allocation des traitements adéquates, analyse en intention de traiter).

Les résultats sur le critère principal douleur ont rapporté un effet standardisé de 0,31 (IC à 95% : 0,17 - 0,45) à 4 semaines, de 0,46 (0,28 - 0,65) à 8 semaines, de 0,25 (0,15 - 0,36) à 12 semaines, de 0,20 (0,11 - 0,30) à 16 semaines et de 0,21 (0,10 - 0,31) à 24 semaines. Ces valeurs sont supérieures ou égales à la valeur seuil de 0,20 considérée comme étant la valeur seuil minimale pour détecter une amélioration cliniquement pertinente, selon la conférence de consensus IMMPACT<sup>21</sup>. Les auteurs ont conclu à une amélioration clinique

<sup>17</sup> Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. JAMA 2003;290(23):3115-21.

<sup>18</sup> Medina JM, Thomas A, Denegar CR. Knee osteoarthritis: should your patient opt for hyaluronic acid injection? J Fam Pract 2006; 55: 669-75

<sup>19</sup> Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009 ; 61:1704-11.

<sup>20</sup> Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(6):611-9.

<sup>21</sup> Dworkin RH et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain. 2008; 9(2):105-21

Selon la conférence de consensus IMMPACT sur la détermination des changements cliniques importants pour les critères de jugement des essais cliniques sur la douleur chronique, un effet standardisé de 0,2 est proposé comme valeur seuil

modeste de la douleur en faveur des acides hyaluroniques à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine, avec un pic à 8 semaines puis une tendance à la diminution de l'effet, avec un effet résiduel détectable à 24 semaines. Les résultats de l'analyse du sous-groupe « essais de bonne qualité méthodologique » et de l'analyse multivariée ajustée sur le temps (non fournie) étaient concordants avec l'analyse principale pour la douleur.

Des tests d'hétérogénéité ont été menés et ont montré un niveau d'hétérogénéité élevé entre les études y compris dans l'analyse restreinte aux « essais de bonne qualité méthodologique ». L'analyse de sensibilité rapporte que la taille de l'effet varie en fonction de la qualité de la randomisation, des modalités du double aveugle, de la taille de l'essai et du poids moléculaire de l'acide hyaluronique (valeurs de p non précisées).

Les résultats sur les critères secondaires fonction et raideur, évaluées au temps le plus précoce parmi 3 temps (8 semaines, 12 semaines ou fin d'étude), ont rapporté une amélioration clinique faible en faveur de l'acide hyaluronique avec un effet standardisé de 0,31 (0,11 - 0,51) pour la fonction et de 0,31 (0,12 - 0,49) pour la raideur. Cette amélioration clinique n'est pas confirmée sur l'analyse restreinte aux études de bonne qualité méthodologique.

L'objectif de cette méta-analyse est clair et les critères de sélection ont été bien définis. Une recherche bibliographique systématique a été mise en œuvre de façon exhaustive incluant la recherche des études non publiées, 3 ont été retenues. Toutefois, le biais de publication ne peut pas être écarté, en l'absence de *funnel plot*. Les critères de jugement sont appropriés. La sélection, l'extraction et l'analyse des données ont été effectuées par deux lecteurs indépendants et les désaccords résolus par consensus. L'hétérogénéité entre les études rend difficile l'interprétation des résultats.

- Méta-analyse Colen 2012<sup>22</sup>

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité dans la gonarthrose d'injections intra-articulaires d'acide hyaluronique à celles de placebo dans des études contrôlées randomisées sur le critère principal douleur évalué sur une échelle visuelle analogique à 3 mois de suivi.

Elle a porté sur 74 études cliniques comparant les acides hyaluroniques au placebo, entre eux, à des injections de corticoïdes ou à des traitements non pharmacologiques.

Les résultats portant sur 18 études cliniques contrôlées randomisées *versus* placebo (soit 1180 patients) ont rapporté une différence moyenne pondérée modeste (-10,20[-15,97 ; -4,42]) en faveur des injections d'acide hyaluronique par rapport au placebo, avec une forte hétérogénéité entre les études ( $I^2=92\%$ ).

Les auteurs ont jugé la pertinence clinique de ce résultat comme discutable (différence minimale cliniquement importante comprise entre 10 et 30).

En raison de données contradictoires, de la forte hétérogénéité des études et des critères évalués, les auteurs n'ont pas été en mesure de conclure qu'un acide hyaluronique particulier, en dépit des différences en termes de poids moléculaire, de concentration ou de volume injecté, était plus efficace qu'un autre.

- Méta-analyse Rutjes 2012<sup>23</sup>

Elle avait pour objectif d'évaluer les bénéfices et les risques de la viscosupplémentation chez l'adulte ayant une gonarthrose symptomatique.

Le critère de jugement principal d'efficacité était la douleur évaluée au temps le plus proche des 3 mois après la fin du traitement. Le critère de jugement principal de tolérance était la survenue de poussées inflammatoires.

---

correspondant à un faible effet clinique, 0,50 comme la valeur seuil pour un effet modéré et les valeurs de 0,80 et plus comme correspondant à un effet important.

<sup>22</sup> Colen S, Van den Bekerom MP, Miulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs*. 2012 aug 1;26(4):257-68

<sup>23</sup> Rutjes AWS, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(3): 180-91.



La méta-analyse a porté sur 89 études contrôlées randomisées ou contrôlées (soit 12667 patients) comparant l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique à un placebo ou un groupe contrôle non interventionnel. La qualité des études a été évaluée et jugée globalement faible : Seulement 13 études sur 89 avaient suivi une procédure d'allocation du traitement adéquate, 23 études évaluaient plus de 100 patients par groupe et 17 étaient évaluées en intention de traiter. Les données de tolérance étaient souvent non décrites.

Sur l'analyse principale du critère douleur, les résultats ont rapporté une quantité d'effet modérée de la viscosupplémentation (-0,37 [95% IC, -0,46 à -0,28]). Ce résultat était à la limite de la valeur minimale de la différence cliniquement pertinente défini a priori (-0,37 soit 9 mm sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm).

Un biais de publication (*funnel plot* asymétrique) et une hétérogénéité des études ( $p < 0,001$  ;  $T^2 = 0,09$ ) ayant été mis en évidence, des tests d'interaction ont été mis en œuvre. Ils ont mis en évidence une dépendance entre la taille de l'effet et la taille de l'étude ( $p = 0,002$ ) et entre la taille de l'effet et l'évaluation à l'aveugle du critère principal de jugement ( $p = 0,003$ ) : la taille de l'effet était nulle dès lors que la taille de l'étude était grande (plus de 100 patients par groupe) ou que l'évaluation était faite à l'aveugle.

Une analyse restreinte aux essais de grande taille (plus de 100 patients par bras) évalués à l'aveugle (soit 18 études avec 5094 patients au total) a montré une quantité d'effet inférieure à la valeur de la différence minimale cliniquement pertinente (-0,11 IC à 95 % [-0,18 à -0,04]) avec disparition de l'hétérogénéité entre études ( $T^2 = 0,01$ ).

Des résultats similaires étaient observés sur la fonction : L'amélioration clinique observée sur l'ensemble des études n'est pas confirmée sur l'analyse restreinte aux essais de grande taille évalués à l'aveugle.

L'évaluation de la tolérance a rapporté que le risque de poussées inflammatoires (6 études) était augmenté mais n'était pas statistiquement significatif sur l'analyse principale ni sur l'analyse restreinte aux études de grande taille évaluées à l'aveugle. En revanche, une augmentation significative des événements indésirables graves (1,41 [95 % IC, 1,02-1,97]  $p = 0,039$ ), des abandons pour événements indésirables (1,33 [95 % IC, 1,01-1,74]  $p = 0,04$ ) et des effets indésirables locaux (1,34 [95 % IC, 1,13-1,60]  $p = 0,001$ ) était rapportée sans que l'on puisse en comprendre le mécanisme avec les données disponibles.

Au total, les auteurs ont conclu que le bénéfice de la viscosupplémentation sur la douleur était faible à la limite de la pertinence clinique et défini sur la base de données cliniques hétérogènes et de faible qualité méthodologique. Sur l'analyse restreinte aux études de meilleure qualité méthodologique, le bénéfice apparaissait nul. Une augmentation du risque d'événements indésirables graves et d'effets indésirables locaux les ont conduit à en décourager l'utilisation.

L'objectif de cette méta-analyse est clair et les critères de sélection ont été bien définis. Une recherche bibliographique systématique a été mise en œuvre incluant la recherche des études non publiées, 5 ont été retenues. Les critères de jugement sont appropriés. La sélection, l'extraction et l'analyse des données ont été effectuées par deux lecteurs indépendants et les désaccords résolus par consensus ou par un troisième lecteur. La taille d'effet minimale cliniquement pertinente a été fixée par les auteurs sur la base des études récemment conduites, à 9 mm sur une EVA de 100 mm (soit une différence moyenne standardisée (DMS) de -0,37).

Pour rappel, les recommandations de l'EULAR 2003<sup>1</sup> considèrent qu'une DMS de 0,2 correspond à un effet faible, qu'une DMS de 0,5 correspond à un effet modéré, perceptible sur le plan clinique, tandis qu'une DMS supérieure à 0,8 correspond à un effet important.

En 2006, Bellamy *et al.*<sup>14</sup> avaient mentionné que la différence significative sur le plan clinique correspondait à environ 10 mm sur le score d'EVA tandis qu'Arrich *et al.*<sup>16</sup> estimaient en 2005 que cette différence devait être de l'ordre de 15 mm. En 2005, Tubach *et al.*<sup>24</sup> avaient défini l'amélioration minimale cliniquement importante pour le traitement de la douleur dans l'arthrose du genou comme une différence de -19,9mm.

<sup>24</sup> Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, et al. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: The minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):29-33

- Méta-analyse Miller 2013<sup>25</sup>

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des injections des acides hyaluroniques approuvés aux USA dans la gonarthrose symptomatique. Les critères de jugement étaient la douleur et la fonction évaluées à 2 temps : 4-13 semaines et 14-26 semaines. La tolérance a également été évaluée.

Elle a porté sur 29 essais contrôlés randomisés (soit 4866 patients) dont 18 réalisés avec HYALGAN, 9 réalisés avec SYNVISIC, 6 réalisés avec SUPARTZ/ARTZ, 3 réalisés avec ORTHOVISC, 1 réalisé avec GEL-ONE et 1 réalisé avec EUFLEXXA.

Les résultats sur le critère douleur ont rapporté une différence moyenne standardisée de 0,43 (IC à 95% : 0,26 à 0,60) à 4-13 semaines et de 0,38 (IC à 95% : 0,21 à 0,55) à 14-26 semaines par rapport au placebo ( $p < 0,01$ ). Les résultats sur le critère fonction ont rapporté une différence moyenne standardisée de 0,34 (IC à 95% : 0,16 à 0,51) à 4-13 semaines et de 0,32 (IC à 95% : 0,18 à 0,45) à 14-26 semaines par rapport au placebo ( $p < 0,01$ ).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en termes de tolérance sur les effets indésirables sévères, les effets indésirables sévères liés au traitement et les abandons pour effets indésirables.

Les auteurs ont conclu que les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique commercialisés aux USA étaient efficaces et bien tolérées dans le traitement de la gonarthrose.

Toutefois, la qualité méthodologique des études a été jugée moyenne par les auteurs (score JADAD = 3 [2-5] sachant que 0 (très faible) à 5 (rigoureux)).

Une hétérogénéité modérée à importante (importante sur le critère douleur ( $I^2=73$  à  $75\%$ ) et modérée sur le critère fonction ( $I^2=54$  à  $69\%$ ) ainsi qu'un biais de publication (seuls les articles publiés en anglais comparant des acides hyaluroniques approuvés aux US versus placebo ont été pris en compte pour le critère douleur) ont été mis en évidence. Il n'y a pas eu d'analyse de sensibilité. En ce qui concerne les effets indésirables, l'analyse effectuée à partir des seules publications des essais paraît peu pertinente, un processus d'analyse de l'imputabilité indépendante et en aveugle des traitements reçus aurait dû être réalisé (avec utilisation d'une classification pertinente pour les EI sévères).

- Méta-analyse Bannuru 2014<sup>26</sup>

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la viscosupplémentation comparativement à celle des AINS dans le traitement de la gonarthrose. Elle a porté sur 5 études cliniques (712 patients). Le critère de jugement principal était la douleur évaluée à 4 et 12 semaines.

Cette revue systématique rapporte l'absence de différence d'efficacité entre les acides hyaluroniques et les AINS en fin d'étude avec un effet taille de -0,07 (IC95% -0,24 à 0,10). Cependant, la qualité méthodologique des études était faible et la randomisation a été jugée acceptable pour une seule étude.

- Méta-analyse « Affinité Santé » 2013<sup>27</sup>

Elle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité *versus* placebo de la viscosupplémentation dans l'arthrose du genou en intégrant les essais *versus* placebo et les essais *versus* contrôle actif. Le critère de jugement principal était la douleur évaluée 3 mois après la fin du traitement ou à défaut, à la mesure la plus proche par excès.

---

<sup>25</sup> Miller LE, Block JE. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis : systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2013 sep 1;6:57-63

<sup>26</sup> Bannuru et al. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Seminn Arthritis Rheum 2014 ; 43(5): 593-9

<sup>27</sup> Viscosupplémentation dans le traitement de l'arthrose du genou – « Méta-analyse des essais randomisés de plus haute qualité méthodologique » – rapport final V1.0 du 2 octobre 2013 préparé pour la société « Affinité Santé » par Michel Cucherat, rapport non publié

La méta-analyse a porté sur 14 essais contrôlés randomisés. Les critères de sélection reposaient sur 2 critères de qualité des études : randomisation imprévisible et insu (patients et évaluateurs). Parmi les 14 essais retenus, 8 évaluaient un traitement de viscosupplémentation *versus* placebo et 6 essais évaluaient un traitement de viscosupplémentation *versus* un autre traitement de viscosupplémentation. Les données de tolérance n'ont pas été documentées.

Sur la comparaison directe *versus* placebo (n=2200 patients), l'analyse globale du critère douleur rapporte une quantité d'effet faible de la viscosupplémentation (-0,21 [IC 95%, -0,32 à -0,10]). Une comparaison indirecte type placebo putatif permettant d'intégrer les essais *versus* contrôle actif aux essais *versus* placebo a également été réalisée. Elle repose sur une extrapolation de l'efficacité du traitement évalué par rapport au placebo à partir des résultats de l'essai de non infériorité du traitement évalué *versus* contrôle actif et des résultats de l'essai du traitement actif *versus* placebo (méthode de Bucher). Cette comparaison indirecte a conduit les auteurs à associer la viscosupplémentation à une réduction de la douleur après la fin du traitement correspondant à un effect size de -0,30 [IC 95%, -0,44 à -0,16].

La pertinence clinique a été évaluée au travers de la transformation de l'effect size en odds ratio. L'effect size de -0,30 correspondrait à un odds ratio de 1,72 si le critère continu utilisé avait été binarisé en critère de succès, quel que soit le seuil de binarisation utilisé, soit une augmentation relative sous traitement de l'odds des succès de 72%.

L'objectif de cette méta-analyse est clair et les critères de sélection ont été définis. Toutefois, le taux de perdus de vue, décrit par les auteurs comme un critère de qualité des études, n'a pas été pris en compte dans les critères de sélection. Les critères de jugement sont appropriés.

Sur la comparaison directe *versus* placebo, si l'on s'intéresse à la quantité d'effet rapportée pour chacun des 8 essais analysés, on note que 4 essais sont concluants par eux-mêmes (Puhl<sup>28</sup> 1993, Petrella<sup>29</sup> 2006, Altman<sup>30</sup> 2009 et Shichikawa<sup>31</sup> 1983). L'essai Puhl 1993 correspondait à une évaluation multiple de l'index de Lequesne avec un suivi maximum à 9 semaines. La borne péjorative de l'intervalle de confiance à 95% correspondant (et la plus pertinente au plan collectif) était à -0,02, donc compatible avec une quantité d'effet quasi inexistante au plan clinique pour certains patients. Les acides hyaluroniques utilisés dans les essais de Petrella 2006 et Shichikawa 1983 n'étaient pas spécifiés. L'essai Petrella 2006 rapportait une supériorité de l'acide hyaluronique évaluée par rapport au placebo, sur le score WOMAC à 3 semaines mais cette supériorité statistique n'était pas confirmée ni à 6 ni à 12 semaines. Ainsi, seul l'essai de Altman 2009 avait montré un bénéfice significatif de EUFLEXXA dans un seul essai concluant par lui-même et de bonne qualité au plan méthodologique. Cependant, si la quantité d'effet retrouvée dans cet essai est cliniquement faible (effect size à -0,23), la borne péjorative de l'intervalle de confiance à 95% correspondant (et la plus pertinente au plan collectif) est à -0,07, donc compatible avec une quantité d'effet quasi inexistante au plan clinique pour certains patients.

La comparaison indirecte rapporte une réduction de la douleur après la fin du traitement correspondant à un effect size de -0,30. Toutefois, les résultats ne sont exprimés que par rapport à un placebo putatif sans que l'on ait connaissance des résultats des comparaisons des différents produits deux à deux. On ne dispose donc pas de données permettant d'interpréter d'éventuelles différences entre les produits. De plus, le schéma récapitulatif du réseau de comparaisons n'est pas précisé ni la robustesse des résultats selon le trajet du réseau considéré (test d'incohérence). Une mise en perspective de l'homogénéité des traitements étudiés dans les essais retenus et une discussion sur l'absence de facteurs

<sup>28</sup> Puhl W et al. Intra-articular hyaluronan in osteoarthritis of the knee : a multicenter, double blind study. Osteoarthritis cartilage. 1993 oct ;1(4) : 233-41

<sup>29</sup> Petrella RJ et al. A prospective, randomised, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 2006 ; 33 : 951-6

<sup>30</sup> Altman RD et al. efficacy and safety of a single intra-articular injection of non animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis cartilage ; 2004 aug ;12(8) : 642-9

<sup>31</sup> Shichikawa K et al. clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee ; Ryumachi 1983 ;23 : 280-90

d'interaction potentiels (i.e. homogénéité des populations vis à vis des variables d'interaction) sont manquantes.

L'absence d'information concernant la distribution des données analysées (données individuelles de chaque essai) limite l'interprétation des résultats par la transformation en odds ratio.

- Méta-analyse en réseau Bannuru 2015

Une méta-analyse<sup>32</sup> en réseau de Bannuru *et al.* ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité relative de chaque traitement de la gonarthrose par rapport aux autres a été publiée en janvier 2015.

Sur la base de 137 études, soit 33 243 patients, les traitements comparés étaient le paracétamol, le diclofénac, l'ibuprofène, le naproxène, le célécoxib, les injections de corticoïdes intra-articulaires, les injections d'acide hyaluronique intra-articulaires, le placebo oral et les injections intra-articulaires de placebo. Concernant la comparaison des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique vs des injections intra-articulaires de placebo, cette méta-analyse a considéré 57 études en comparaison directe et 26 études en comparaison indirecte. Elle rapporte une taille d'effet sur la douleur à 3 mois de 0,34 [0,26 à 0,42]. Seuls 30% des essais retenus ont été considérés comme à faible risque de biais d'où une sur-estimation probable de la taille d'effet estimée.

*Au total, les huit méta-analyses disponibles ont été réalisées sur un nombre variable d'études cliniques (allant de 5 à 89 études, soit 712 à 12667 patients) de qualité méthodologique variable mais majoritairement faible. Les études incluses étaient hétérogènes, réalisées à différentes périodes, sur des populations hétérogènes, avec des critères d'évaluation, des temps d'analyse de ces critères et des méthodes statistiques très variables. Ceci explique la forte hétérogénéité mise en évidence. Un biais de publication ne peut être écarté même si des données non publiées ont été prises en compte dans certaines méta-analyses. En faisant abstraction de ces limites méthodologiques, la majorité de ces méta-analyses suggère au mieux un effet symptomatique faible des injections d'acide hyaluronique sur la douleur et la gêne fonctionnelle dans la gonarthrose.*

*La forte hétérogénéité des effets des traitements à base d'acide hyaluronique mise en évidence par ces analyses remet en question la pertinence de l'approche méta-analytique et conduit à privilégier une évaluation par produit.*

#### **04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES**

##### **04.1.1.2.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION**

Dans son avis du 30 mai 2007, la Commission s'est prononcée sur EUFLEXXA pour un service attendu suffisant, avec une amélioration du service attendu de niveau IV par rapport à SYNVISCO, sur la base notamment d'une étude multicentrique de non-infériorité ayant comme objectif l'évaluation de l'efficacité d'EUFLEXXA versus SYNVISCO dans le traitement de la gonarthrose. Cette étude<sup>33</sup> contrôlée, randomisée, en double aveugle, portait sur 321 patients recevant une injection intra-articulaire une fois par semaine pendant 3 semaines et suivis pendant 12 semaines. La réduction moyenne du score de douleur de l'index de WOMAC à 12 semaines par rapport à l'état basal était de 29,9 mm ± 1,7 pour le groupe EUFLEXXA (n=160) et de 28,4 mm ± 1,7 pour le groupe SYNVISCO (n=161). La borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de la différence d'effet entre les deux

<sup>32</sup> Bannuru RR *et al.* Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis, a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162(1): 46-55.

<sup>33</sup> Kirchner M, Marshall RN. A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14:154-162.

traitements était de 2,4 mm, valeur inférieure à la borne de non-infériorité fixée a priori (< 4,16 mm).

Une différence significative sur la consommation moyenne de paracétamol pendant l'étude était mise en évidence (51,1 comprimés par patient pour le groupe EUFLEXXA et 67,7 comprimés par patient pour le groupe SYNVISCO,  $p < 0,001$ ), dans le sens d'une moindre consommation de paracétamol dans le groupe EUFLEXXA.

Une différence significative sur la tolérance, évaluée par le nombre de sujets ayant eu un épanchement, était mise en évidence (1 patient dans le groupe EUFLEXXA et 13 patients dans le groupe SYNVISCO,  $p = 0,0015$ ), en faveur d'EUFLEXXA.

#### 04.1.1.2.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

La demande repose sur une étude randomisée de supériorité (étude FLEXX) et sur une étude de suivi (phase d'extension en ouvert).

##### ➤ Etude FLEXX 2009 : étude de supériorité *versus placebo*

L'étude Altman *et al.*<sup>34</sup> est une étude multicentrique contrôlée, randomisée dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité à 6 mois d'EUFLEXXA *versus placebo*, dans le traitement de la gonarthrose (cf. résumé tabulé en annexe). Le critère de jugement principal était l'évaluation de la variation de la douleur mesurée à l'aide d'une EVA cotée de 0 à 100 mm après une marche de 50 pas. Le protocole prévoyait une différence attendue entre EUFLEXXA et le placebo de 8,0 mm. Sur 586 patients analysés, la différence du score moyen de douleur était de -6,6 mm [IC 95% :-10,8 ; -2,5], statistiquement significative en faveur d'EUFLEXXA ( $p = 0,002$ ).

Les résultats sur les critères de jugement secondaires indiquaient un pourcentage de répondeurs à l'index OARSI significativement plus important à 6 mois dans le groupe EUFLEXXA (OR=1,4 [1,0 ; 2,1]  $p = 0,047$ ). Cette différence n'était pas significative à 12 semaines. Concernant l'évolution du score WOMAC, il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de score de douleur et de raideur articulaire. L'incidence des effets indésirables était respectivement de 157/293 (54%) et 169/295 (57%) dans les groupes EUFLEXXA et placebo. Au total, 742 événements ont été rapportés (379 dans le groupe placebo et 363 dans le groupe EUFLEXXA).

Les effets indésirables les plus fréquents dans les deux groupes étaient les troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif, respectivement de 62/291 (21%) et 72/295 (24%) dans les groupes EUFLEXXA et placebo. L'incidence des effets indésirables imputables aux produits était respectivement de 29/293 (10%) et 32/295 (11%) dans les groupes EUFLEXXA et placebo. Aucune analyse statistique n'a été réalisée sur la tolérance. Ainsi, la supériorité d'EUFLEXXA sur le placebo est statistiquement démontrée mais cette différence observée sur la douleur entre les 2 groupes, soit 6,6 mm, n'est pas cliniquement pertinente au regard de la différence attendue pour calculer le nombre de sujets nécessaires (8 mm). L'effet taille calculé pour cette étude est de 0,23[0,07 à 0,40], c'est-à-dire une quantité d'effet faible à la limite de la pertinence clinique.

##### ➤ Etude de suivi 2011 : phase d'extension en ouvert de l'étude FLEXX

Une étude de suivi<sup>35</sup> a été réalisée en ouvert chez les patients ayant complété l'étude Altman *et al.* à 6 mois. A l'issue des 6 mois, 433 patients parmi les 516 patients éligibles ont reçu trois nouvelles injections intra-articulaires une fois par semaine pendant 3 semaines (219 dans le groupe EUFLEXXA et 214 dans le groupe placebo). Parmi ces patients, 378 (191 dans le groupe EUFLEXXA et 187 dans le groupe placebo) ont terminé l'étude. Les résultats

<sup>34</sup> Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, et al. A Double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (The FLEXX Trial). *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39:1-9.

<sup>35</sup> Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, et al.. Safety and efficacy of retreatment with bioengineered hyaluronate for painful osteoarthritis of the knee : results of the open-label extension study of FLEXX trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 9:1169-1175.

sont disponibles en terme de tolérance pour 433 patients. Aucune analyse en terme d'efficacité n'est rapportée.

Les résultats en terme de tolérance à 6 mois ont indiqué que 188/433 (43,4%) des patients ont eu au moins un effet indésirable (93/219 (43,8%) dans le groupe EUFLEXXA et 92/214 (43%) dans le groupe placebo). Les effets indésirables les plus documentés dans les deux groupes sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

|   | <b>EUFLEXXA</b> | <b>PLACEBO</b> | <b>TOTAL</b>   |
|---|-----------------|----------------|----------------|
|   | <b>n = 219</b>  | <b>n = 214</b> | <b>n = 433</b> |
|   | <b>n (%)</b>    | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>   |
| Effet indésirable (EI)                    | 96 (43,8)       | 92 (43)        | 188 (43,4)     |
| Arthralgie                                | 19 (8,7)        | 24 (11,2)      | 43 (9,9)       |
| Inflammation articulaire                  | 6 (2,7)         | 4 (1,9)        | 10 (2,3)       |
| Lésion, blessure                          | 9 (4,1)         | 10 (4,7)       | 19 (4,4)       |
| Nasopharyngite                            | 10 (4,6)        | 5 (2,3)        | 15 (3,5)       |
| Infection des voies aériennes supérieures | 6 (2,7)         | 7 (3,3)        | 13 (3)         |

Les effets indésirables liés au traitement EUFLEXXA ont été rapportés chez 21 patients (4,8%). Vingt événements indésirables graves ont été rapportés chez 12 patients (2,8%), aucun n'était lié au traitement. Aucun décès n'a été rapporté. Aucune analyse statistique n'a été réalisée sur la tolérance.

L'analyse des études spécifiques à EUFLEXXA soit une étude de non infériorité, une étude comparative randomisée *versus* placebo dont les résultats sont à la limite de la pertinence clinique et une étude de suivi de tolérance ne permet pas à la Commission de confirmer son intérêt thérapeutique.

#### **04.1.1.2.3. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études sont des troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (arthralgie et inflammation articulaire).

Sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2007 au 31 décembre 2011, 572 cas de matériovigilance (sur 1 173 119 traitements) ont été rapportés dans le monde dont 534 (93,3%) étaient jugés attendus et/ou non graves et 38 (6,7%) étaient inattendus et jugés graves. Les événements indésirables les plus fréquents étaient des arthralgies (123), des douleurs au site d'injection (95 cas) et des gonflements articulaires (91).

Sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 août 2014, 550 cas (sur 1 556 254 traitements) ont été rapportés dont 49 graves.

Le demandeur rapporte une augmentation du taux de notification des cas d'hypersensibilité sur la période 2012-2014 par rapport à 2007-2011.

*Au total, 3 évaluations technologiques, 5 recommandations cliniques et 8 méta-analyses ont été retenues et analysées. La Commission a également auditionné le Conseil national professionnel de Rhumatologie représentant les professionnels en tant que partie prenante et a analysé les données spécifiques d'EUFLEXXA.*

#### **04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET DE COMPENSATION DU HANDICAP**

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 recommandations internationales récentes sont divergentes quant à la place de la viscosupplémentation dans la prise en charge de la gonarthrose. En effet, les injections d'acide hyaluronique sont soit non recommandées dans la prise en charge de la gonarthrose, soit proposées après échec ou intolérance au paracétamol et aux AINS, ou encore proposées après échec des injections de corticoïdes. La Commission de la Transparence a pris en compte le besoin médical, l'efficacité au mieux faible et l'absence de signal de pharmacovigilance, pour donner un avis favorable au maintien de HYALGAN sur la liste des spécialités remboursables.

D'après le Conseil national professionnel de Rhumatologie, auditionné en tant que partie prenante, la viscosupplémentation a une place dans l'arsenal thérapeutique, en tant que traitement symptomatique conservateur ; la population susceptible d'en tirer bénéfice devant être précisée.

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

*EUFLEXXA fait partie des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire. Néanmoins, les données cliniques disponibles ne permettent pas de définir la place d'EUFLEXXA dans la stratégie thérapeutique.*

### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

**Compte tenu :**

- **des recommandations internationales,**
- **de la quantité d'effet au mieux faible rapportée dans les méta-analyses disponibles,**
- **de l'hétérogénéité des études cliniques prises en compte dans ces méta-analyses,**
- **des données cliniques spécifiques à EUFLEXXA,**
- **du caractère invasif lié à la voie d'administration,**
- **de l'audition du Conseil national professionnel de Rhumatologie,**

**la Commission estime, après les débats en séance, que la quantité d'effet rapportée ne permet pas de confirmer l'intérêt d'EUFLEXXA dans le traitement de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.**

## **04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

### **04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE**

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. L'évolution de cette affection se caractérise par les symptômes suivants : douleur, craquements, raideur. L'arthrose peut conduire à une gêne fonctionnelle et à des déformations. Coxarthrose et gonarthrose sont responsables d'une diminution de la qualité de vie et leur retentissement psychologique est important.

*L'arthrose est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et est susceptible d'entraîner un handicap.*

## **04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE**

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, et plus fréquemment les femmes.

Une enquête épidémiologique pilote<sup>36</sup> menée en 2005 en Bretagne et dans les Alpes Maritimes estime la prévalence de la gonarthrose symptomatique à 7,6% de la population âgée de 40 à 75 ans. En extrapolant ce résultat à l'ensemble de la population française sur la base des données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) au 1er janvier 2011, le nombre de sujets âgés de 40 à 75 ans atteints de gonarthrose symptomatique peut être estimé à 2 millions en 2010.

Selon les données de l'enquête française Santé et Protection Sociale 2006<sup>37</sup>, 9,6 % des hommes et 17,3 % des femmes déclarent avoir de l'arthrose. En se basant sur les données INSEE concernant la population française de plus de 15 ans au 1er janvier 2011, la population d'arthrosiques peut être estimée à environ 7,2 millions d'individus. D'autre part, 23,2 % des personnes de plus de 65 ans déclarent avoir une arthrose du genou. La population de patients atteints de gonarthrose de plus de 65 ans représenterait donc environ 2,5 millions de personnes en 2010.

Une enquête<sup>38</sup> épidémiologique française sur l'arthrose a été réalisée entre 2007 et 2009 par questionnaire téléphonique auprès de 63 232 personnes. Au total, 9 621 patients arthrosiques âgés de 40 à 75 ont été sélectionnés. Le diagnostic a été confirmé pour 1 010 patients après consultation et analyse radiographique. Le tableau suivant rapporte la prévalence de la gonarthrose, en adaptant les pourcentages aux données INSEE de la population française au 1er janvier 2011. D'après cette estimation, la population de patients atteints de gonarthrose de plus de 40 ans représenterait pour l'année 2010 près de 2,3 millions de personnes.

|              | Hommes       |               |                    | Femmes       |               |                    | Ensemble           |
|--------------|--------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|--------------------|--------------------|
|              | Nombre total | % gonarthrose | Nombre gonarthrose | Nombre total | % gonarthrose | Nombre gonarthrose | Nombre gonarthrose |
| 40-49 ans    | 4 442 535    | 2,1           | 93 293             | 4 572 230    | 1,6           | 73 155             | 166 448            |
| 50-59 ans    | 4 126 357    | 4,7           | 193 938            | 4 363 095    | 5,9           | 257 422            | 451 360            |
| 60-69 ans    | 3 281 251    | 6,8           | 223 125            | 3 532 560    | 10,5          | 370 918            | 594 043            |
| 70-75 ans    | 3 232 461    | 10,1          | 326 478            | 4 972 470    | 15,0          | 745 870            | 1 072 348          |
| <b>TOTAL</b> | 15 082 604   |               | 836 834            | 17 440 355   |               | 1 447 365          | <b>2 284 199</b>   |

*Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 2 et 2,5 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France en 2010.*

<sup>36</sup> Roux CH, Saraux A, Mazieres B, Pouchot J, Morvan J, Fautrel B, et al. Screening for hip and knee osteoarthritis in the general population: predictive value of a questionnaire and prevalence estimates. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1406-11

<sup>37</sup> Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES), Enquête Santé Protection Sociale 2006. <http://www.irdes.fr/EspacePresse/CommuniquésDePresse/ComPresseAutre/DossierPresseESPS2006.pdf> [consulté le 23 août 2011]

<sup>38</sup> Guillemin F et al. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1314-22



### 04.2.3. IMPACT

EUFLEXXA, en tant qu'agent de viscosupplémentation, revendique une place dans l'arsenal thérapeutique conservateur dans la gonarthrose.

La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par la gonarthrose ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes est un besoin de santé publique s'inscrivant dans les priorités établies par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Toutefois, la réponse à ce besoin ne se limite pas à la prise en charge par les produits de santé.

Les études cliniques disponibles ne permettent pas de démontrer qu'EUFLEXXA entraîne une diminution de la consommation d'antalgiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les études cliniques disponibles ne permettent pas de définir l'impact d'EUFLEXXA sur la chirurgie prothétique.

*La prise en charge de la gonarthrose, en raison de sa prévalence et de son impact sur la qualité de vie, a un intérêt de santé publique. Néanmoins, l'intérêt thérapeutique d'EUFLEXXA n'étant pas établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.*

#### **Compte tenu :**

- des recommandations internationales,
- de la quantité d'effet au mieux faible rapportée dans les méta-analyses disponibles,
- de l'hétérogénéité des études cliniques prises en compte dans ces méta-analyses,
- des données cliniques spécifiques à EUFLEXXA,
- du caractère invasif lié à la voie d'administration,
- de l'audition du Conseil national professionnel de Rhumatologie,
- de l'absence de détermination de l'intérêt de santé publique d'EUFLEXXA,

la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime, après les débats en séance, que la quantité d'effet rapportée est trop faible pour justifier la prise en charge d'EUFLEXXA par la collectivité.

En conclusion, la Commission estime que le Service Rendu d'EUFLEXXA est insuffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

## ANNEXE RESUME TABULE DE L'ETUDE FLEXX

|   |  |
|---|--|
| <b>Référence</b>                        | Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HAT, Korner P. A Double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (The FLEXX Trial), Semin Arthritis Rheum, 2009;39:1-9<br>Rapport d'étude protocole n°FPI-EUFLX-2005-01D, version du 09/02/09 fournie.   |
| <b>Type de l'étude</b>                  | Etude multicentrique contrôlée, randomisée, en double aveugle (patient et évaluateur n'ayant pas connaissance du traitement administré). Etude de supériorité.   |
| <b>Date et durée de l'étude</b>         | Entre octobre 2006 et mai 2008.  |
| <b>Objectif de l'étude</b>              | Evaluer l'efficacité à 6 mois de l'acide hyaluronique EUFLEXXA versus placebo dans le traitement de la gonarthrose.  |
| <b>METHODE</b>                          |  |
| <b>Critères de sélection</b>            | <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients ayant une gonarthrose : <ul style="list-style-type: none"> <li>• définie selon les critères ACR,</li> <li>• confirmée par radiographie,</li> <li>• stade radiologique 2 ou 3 selon classification de Kellgren &amp; Lawrence.</li> </ul> </li> <li>- Patients ayant une douleur modérée à sévère : score compris entre 41 et 90 évalué sur une EVA (0-100 mm) immédiatement après une marche de 50 pas.</li> <li>- Patients capables de marcher sans assistance pendant 50 pas et de monter et descendre des escaliers.</li> </ul> <p><u>Critères de non inclusion :</u></p> <p>Chirurgie dans le genou étudié dans les 12 mois précédents ou au niveau du genou controlatéral, arthropathies inflammatoires, fracture confirmée par radiographie, perte de densité osseuse, nécrose avasculaire, déformation osseuse sévère dans le genou étudié, ostéonécrose, fibromyalgie, radiculopathie lombaire, claudication, douleur antérieure significative du genou liée à une chondromalacie notamment, maladie de peau ou infection dans la zone du site d'injection, gonarthrose symptomatique de la hanche, colonne vertébrale ou cheville, femme enceinte ou allaitante, pathologie auto-immune, insuffisance vasculaire des membres inférieurs ou neuropathie périphérique, traitement d'un cancer dans les 2 ans précédents, valeurs cliniquement anormales en laboratoire, pathologie rénale ou hépatique, pathologie chronique intercurrente, participation à une autre étude dans les 6 mois précédant l'inclusion.</p> |
| <b>Cadre et lieu de l'étude</b>         | 36 centres aux Etats-Unis  |
| <b>Produits étudiés</b>                 | <p><u>Dispositif testé :</u><br/>Acide hyaluronique EUFLEXXA 20 mg/2 ml.</p> <p><u>Compareur :</u> placebo<br/>Solution saline tamponnée (2mL).<br/>Injection intra-articulaire 1 fois / semaine pendant 3 semaines.</p> <p>Traitements concomitants autorisés sous réserve d'une posologie stable depuis au moins 1 mois avant le début de l'étude et pendant toute la durée de l'étude (traitements non pharmacologiques, aspirine à 325 mg/j maximum, glucosamine, chondroïtine, analgésiques locaux, corticoïdes inhalés)<br/>Traitement analgésique concomittant autorisé (sauf 24 h avant chaque visite) : paracétamol (maximum 4 g/j).</p>  |
| <b>Critère de jugement principal</b>    | Evaluation de la variation de la douleur, entre S0 et S26, après une marche de 50 pas et mesurée avec une échelle EVA 0-100 mm (0=pas de douleur ; 100=douleur extrême).   |
| <b>Critères de jugement secondaires</b> | <p>Evaluation des critères OARSI : douleur, raideur et évaluation globale par le patient, à S12 et S26.</p> <p>Evaluation des sous-scores de l'index WOMAC : douleur, raideur et fonction physique à S12 et S26.</p> <p>Recours aux antalgiques : nombre de comprimés consommés entre les visites.</p> <p>Evaluation de la qualité de vie : modification du score du questionnaire SF-36 à S12 et S26</p> <p>Tolérance : survenue d'événements indésirables au cours des 26 semaines de suivi, réactions au site d'injection après chaque injection et suivi pendant 26 semaines, traitements concomitants.</p>  |
| <b>Taille de l'échantillon</b>          | <p>Hypothèses retenues pour le calcul du nombre de sujets nécessaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimation de la déviation standard des scores de douleur évalués par le test de la marche (50 pas), à partir des résultats des études précédentes : 25 mm</li> </ul>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Puissance de 90%,</li> <li>- Intervalle de confiance bilatéral à 95% - risque alpha 5%,</li> <li>- Différence attendue entre EUFLEXXA et le placebo : 8,0 mm,</li> <li>- Sorties d'étude estimées à 30% à S26.</li> </ul> <p>Nombre de sujets nécessaires : n=295 patients par bras.</p> |
| <b>Méthode de randomisation</b>        | Allocation centralisée par génération de séquences informatisée avec un ratio d'allocation 1 : 1  |
| <b>Méthode d'analyse des résultats</b> | <p>en supériorité - Analyse principale en ITT à partir de modèle à mesures répétées à effet mixte incluant toutes les mesures de tous les sujets avec une mesure à J0 et au moins une post-traitement.</p> <p>Analyse par régression logistique pour le critère OARSI.</p> <p>Absence d'analyse statistique sur la tolérance.</p> |

## RESULTATS

|  |                                |                 |                |
|--|--------------------------------|-----------------|----------------|
| <b>Nombre de sujets analysés</b>   | 588 patients randomisés        |                 |                |
|  |                                | <b>EUFLEXXA</b> | <b>PLACEBO</b> |
|  | patients randomisés            | <b>293</b>      | <b>295</b>     |
|  | patients analysés (ITT)        | <b>291</b>      | <b>295</b>     |
|  | patients ayant terminé l'étude | <b>257</b>      | <b>259</b>     |
|  | Sortis d'étude                 | <b>34</b>       | <b>34</b>      |
|  | - Effets indésirables          | 11              | 6              |
|  | - Exclusion médicamenteuse     | 1               | 2              |
|  | - Violation au protocole       | 3               | 3              |
|  | - Retrait du consentement      | 12              | 13             |
| - Perdus de vue  | 4                              | 3               |                |
| - Autre  | 3                              | 7               |                |
| <p>Patients en ITT : patients randomisés recevant au moins une injection et ayant eu au moins une évaluation post traitement (ITT modifié). 2 patients exclus de l'analyse en ITT (aucune mesure post-traitement dans le groupe EUFLEXXA).</p> |                                |                 |                |

|                       |             |
|-----------------------|-------------|
| <b>Durée du suivi</b> | 26 semaines |
|-----------------------|-------------|

|  |  |                             |                            |
|--|--|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</b>  | <b>Caractéristiques</b>  | <b>EUFLEXXA<br/>n = 291</b> | <b>PLACEBO<br/>n = 295</b> |
|  | Age moyen ± déviation standard (années)                        | 62,5 ± 11                   | 60,8 ± 10                  |
|  | Sexe (n,%)   |                             |                            |
|  | - homme  | 107 (37%)                   | 109 (37%)                  |
|  | - femme  | 184 (63%)                   | 186 (63%)                  |
|  | Indice de Masse Corporelle                                     | 32,4 ± 7                    | 33 ± 7                     |
|  | Stade radiologique de Kellgren et Lawrence :                   |                             |                            |
|  | - Stade II (n,%)   | 119 (41%)                   | 115 (39%)                  |
|  | - Stade III (n,%)  | 172 (59%)                   | 180 (61%)                  |
|  | traitement antérieur du genou cible l'année précédente (n,%) : | 199 (41%)                   | 203 (69%)                  |
| - exercice physique  | 16 (6%)  | 23 (8%)                     |                            |
| - arthrocentèse  | 16 (6%)  | 8 (3%)                      |                            |
| - injection stéroïdes  | 55 (19%)   | 52 (18%)                    |                            |
| - autre injection  | 10 (3%)  | 8 (3%)                      |                            |
| - AINS   | 172 (59%)  | 176 (60%)                   |                            |
| Score initial moyen de douleur (VAS) mm  | 55,6 ± 22  | 54,7 ± 22                   |                            |
| <p>Pas de différences entre les groupes sur les critères considérés (significativité non renseignée)</p> |  |                             |                            |

|   |   |                             |                            |                          |       |          |       |
|---|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|-------|----------|-------|
| <b>Résultats inhérents au critère de jugement principal</b>   | <b>Analyse en ITT :</b>   |                             |                            |                          |       |          |       |
|   |   | <b>EUFLEXXA<br/>n = 291</b> | <b>PLACEBO<br/>n = 295</b> |                          |       |          |       |
|   | Score moyen (écart-type) EVA à S0   | 55,6 ± 22,06 mm             | 54,7 ± 21,81 mm            |                          |       |          |       |
|   | Score moyen (écart-type) EVA à S26  | 30,0 ± 26,06 mm             | 36,1 ± 28,55 mm            |                          |       |          |       |
|   | Réduction moyenne du score EVA à S26 par rapport à l'état basal   | -25,7 ± 28,85 mm            | -18,5 ± 32,53 mm           |                          |       |          |       |
|   | <b>-6,6 mm [-10,8 ; -2,5] p=0,02</b>  |                             |                            |                          |       |          |       |
| <b>Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires</b>   | <b>Pourcentage de répondeurs à l'index OARSI utilisant le test des 50 pas (analyse ITT)</b>   |                             |                            |                          |       |          |       |
|   |   | <b>EUFLEXXA<br/>n = 291</b> | <b>PLACEBO<br/>n = 295</b> |                          |       |          |       |
|   | répondeurs à l'index OARSI à S26  |                             |                            |                          |       |          |       |
|   | n (%)   | 169 (66,5%)                 | 155 (58,7%)                |                          |       |          |       |
|   | Odds ratio [IC 95%], p  | 1,4 [1,0 ; 2,1] p=0,047     |                            |                          |       |          |       |
|   | Pas de différence statistiquement significative à 12 semaines (OR = 1,3 [0,9 ; 1,8] p=0,202).   |                             |                            |                          |       |          |       |
|   | <b>Reduction du score WOMAC</b>   |                             |                            |                          |       |          |       |
|   | - Evolution du score de la douleur WOMAC entre l'inclusion et la visite à 26 semaines : -3,3 mm [-7 ; 0,5], p=NS  |                             |                            |                          |       |          |       |
|   | - Evolution du score de la raideur articulaire WOMAC entre l'inclusion et la visite à 26 semaines : -3,8 mm [-8 ; 0,4], p=NS  |                             |                            |                          |       |          |       |
|   | - Evolution du score de la fonction physique WOMAC entre l'inclusion et la visite à 26 semaines : -4,3 mm [-7,9 ; -0,7], p=0,019. NS à 12 semaines.   |                             |                            |                          |       |          |       |
| <b>Qualité de vie (questionnaire SF-36)</b>   |   |                             |                            |                          |       |          |       |
| Amélioration significative du score PCS (Physical components summary) à S26 en faveur de EUFLEXXA : 1,609 [0,245-2,973], p=0,021. |   |                             |                            |                          |       |          |       |
| <b>Consommation de paracétamol par semaine</b>  |   |                             |                            |                          |       |          |       |
| Pas de différence statistiquement significative entre les groupes.  |   |                             |                            |                          |       |          |       |
| <b>Evénements indésirables</b>  |   | <b>EUFLEXXA<br/>n = 293</b> | <b>PLACEBO<br/>n = 295</b> | <b>TOTAL<br/>n = 588</b> |       |          |       |
|   |   | n (%)                       | Evts*                      | n (%)                    | Evts* | n (%)    | Evts* |
|   | Effet indésirable (EI)  | 157 (54)                    | 363                        | 169 (57)                 | 379   | 326 (55) | 742   |
|   | Décès   | 0                           | 0                          | 1 (0)                    | 1     | 1 (0)    | 1     |
|   | EI grave  | 9 (3)                       | 11                         | 9 (3)                    | 11    | 18 (3)   | 22    |
|   | EI nécessitant un arrêt du traitement   | 3 (1)                       | 4                          | 5 (2)                    | 5     | 8 (1)    | 9     |
|   | EI sévère   | 11 (4)                      | 15                         | 19 (6)                   | 21    | 30 (5)   | 36    |
|   | EI lié au traitement  | 29 (10)                     | 49                         | 32 (11)                  | 48    | 61 (10)  | 97    |
|   | Evts*= Evènements   |                             |                            |                          |       |          |       |
|   | Le décès du groupe placebo n'est pas lié au traitement (accident de la route). Les effets indésirables graves les plus reportés étaient les suivants : pneumonie et attaque ischémique transitoire (2 (0,3%) patients par événements). Aucun effet indésirable grave n'était imputable au traitement. |                             |                            |                          |       |          |       |
|   | <b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>  | <b>EUFLEXXA<br/>n = 291</b> | <b>PLACEBO<br/>n = 295</b> |                          |       |          |       |
|   |   | n (%)                       | n (%)                      |                          |       |          |       |
|   | Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif dont :  |                             |                            |                          |       |          |       |
|   | - arthralgie  | 62 (21)                     | 72 (24)                    |                          |       |          |       |
|   | - douleur dorsale   | 27 (9)                      | 35 (12)                    |                          |       |          |       |
|   | - douleur aux extrémités  | 12 (4)                      | 11 (4)                     |                          |       |          |       |
|   | - douleur musculo-squelettique  | 3 (1)                       | 10 (3)                     |                          |       |          |       |
|   | - ostéoarthrite   | 6 (2)                       | 4 (1)                      |                          |       |          |       |
|   | - épanchement articulaire   | 2 (1)                       | 7 (2)                      |                          |       |          |       |
|   |   | 0                           | 2 (1)                      |                          |       |          |       |