

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

30 juin 2015

CONCLUSIONS

DUROLANE, solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire

Demandeur : BIOVENTUS (Etats-Unis)

Fabricant : Q-MED AB (Suède)

DUROLANE, boîte de 1 seringue pré-remplie de 3 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 de DUROLANE.

Données analysées :	<p><u>Données non spécifiques</u></p> <p>3 évaluations technologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 sur HYALGAN du 19 novembre 2014 <p>5 recommandations :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>7 méta-analyses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse de Bannuru <i>et al.</i> (2009) comparant la viscosupplémentation aux injections de corticoïdes - Méta-analyse de Bannuru <i>et al.</i> (2011) évaluant l'effet au cours du temps de la viscosupplémentation dans la gonarthrose - Méta-analyse de Colen <i>et al.</i> (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) d'évaluer l'efficacité relative des traitements disponibles dans la gonarthrose

Données spécifiques

- Avis de la Commission du 26 mai 2004
- Avis de la Commission du 28 septembre 2010
- Etude Leighton 2014, étude multicentrique randomisée visant à montrer la non-infériorité de DUROLANE comparé à la méthyl-prednisolone, sur la composante douleur de l'indice de WOMAC à 12 semaines chez 442 patients gonarthrosiques
- Etude CHASE 2015, étude multicentrique randomisée visant à montrer la non-infériorité de DUROLANE par rapport à ARTZ dans le traitement de la gonarthrose chez 349 patients suivis 18 semaines
- Etude Arden 2014, étude multicentrique randomisée comparant l'efficacité à 6 semaines d'une injection de DUROLANE versus placebo dans le traitement de la gonarthrose chez 218 patients

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 le modèle DUROLANE, boîte de 1 seringue pré-remplie de 3 ml.

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement en boîte de 1 seringue pré-remplie de 3 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)

Autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose déjà inscrits sur la LPPR ou sur la liste des spécialités remboursables.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Deuxième demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR :

- 1ère inscription par arrêté du 14 janvier 2005 publié le 28 janvier 2005 (avis de la Commission du 26 mai 2004)
- 1er renouvellement par arrêté du 21 mars 2011 publié le 24 mars 2011 (avis de la Commission du 28 septembre 2010).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par British Standards Institution (0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Solution visco-élastique d'acide hyaluronique stabilisé (NASHA, non-animal stabilized hyaluronic acid) tamponnée, stérile et apyrogène, dont l'acide hyaluronique est issu de fermentation bactérienne. Le poids moléculaire est supérieur à 90 millions de daltons et la concentration est de 20 mg/ml (2%).

DUROLANE est injecté par voie intra-articulaire à l'aide d'une aiguille stérile de taille appropriée à raison d'une injection unique.

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 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'ÉVALUATION 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 Rheumatism¹ (EULAR, 2003) et l'évaluation technologique réalisée par l'agence québécoise² (AETMIS, 2007) ne sont pas rapportées compte-tenu de l'existence de recommandations plus récentes.

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

¹ 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

² 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

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

⁴ 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

⁵ 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 consulté le 12 décembre 2014

⁶ 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

⁷ 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

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

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

¹⁰ 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

Evaluations technologiques

- National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) 2014³

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.

- Agency for Healthcare Research and quality (AHRQ)⁴

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 ans¹¹, 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 2014⁵ 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) 2012⁶

Dans l'actualisation de ses recommandations relatives à la gonarthrose, l'ACR ne recommande pas les acides hyaluroniques comme traitement de 1^{ère} intention de la gonarthrose mais chez les patients d'âge ≥ 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.

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

- British Geriatrics Society (BGS) 2013⁷

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).

- American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013⁸

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) 2014⁹

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'incertaine¹² 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) 2014¹⁰

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 :

¹² 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.

Alors que les méta-analyses de Wang *et al.* 2004¹³, de Bellamy *et al.* 2006¹⁴ et de Modawal *et al.* 2005¹⁵ concluait que la viscosupplémentation était plus efficace que le placebo, la méta-analyse de Arrich *et al.* 2005¹⁶ a réfuté toute preuve d'efficacité des acides hyaluroniques, sur la base d'essais de faible qualité méthodologique.

La méta-analyse de Lo *et al.* 2003¹⁷ 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.* 2006¹⁸ 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 de DUROLANE par la commission en 2010, huit nouvelles méta-analyses ont été identifiées :

- Revue systématique et méta-analyse Bannuru 2009 (effet versus corticoïdes)¹⁹

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 comparant 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 SYNVISCO.

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 2011²⁰

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).

¹³ 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

¹⁴ 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.

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

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

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

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

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 IMMPACT²¹. Les auteurs ont conclu à une amélioration clinique modeste de la douleur en faveur des acides hyaluroniques à partir de la 4ème 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 2012²²

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.

²¹ 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 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.

²² 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

- Méta-analyse Rutjes 2012²³

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.

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).

²³ 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.

Pour rappel, les recommandations de l'EULAR 2003¹ 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.*¹⁴ 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.*¹⁶ estimaient en 2005 que cette différence devait être de l'ordre de 15 mm. En 2005, Tubach *et al.*²⁴ avaient défini l'amélioration minimale cliniquement importante pour le traitement de la douleur dans l'arthrose du genou comme une différence de -19,9mm.

- Méta-analyse Miller 2013²⁵

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 (I²=73 à 75%) et modérée sur le critère fonction (I²=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 2014²⁶

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).

²⁴ 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

²⁵ 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

²⁶ Bannuru et al. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014 ; 43 : 593-9

Cependant, la qualité méthodologique des études était faible et la randomisation a été jugée acceptable pour une seule étude.

- Méta-analyse « Affinité Santé » 2013²⁷

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.

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 (Puhl²⁸ 1993, Petrella²⁹ 2006, Altman³⁰ 2009 et Shichikawa³¹ 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

²⁷ 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. L'analyse relative à la comparaison directe vs placebo a fait l'objet d'une publication sous la référence suivante : Richette P Chevalier X, Ea HK et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis : an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. RMD Open 2015 ;1: e000071 doi:10.1136/rmdopen-2015-000071

²⁸ 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

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

³⁰ 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

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

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 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-analyse³² 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.

³² 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.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

04.1.1.2.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

La Commission s'est prononcée pour la première fois sur DUROLANE en 2004 (avis du 26 mai 2004). Un avis favorable avec amélioration du service rendu de niveau V par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose inscrits sur la LPPR, avait été émis sur la base de 2 études prospectives en ouvert non publiées et d'une étude comparative randomisée versus solution saline portant sur 346 patients (non publiée). La Commission avait conditionné le renouvellement d'inscription suivant à la transmission d'une étude post-inscription.

Cette étude post-inscription devait démontrer l'efficacité dans la gonarthrose symptomatique sur la base d'un essai réalisé en double insu, randomisé versus placebo (essai de supériorité) ou, à défaut, versus un acide hyaluronique (essai de non infériorité) de référence qui a fait la preuve de son efficacité par une étude clinique contrôlée randomisée versus placebo (avis du 25 octobre 2006, modifiant l'avis du 06 avril 2005).

Dans son avis du 28 septembre 2010, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une amélioration du service rendu de niveau V par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose inscrits sur la LPPR, sur la base d'une étude de non-infériorité³³ comparant DUROLANE à des injections de corticoïdes sur la douleur à 12 semaines et d'un protocole d'étude clinique mis en place par le demandeur dans le cadre de la demande d'étude post-inscription, mais dont les résultats n'étaient pas encore disponibles.

04.1.1.2.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

La demande repose sur :

- La publication de l'étude Leighton 2014³⁴ comparant DUROLANE à des injections de corticoïdes, déjà évaluée en 2010 sur la base du rapport d'étude³³ fourni,
- La publication de l'étude McGrath 2014³⁵ comparant DUROLANE à SYNVISCO ONE dont les résultats soumis en 2010 sous la forme d'un résumé³⁶ n'avaient pu être retenus ; le demandeur précise qu'il ne présente pas les données de cette étude en raison de ses limites méthodologiques (double aveugle non rapporté),
- La publication de l'étude CHASE³⁷ comparant DUROLANE à ARTZ (fournie également sous la forme d'un rapport d'étude d'octobre 2012),
- La publication de l'étude Arden 2014³⁸ comparant DUROLANE au placebo.

La nouvelle demande de renouvellement d'inscription n'apporte pas les résultats de l'étude post-inscription demandée en 2004 : il s'agit d'une étude clinique de non-infériorité de DUROLANE en mono-injection versus HYALGAN en 3 injections hebdomadaires. En raison de difficultés d'inclusion, cette étude a été arrêtée prématurément au 4^{ème} trimestre 2013 et la fin de l'étude a été notifiée à l'ANSM le 4 avril 2014.

³³ Arden N. Double-blind, randomized, parallel group, multicenter study of Durolane compared to methylprednisolone in subjects with osteoarthritis of the knee. Clinical study report n° 35GA0608, Q-Med AB.

³⁴ Leighton R, Akermark C, Therrien R et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis cartilage* 2014;22:17-25.

³⁵ McGrath AF, Mc Grath AM, Jessop ZM et al. A comparison of intra-articular hyaluronic acid competitors in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis. *J Arthritis* 2013;2 :108. Doi:104172/2167-7921.1000108.

³⁶ Mac Grath A. et al. A comparison of 2 leading intra-articular hyaluronic acid agents in athletes with chondral damages of the knee. Paper presented at EFFORT Congress 2010. June 2-5, 2010, Madrid

³⁷ Zhang H et al. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, 26 week non-inferiority trial comparing DUROLANE to ARTZ. *Arthritis Res Ther* 2015, 17:51 (10 march 2015) et Rapport d'étude n°TG1018DLN, version du 18/10/12 fournie. A Multi-center, Randomized, Double Blind, Parallel-Controlled Clinical Trial with a Non-Inferiority Comparison to Evaluate the Efficacy and Safety of Intra-articular Injection of DUROLANE vs ARTZ in the Treatment of Knee Osteoarthritis.

³⁸ Arden NK, Åkermark C, Andersson M, Todman MG, Altman RD. A randomized saline controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30:279-86.

- Etude Leighton 2014 : étude de non infériorité comparant DUROLANE à la méthylprednisolone déjà fournie sous forme de rapport en 2010

L'étude Leighton 2014³⁴ est une étude multicentrique et randomisée, visant à montrer la non-infériorité de DUROLANE comparé à la méthyl-prednisolone, sur la composante douleur de l'indice de WOMAC, à 12 semaines (cf. résumé tabulé en annexe 1).

Les pourcentages de patients répondeurs (amélioration d'au moins 40% et d'au moins 5 points par rapport à l'inclusion de la composante douleur de l'indice de WOMAC) étaient de 44,6% dans le groupe DUROLANE et de 46,2% dans le groupe méthylprednisolone sur la population en per-protocole. La différence était de -1,6 [IC 95% -11,2 ; 7,9]. La limite inférieure de l'intervalle de confiance (- 11,2) étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (- 15), l'hypothèse de non-infériorité de DUROLANE est vérifiée. La supériorité de DUROLANE sur la méthyl-prednisolone a été testée mais n'est pas démontrée car la différence inter-groupe de la variation de la composante douleur de l'indice de WOMAC à la semaine 12 n'était pas statistiquement significative ($p=0,587$).

Les pourcentages de patients répondeurs sont stables dans les 2 groupes jusqu'à la 18^{ème} semaine. Ce taux de réponse chute de 18% entre la 18^{ème} et 26^{ème} semaine dans le groupe méthylprednisolone (45,2 à 36,9%) tandis qu'il reste stable dans le groupe DUROLANE (43 à 43,9%). Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté.

Le groupe DUROLANE a rapporté 32 cas d'arthralgies (32/221, 14,5%) versus 7 cas (7/221, 3,2%) dans le groupe méthylprednisolone.

Cette étude tend à montrer la non-infériorité de DUROLANE par rapport à une injection de corticoïdes. La pertinence du choix du comparateur est discutable car ces 2 traitements n'ont pas la même place dans la stratégie thérapeutique, les corticoïdes étant réservés à la phase congestive des poussées de gonarthrose.

- Etude CHASE (Zhang et al. 2015) de non infériorité comparant DUROLANE à ARTZ

L'étude CHASE³⁷, multicentrique et randomisée, vise à montrer la non infériorité de DUROLANE mono-injection par rapport à 5 injections hebdomadaires de SUPARTZ dans le traitement de la gonarthrose (cf. résumé tabulé en annexe 2). Afin d'assurer le double aveugle, DUROLANE était administré en une injection unique suivie de 4 injections simulées (placement profond de l'aiguille en sous-cutané avec une seringue vide).

Le critère de jugement principal était la diminution du score WOMAC de la douleur à 18 semaines (échelle de Lickert, cotée entre 0 et 20 unités). La borne de non-infériorité choisie était de 1,6 unités, correspondant à 8 mm sur une échelle VAS de 0 à 100.

Sur les 349 patients randomisés, 319 (91,4%) patients étaient inclus dans l'analyse per protocole à 18 semaines : soit 161 patients (92%) dans le groupe DUROLANE et 158 patients (90,1%) dans le groupe SUPARTZ. Il n'y avait pas de différence entre les groupes à l'inclusion sur les critères considérés (significativité non renseignée).

La moyenne des différences ajustées du score WOMAC A était de -0,09 [-0,58 ; 0,39]. La limite supérieure de l'intervalle de confiance (0,39) était inférieure à la marge de non-infériorité définie (1,6). En revanche, l'intervalle incluant 0, la supériorité n'est pas démontrée. Les résultats à 26 semaines montraient également la non-infériorité de DUROLANE avec une absence de supériorité.

Au cours de l'étude, la consommation médicamenteuse en traitement de recours était comprise entre 10,6 et 16,1% selon les visites et le groupe de traitement et n'était pas statistiquement différente entre les 2 groupes.

L'incidence des effets indésirables était respectivement de 47,4% (83/175) et 42,5% (74/174) dans les groupes DUROLANE et SUPARTZ. Les effets indésirables les plus documentés dans les deux groupes étaient les troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif. L'incidence des effets indésirables imputables aux produits était respectivement de 13,1% (23/175) et 9,8% (17/174) dans les groupes DUROLANE et SUPARTZ, dont aucun n'était considéré comme sévère. Aucune analyse statistique n'a été réalisée sur la tolérance.

Le comparateur choisi, SUPARTZ, autre dénomination commerciale de ARTZ, avait obtenu un avis favorable de la Commission le 28 novembre 2001 dans le traitement symptomatique de la gonarthrose et a été inscrit à la LPPR jusqu'au 21 juillet 2005.

Selon l'avis de la Commission du 28 novembre 2001³⁹, les données de SUPARTZ reposaient sur cinq études prospectives, randomisées, en aveugle contre placebo portant sur 1197 patients suivis pendant 3 à 6 mois :

- Deux études (240 et 209 patients) ont montré une amélioration statistiquement significative sur le score de WOMAC (douleur et raideur) et l'indice de Lequesne, chez les patients traités par 5 injections de SUPARTZ par rapport aux patients du groupe placebo. Le suivi des patients était de trois et quatre mois pour ces deux études,
- Les trois autres études (254, 254, et 240 patients) n'ont pas montré de différence significative par rapport au placebo.

L'analyse des résultats de ces études n'a pas montré de différence significative en ce qui concerne la consommation de paracétamol selon les groupes.

Les résultats décrits vont dans le sens d'une non-infériorité de DUROLANE par rapport à SUPARTZ sur le critère douleur. Toutefois,

- le critère principal n'a été évalué qu'à 18 semaines, des résultats à 6 mois étant rapportés dans les critères secondaires,
- DUROLANE est comparé à SUPARTZ dont la démonstration de l'efficacité reste à confirmer,
- la validité interne de l'étude n'est pas garantie du fait de l'absence d'un bras contrôle avec placebo.

➤ Etude Arden 2014 comparant DUROLANE au placebo

L'étude Arden 2014³⁸ est une étude multicentrique contrôlée, randomisée dont l'objectif était d'évaluer à 6 semaines l'efficacité d'une mono-injection de DUROLANE versus placebo dans le traitement de la gonarthrose (cf. résumé tabulé en annexe 3). Le critère de jugement principal était le taux de répondeurs (pourcentage de patients ayant une diminution d'au moins 40% et d'au moins 5 points sur le score douleur du WOMAC 0-20) entre l'inclusion et la semaine 6.

Cent huit patients et 110 patients ont été respectivement inclus dans les groupes DUROLANE et placebo. Les taux de sorties d'essai étaient respectivement de 4,6% et 0% dans les groupes DUROLANE et placebo. Les 2 groupes comparés étaient statistiquement différents en termes d'âge à l'inclusion ($p=0,04$). Un épanchement était présent à l'inclusion chez 36,1% des patients recevant DUROLANE et chez 40% des patients recevant le placebo.

Sur la population ITT, les taux de répondeurs à la semaine 6 étaient respectivement de 30,6% (33/108) et 26,4% (29/110) dans les groupes DUROLANE et placebo ($p = 0,49$). La supériorité de DUROLANE versus placebo n'est pas statistiquement montrée à 6 semaines. La consommation de traitement de secours (paracétamol) n'était pas différente entre les 2 groupes : 34,2 comprimés dans le groupe DUROLANE et 26,1 comprimés dans le groupe placebo ($p=0.3057$).

Les données de tolérance ne rapportent pas d'évènements indésirables graves. Une différence statistiquement significative est observée sur l'incidence des évènements indésirables imputables aux traitements, soit respectivement 15,7% dans le groupe DUROLANE et 5,5% dans le groupe placebo ($p=0,015$).

Une analyse post hoc conduite chez les patients sans épanchement, sur la population ITT a montré une différence statistiquement significative sur le taux de répondeurs à 6 semaines en faveur de DUROLANE (40,6% dans le groupe DUROLANE et 19,7% dans le groupe placebo, $p = 0,0084$).

³⁹ Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations du 28 novembre 2001 sur ARTHRUM, SUPARTZ et SUPLAZYN

Les résultats décrits ne mettent pas en évidence de différence d'efficacité entre DUROLANE et le placebo. Toutefois, la durée de suivi limitée à 6 semaines ainsi que le pourcentage non négligeable de patients ayant un épanchement à l'inclusion limitent la portée des conclusions de cette étude. Les résultats de l'analyse post hoc montrant une différence en faveur de DUROLANE à 6 semaines chez le sous-groupe de patients sans épanchement ne peuvent être retenus qu'à titre exploratoire.

L'analyse des études spécifiques à DUROLANE soit une étude comparative randomisée *versus* corticoïdes en intra-articulaire, une étude de non-infériorité *versus* SUPARTZ et une étude de supériorité *versus* placebo ne permet pas à la Commission de confirmer son intérêt thérapeutique.

04.1.1.2.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les rapports de matériovigilance couvrant la période des 5 dernières années rapportent 24 événements indésirables considérés comme liés à DUROLANE. La majorité de ces cas étaient des douleurs ou des gonflements au site d'injection.

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 de DUROLANE.

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.

DUROLANE fait partie des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire. Néanmoins, les données cliniques disponibles ne permettent pas de définir la place de DUROLANE 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 DUROLANE,
- 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 les données disponibles ne permettent pas de confirmer l'intérêt de DUROLANE 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 pilote⁴⁰ 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.

⁴⁰ Roux CH, Sarau 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

Selon les données de l'enquête française Santé et Protection Sociale 2006⁴¹, 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 enquête⁴² 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
	Nb total	% gonarthrose	Nb gonarthrose	Nb total	% gonarthrose	Nb gonarthrose	Nb gonarthrose
Nombre total	% gonarthrose	Nombre gonarthrose	Nombre total	% gonarthrose	Nombre gonarthrose	Nombre gonarthrose	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
TOTAL	15 082 604		836 834	17 440 355		1 447 365	2 284 199

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

04.2.3. IMPACT

DUROLANE 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 que DUROLANE 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 de DUROLANE sur la chirurgie prothétique.

⁴¹ Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES), Enquête Santé Protection Sociale 2006. <http://www.irdes.fr/EspacePresse/CommuniqueDePresse/ComPresseAutre/DossierPresseESPS2006.pdf> [consulté le 23 août 2011]

⁴² Guillemin F et al. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1314-22

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 de DUROLANE 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 DUROLANE,
- 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 de DUROLANE,

la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime, après les débats en séance, que les données disponibles ne permettent pas de justifier la prise en charge de DUROLANE par la collectivité.

En conclusion, la Commission estime que le Service Rendu de DUROLANE 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 1

Résumé tabulé de l'étude de non infériorité DUROLANE vs METHYLPREDNISOLONE

Référence	Leighton R, Akermark C, Therrien R et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. <i>Osteoarthritis cartilage</i> 2014;22:17-25. Rapport d'étude protocole n°35GA0608, Q-Med AB 2008
Type de l'étude	Multicentrique, randomisée en deux groupes parallèles, double aveugle (ni le patient ni l'évaluateur n'avaient connaissance du traitement administré).
Date et durée de l'étude	Mars 2007 à octobre 2008.
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité, en termes d'efficacité symptomatique dans la gonarthrose, d'une injection intra-articulaire de DUROLANE par rapport à la méthyl-prednisolone à 12 semaines.
METHODE	
Critères d'inclusion	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hommes ou femmes âgés de 35 à 80 ans. - présentant une gonarthrose, <ul style="list-style-type: none"> - confirmée radiologiquement, - selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR), - unilatérale, - symptomatique (sous-score WOMAC A « Importance de la douleur » (mesuré avec l'échelle de Lickert) compris entre 7 et 17, - IMC inférieur à 40. <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gonarthrose bilatérale (score WOMAC du genou controlatéral supérieur à 3), - Arthrose dans une autre localisation, - Épanchement du genou, - Score radiologique de Kellgren and Lawrence à IV à l'inclusion, - Prise d'antalgiques dans les 24 h précédant la visite d'inclusion, - Traitement du genou évalué par un acide hyaluronique dans les 9 mois précédents, - Injection de corticoïdes dans le genou étudié dans les trois mois précédents, - Chirurgie du genou dans les 12 mois précédents.
Cadre et lieu de l'étude	multicentrique (24 centres : Canada, Suède, Grande-Bretagne)
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - DUROLANE : 1 injection intra-articulaire (3 ml). - METHYL-PREDNISOLONE : 1 injection intra-articulaire (1 ml). <p>Tous les patients ont reçu une injection intra-articulaire de 2 ml de lidocaïne à 1% avant l'injection des produits de l'étude. Le paracétamol est autorisé en traitement de secours.</p>
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de répondeurs à la semaine 12 sur le sous-score de douleur de l'index WOMAC (coté de 0 à 20) : amélioration d'au moins 40% et d'au moins 5 points par rapport à l'inclusion.</p> <p>L'index WOMAC douleur est composé de 5 items cotés selon l'intensité des symptômes (échelle de Likert à 5 niveaux où 0 = aucune douleur, 1 = douleur minime, 2 = modérée, 3 = sévère, 4 = très sévère).</p>
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Composante raideur de l'indice WOMAC aux semaines 6, 12, 18 et 26 ▪ Composante douleur de l'indice WOMAC aux semaines 6, 12, 18 et 26 ▪ Composante fonction de l'indice WOMAC aux semaines 6, 12, 18 et 26 ▪ Jugement global de la maladie par le patient aux semaines 6, 12, 18 et 26 ▪ Niveaux d'activité physique aux semaines 6, 12, 18 et 26 ▪ Tolérance : effets indésirables et effets secondaires / effets indésirables sévères
Taille de l'échantillon	<p>Etude de non infériorité :</p> <p>proportion de répondeurs dans chaque groupe : 45%</p> <p>risque alpha pour un test unilatéral 0,025 (ou bilatéral à 0,05)</p> <p>Ecart-type estimé à 3,6 ;</p> <p>Limite de non-infériorité : 15% ;</p> <p>Puissance de 80% ;</p> <p>= soit 432 patients à inclure pour avoir 360 patients évaluables (180 dans chaque groupe)</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation de type 1 : 1, équilibrée par centre.</p> <p>Attribution des traitements dans l'ordre chronologique des numéros indiqués sur les unités de traitement.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Sur population FAP Full Analysis Population (population de patients inclus correctement et qui ont une évaluation à l'inclusion et après traitement).</p> <p>Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité était testée.</p> <p>Sur population tolérance, comprenant les patients qui ont reçu le traitement de l'étude.</p>

	Population évaluable (EP) : patients de la population FAP qui n'ont pas de déviation au protocole et qui ont une évaluation à la semaine 12 et à la semaine 26. Modèle d'imputation multiple pour gérer les données manquantes.																										
RESULTATS																											
Nombre de sujets analysés	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>DUROLANE</th> <th>Méthyl-prednisolone</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>tolérance</td> <td>221</td> <td>221</td> <td>442</td> </tr> <tr> <td>FAP</td> <td>218</td> <td>215</td> <td>433</td> </tr> <tr> <td>EP12</td> <td>185</td> <td>201</td> <td>386</td> </tr> <tr> <td>EP26</td> <td>171</td> <td>173</td> <td>344</td> </tr> <tr> <td><i>sorties d'essai</i></td> <td>23</td> <td>21</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Population	DUROLANE	Méthyl-prednisolone	Total	tolérance	221	221	442	FAP	218	215	433	EP12	185	201	386	EP26	171	173	344	<i>sorties d'essai</i>	23	21	
	Population	DUROLANE	Méthyl-prednisolone	Total																							
	tolérance	221	221	442																							
	FAP	218	215	433																							
	EP12	185	201	386																							
EP26	171	173	344																								
<i>sorties d'essai</i>	23	21																									
Durée du suivi	26 semaines en double aveugle																										
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table border="1"> <thead> <tr> <th>caractéristiques</th> <th>DUROLANE (n=221)</th> <th>Méthyl-prednisolone (n=221)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>âge (années)</td> <td>61,9 +/- 9,6</td> <td>61,5 +/- 9,9</td> </tr> <tr> <td>sexe masculin</td> <td>49,1%</td> <td>52,6%</td> </tr> <tr> <td>IMC (kg/m²)</td> <td>28,2 +/- 4,2</td> <td>28,3 +/- 4,1</td> </tr> <tr> <td>ancienneté maladie (ans)</td> <td>4,7 +/- 5,4</td> <td>4,9 +/- 6,3</td> </tr> <tr> <td>antalgiques ou AINS à l'inclusion</td> <td>63,8%</td> <td>55,3%</td> </tr> <tr> <td>WOMAC douleur à l'inclusion</td> <td>10,1 +/- 2,2</td> <td>10,0 +/- 2,3</td> </tr> </tbody> </table>			caractéristiques	DUROLANE (n=221)	Méthyl-prednisolone (n=221)	âge (années)	61,9 +/- 9,6	61,5 +/- 9,9	sexe masculin	49,1%	52,6%	IMC (kg/m ²)	28,2 +/- 4,2	28,3 +/- 4,1	ancienneté maladie (ans)	4,7 +/- 5,4	4,9 +/- 6,3	antalgiques ou AINS à l'inclusion	63,8%	55,3%	WOMAC douleur à l'inclusion	10,1 +/- 2,2	10,0 +/- 2,3			
	caractéristiques	DUROLANE (n=221)	Méthyl-prednisolone (n=221)																								
	âge (années)	61,9 +/- 9,6	61,5 +/- 9,9																								
	sexe masculin	49,1%	52,6%																								
	IMC (kg/m ²)	28,2 +/- 4,2	28,3 +/- 4,1																								
	ancienneté maladie (ans)	4,7 +/- 5,4	4,9 +/- 6,3																								
	antalgiques ou AINS à l'inclusion	63,8%	55,3%																								
WOMAC douleur à l'inclusion	10,1 +/- 2,2	10,0 +/- 2,3																									
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Différence inter-groupe des pourcentages de répondeurs sur le sous-score WOMAC douleur à la semaine 12 : analyse principale en population FAP :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DUROLANE n=218</th> <th>Méthyl-prednisolone n=215</th> <th>différence [95% IC] DUROLANE - Méthyl-prednisolone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pourcentage moyen de répondeurs</td> <td>44,6%</td> <td>46,2%</td> <td>-1,6 [-11,2 ; 7,9]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Limite de non-infériorité fixée : - 15% La limite inférieure de l'intervalle de confiance (-11,2) est supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (-15) : l'hypothèse de non-infériorité est vérifiée.</p> <p>Changement du score WOMAC douleur (0-20) à la semaine 12 :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DUROLANE n=218</th> <th>Méthyl-prednisolone n=215</th> <th>différence [95% IC] DUROLANE - Méthyl-prednisolone</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>inclusion</td> <td>10,1 +/- 0,15</td> <td>10,0 +/- 0,16</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>semaine 12</td> <td>-4,2 +/- 0,26</td> <td>- 4,1 +/- 0,27</td> <td>- 0,07</td> <td>0,857</td> </tr> </tbody> </table> <p>La différence inter-groupe n'est pas statistiquement significative (p=0,587 à la semaine 12) : la supériorité de DUROLANE sur Méthyl-prednisolone n'est pas démontrée.</p>				DUROLANE n=218	Méthyl-prednisolone n=215	différence [95% IC] DUROLANE - Méthyl-prednisolone	pourcentage moyen de répondeurs	44,6%	46,2%	-1,6 [-11,2 ; 7,9]		DUROLANE n=218	Méthyl-prednisolone n=215	différence [95% IC] DUROLANE - Méthyl-prednisolone	p	inclusion	10,1 +/- 0,15	10,0 +/- 0,16	-		semaine 12	-4,2 +/- 0,26	- 4,1 +/- 0,27	- 0,07	0,857	
		DUROLANE n=218	Méthyl-prednisolone n=215	différence [95% IC] DUROLANE - Méthyl-prednisolone																							
	pourcentage moyen de répondeurs	44,6%	46,2%	-1,6 [-11,2 ; 7,9]																							
		DUROLANE n=218	Méthyl-prednisolone n=215	différence [95% IC] DUROLANE - Méthyl-prednisolone	p																						
inclusion	10,1 +/- 0,15	10,0 +/- 0,16	-																								
semaine 12	-4,2 +/- 0,26	- 4,1 +/- 0,27	- 0,07	0,857																							
Résultats d'efficacité inhérents aux critères secondaires	Aucune différence statistiquement significative n'est apparue entre les 2 groupes de traitement sur les paramètres WOMAC fonction et raideur, sur le jugement global de la maladie par le patient et sur le niveau d'activité physique aux semaines 6, 12, 18 et 26.																										

Tolérance	<p>Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté.</p> <p>48/221 des patients (64 effets indésirables) du groupe DUROLANE et 15/221 (6,8%) des patients (15 effets indésirables) du groupe méthyl-prednisolone ont rapporté au moins un effet indésirable lié au traitement.</p> <p>Le groupe DUROLANE rapporte 32 cas d'arthralgies (32/221) alors que 7 cas sont rapportés (7/221) dans le groupe Méthylprednisolone. La durée des arthralgies était en moyenne de 8 jours dans le groupe DUROLANE et de 14 jours dans le groupe Méthylprednisolone.</p>
------------------	--

ANNEXE 2

Résumé tabulé de l'étude de non infériorité DUROLANE vs ARTZ

REFERENCE	Zhang H et al. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, 26 week non-inferiority trial comparing DUROLANE to ARTZ. <i>Arthritis res Ther</i> 2015, 17:51 (10 march 2015) Rapport d'étude n°TG1018DLN, version du 18/10/12 fournie. A Multi-center, Randomized, Double Blind, Parallel-Controlled Clinical Trial with a Non-Inferiority Comparison to Evaluate the Efficacy and Safety of Intra-articular Injection of DUROLANE vs ARTZ in the Treatment of Knee Osteoarthritis.
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée en double aveugle (le patient et l'évaluateur n'ayant pas connaissance du traitement administré) en groupes parallèles. Etude de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Du 10 janvier 2011 au 2 février 2012 (14 mois)
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité de DUROLANE par rapport à ARTZ sur 18 semaines dans le traitement de la gonarthrose
METHODE	
Critères d'inclusion / non inclusion	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Age entre 40 et 80 ans. - Diagnostic documenté de gonarthrose légère à modérée du genou étudié répondant aux critères de l'ACR (douleur du genou plus ostéophytes sur les radiographies et au moins un des critères suivants: âge > 50 ans, rigidité du matin < 30 minutes, crépitements au mouvement). - Preuve radiographique de gonarthrose dans le genou étudié (score radiographique de Kellgren Lawrence de 2 ou 3), obtenue par vue postéro-antérieure d'une radiographie debout en charge semi-fléchie du genou évaluée par un film lecteur de clichés rayons X. - Score de douleur WOMAC compris entre 7 et 17 (avec WOMAC Likert 3.1 A) pour le genou étudié. - Douleur dans le genou étudié répondant à un score de 2 ou 3 (modérée ou sévère) suivant un score WOMAC Likert 3.1 A1. - Capacité de marche sur 50 mètres sans aide externe. - Indice de masse corporelle $\leq 35 \text{ kg/m}^2$. <p><u>Critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Epanchement cliniquement apparent du genou étudié déterminé soit par un signe de gonflement au niveau du genou ou un flottement de la rotule (robinet rotulien). - Score de douleur WOMAC Likert 3.1 A dans le genou controlateral >3. - Score radiographique de Kellgren-Lawrence de 0, 1 ou 4 dans le genou étudié. - Injection systémique ou intra-articulaire de corticoïdes dans une articulation dans les 6 mois précédant l'inclusion. - Traitement avec du sulfate de glucosamine-chondroïtine dans les 3 derniers mois ou dosage non stable sur les 3 derniers mois. - Maladie de peau active ou infection dans la zone du site d'injection. - Pathologie auto-immune.
Cadre et lieu de l'étude	Chine – 7 centres investigateurs (Hôpital du Peuple de l'Université de Pékin, Troisième Hôpital de l'Université de Pékin, Hôpital du Peuple de Shanghai Sixth, Hôpital de Shanghai Ninth affilié à l'Université de médecine JiaoTong de Shanghai, Hôpital de l'Université de Médecine de Zhejiang, Hôpital général militaire de Pékin, Hôpital de l'Amitié de Pékin).
Produits étudiés	<p>DUROLANE, Hyaluronate de sodium (20 mg/mL)</p> <p>Une injection unique de 3 ml à semaine 0, suivie de 4 injections simulées (placement profond de l'aiguille en sous-cutané avec seringue vide).</p> <p>Comparateur : ARTZ, Hyaluronate de sodium (10 mg/mL) – Poids moléculaire : 62 000 – 170 000 Daltons</p> <p>1 injection de 2,5 ml par semaine sur 5 semaines consécutives.</p> <p><u>Traitement concomitant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement autorisé : Paracétamol, 1 à 2 comprimés de 500 mg toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 8 comprimés/jour. - Si d'autres traitements concomitants sont nécessaires, ils doivent être notifiés.
Critère de jugement principal	Evolution du score de la douleur WOMAC A entre l'inclusion et les visites aux semaines 6, 10, 14 et 18 Score WOMAC « A » coté sur l'échelle de Lickert en 5 items, de 0 à 20.

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolution du score de la douleur WOMAC (A) entre l'inclusion et les visites aux semaines 6, 10, 14, 18 et 26 - Evolution du score de fonction physique WOMAC (C) entre l'inclusion et la visite à 18 et 26 semaines <p><i>Score WOMAC « physical function » en 17 items, coté de 0 à 68.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolution du score d'évaluation globale (échelle de 0 à 10) entre l'inclusion et la visite à 18 et 26 semaines - Evolution du score de rigidité WOMAC (B) entre l'inclusion et la visite à 18 et 26 semaines <p><i>Score WOMAC « stiffness » en 2 items, coté de 0 à 8.</i></p> <p><u>Variables exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de répondeurs suivant le critère OMERACT-OARSI aux semaines 6, 10, 14, 18, et 26 <p><i>Répondeur selon OMERACT-OARSI : Diminution de la douleur d'au moins 50% et d'au moins 4 points ou amélioration de la fonction physique d'au moins 50% et d'au moins 14 points ou Remplissant au moins 2 des 3 points suivants : (a) Diminution de la douleur d'au moins 20% et d'au moins deux points ; (b) Amélioration de la fonction physique d'au moins 20% et d'au moins 7 points; (c) Amélioration de l'évaluation globale du patient d'au moins 20% et d'au moins 1 point.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de répondeurs suivant le Score WOMAC Douleur aux semaines 6, 10, 14, 18, et 26 <p><i>Répondeur selon WOMAC Douleur : patient avec au moins une réduction d'au moins 40% et d'au moins 5 points comparé au score du départ.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de répondeurs suivant le Score WOMAC Douleur à la Marche (WOMAC A1) aux semaines 6, 10, 14, 18, et 26 <p><i>Répondeur selon WOMAC A1 Douleur à la Marche : patient s'étant amélioré d'au moins d'un échelon par rapport au score du départ.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Consommation médicamenteuse (en grammes) calculé par patient au début et entre chaque visite de suivi. <p><u>Tolérance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evènements indésirables. 																																																												
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Formulation en non infériorité sur le critère principal</p> <p><u>Hypothèses retenues pour le calcul du nombre de sujets :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque alpha de 0,05 (test bilatéral) - Puissance de 90% - Différence cliniquement significative : $\Delta = 1,6$ unités (échelle de 0 à 20) correspondant à 8 mm sur une échelle VAS de 0 à 100 - Limite de non-infériorité : + 1,6 <p>→ Effectif théorique de 132 sujets en per protocole par groupe (264 patients)</p> <p>En estimant les perdus de vue à 25%, il a été décidé d'inclure 350 patients.</p>																																																												
<p>Méthode de randomisation</p>	<p>Liste de randomisation générée informatiquement sur ordinateur</p> <p>Randomisation par bloc de 4. Un total de 90 blocs était mis en place, générant 360 numéros d'attribution ; soit 180 par groupe.</p>																																																												
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyse du critère de jugement principal d'efficacité sur la population en per protocole en utilisant un modèle mixte de mesures Répétées (MMMR).</p> <p>Analyse des critères de jugement secondaires sur la population en per protocole.</p> <p>Absence d'analyse statistique sur la tolérance.</p>																																																												
<p>RESULTATS</p>																																																													
<p>Nombre de sujets analysés</p>	<table border="1" data-bbox="347 1464 1516 1935"> <thead> <tr> <th>POPULATION</th> <th>DUROLANE</th> <th>ARTZ</th> <th>TOTAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population randomisée</td> <td>175</td> <td>174</td> <td>349</td> </tr> <tr> <td>Population FAS</td> <td>168</td> <td>163</td> <td>331</td> </tr> <tr> <td>Patients exclus :</td> <td>7</td> <td>11</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>- score WOMAC du genou controlatéral > 3</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>- aucune évaluation de l'efficacité</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>- 5 injections non réalisées</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>- Changement thérapeutique</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>- Score de douleur du genou étudié de 2 - 3</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Population per protocole</td> <td>161</td> <td>158</td> <td>319</td> </tr> <tr> <td>Patients exclus :</td> <td>7</td> <td>5</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>- évaluation manquante de l'efficacité < 18 sem.</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>- injection supplémentaire d'acide hyaluronique</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>- agent topique (capsaïcine)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>- glucocorticoïdes</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Population randomisée : ensemble des patients randomisés.</p> <p>- Population FAS « Full analysis set »: population randomisée, traitée (5 injections), avec au moins une évaluation de l'efficacité et respectant les critères d'inclusion / exclusion.</p>	POPULATION	DUROLANE	ARTZ	TOTAL	Population randomisée	175	174	349	Population FAS	168	163	331	Patients exclus :	7	11	18	- score WOMAC du genou controlatéral > 3	4	7	11	- aucune évaluation de l'efficacité	3	5	8	- 5 injections non réalisées	2	4	6	- Changement thérapeutique	0	2	2	- Score de douleur du genou étudié de 2 - 3	1	0	1	Population per protocole	161	158	319	Patients exclus :	7	5	12	- évaluation manquante de l'efficacité < 18 sem.	6	4	10	- injection supplémentaire d'acide hyaluronique	1	1	2	- agent topique (capsaïcine)	0	1	1	- glucocorticoïdes	1	0	1
POPULATION	DUROLANE	ARTZ	TOTAL																																																										
Population randomisée	175	174	349																																																										
Population FAS	168	163	331																																																										
Patients exclus :	7	11	18																																																										
- score WOMAC du genou controlatéral > 3	4	7	11																																																										
- aucune évaluation de l'efficacité	3	5	8																																																										
- 5 injections non réalisées	2	4	6																																																										
- Changement thérapeutique	0	2	2																																																										
- Score de douleur du genou étudié de 2 - 3	1	0	1																																																										
Population per protocole	161	158	319																																																										
Patients exclus :	7	5	12																																																										
- évaluation manquante de l'efficacité < 18 sem.	6	4	10																																																										
- injection supplémentaire d'acide hyaluronique	1	1	2																																																										
- agent topique (capsaïcine)	0	1	1																																																										
- glucocorticoïdes	1	0	1																																																										

	<p>- Population per protocole : population FAS moins les patients pour lesquels :</p> <ul style="list-style-type: none"> - il manque une évaluation de leur efficacité avant la semaine 18, - une déviation au protocole a été constatée (injection d'un acide hyaluronique dans le genou évalué au cours de l'étude, traitement du genou évalué avec des agents topiques ou corticostéroïdes au cours de l'étude). <p>Dix-sept (4,9%) des 349 patients randomisés sont sortis prématurément d'étude. Les raisons de l'interruption étaient les suivantes: non-respect du protocole (5), patient refusant de participer (5), évènement indésirable (3), autres (3), et perdu de vue (1).</p> <p>Parmi ces 349 patients, à 18 semaines, 319 (91,4%) patients étaient inclus dans l'analyse per protocole ; soit 161 patients (92%) dans le groupe DUROLANE et 158 patients (90,1%) dans le groupe ARTZ.</p> <p>Au total, 30 patients (8,6%) n'ont pas été inclus dans l'analyse en per protocole (14 patients (8%) dans le groupe DUROLANE et 16 patients (9,2%) dans le groupe ARTZ). Parmi les 30 patients exclus, il y a eu 42 déviations au protocole.</p>																		
Durée du suivi	26 semaines. Suivi moyen non renseigné.																		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p><u>Caractéristiques de la population per protocole :</u></p> <table border="1" data-bbox="363 723 1506 949"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques</th> <th>DUROLANE (n=161)</th> <th>ARTZ (n=158)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (ans) – moyenne (déviati on standard = DS)</td> <td>60,2 (8,06)</td> <td>60,4 (7,75)</td> </tr> <tr> <td>Sexe masculin</td> <td>73,9%</td> <td>80,4%</td> </tr> <tr> <td>Ancienneté de la gonarthrose (mois) – moyenne (DS)</td> <td>47,2 (63,15)</td> <td>47,7 (57,59)</td> </tr> <tr> <td>IMC (kg/m²) – moyenne (DS)</td> <td>25,13 (3,212)</td> <td>25,25 (3,163)</td> </tr> <tr> <td>WOMAC A (0-20) – moyenne (DS) à JO</td> <td>9,4 (1,98)</td> <td>9,5 (1,80)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pas de différence entre les groupes sur les critères considérés (significativité non renseignée).</p> <p>Pourcentage de patients utilisant des médicaments concomitants non différent entre les groupes. Les médicaments les plus fréquemment documentés étaient des médicaments pour le système cardiovasculaire (33,8%), à base de plantes et issus de la médecine traditionnelle (20,3%), traitement des voies digestives et des troubles du métabolisme (14.3%) et les traitements systémiques anti-infectieux (10,3%).</p>	Caractéristiques	DUROLANE (n=161)	ARTZ (n=158)	Age (ans) – moyenne (déviati on standard = DS)	60,2 (8,06)	60,4 (7,75)	Sexe masculin	73,9%	80,4%	Ancienneté de la gonarthrose (mois) – moyenne (DS)	47,2 (63,15)	47,7 (57,59)	IMC (kg/m ²) – moyenne (DS)	25,13 (3,212)	25,25 (3,163)	WOMAC A (0-20) – moyenne (DS) à JO	9,4 (1,98)	9,5 (1,80)
Caractéristiques	DUROLANE (n=161)	ARTZ (n=158)																	
Age (ans) – moyenne (déviati on standard = DS)	60,2 (8,06)	60,4 (7,75)																	
Sexe masculin	73,9%	80,4%																	
Ancienneté de la gonarthrose (mois) – moyenne (DS)	47,2 (63,15)	47,7 (57,59)																	
IMC (kg/m ²) – moyenne (DS)	25,13 (3,212)	25,25 (3,163)																	
WOMAC A (0-20) – moyenne (DS) à JO	9,4 (1,98)	9,5 (1,80)																	
EFFICACITE Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p><u>Evolution du score de la douleur WOMAC entre l'inclusion et les visites aux semaines 6, 10, 14 et 18 (population per protocole) :</u></p> <table border="1" data-bbox="368 1249 1506 1447"> <thead> <tr> <th>WOMAC (0-20)</th> <th>DUROLANE (n=161)</th> <th>ARTZ (n=158)</th> <th>DIFFERENCE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Moyenne (DS) à 18 sem</td> <td>3 (2,88)</td> <td>3,3 (2,75)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Différences moyennes ajustées [IC 95%]</td> <td>-5,97 [-6,32 ; -5,61]</td> <td>-5,87 [-6,23 ; -5,52]</td> <td>-0,09 [-0,58 ; 0,39]</td> </tr> <tr> <td>p</td> <td><0,001</td> <td><0,001</td> <td>0,7034</td> </tr> </tbody> </table> <p>→ La borne supérieure de l'intervalle de confiance concernant la différence du score moyen du WOMAC entre DUROLANE et ARTZ est de 0,39, ce qui est inférieur à la borne de non-infériorité fixée par le protocole à + 1,6 unités.</p> <p>Il n'y avait pas d'effet centre (test d'interaction non significatif, p=0,1935).</p> <p>Les résultats obtenus sur les populations FAS et randomisée étaient également non inférieurs.</p>	WOMAC (0-20)	DUROLANE (n=161)	ARTZ (n=158)	DIFFERENCE	Moyenne (DS) à 18 sem	3 (2,88)	3,3 (2,75)	-	Différences moyennes ajustées [IC 95%]	-5,97 [-6,32 ; -5,61]	-5,87 [-6,23 ; -5,52]	-0,09 [-0,58 ; 0,39]	p	<0,001	<0,001	0,7034		
WOMAC (0-20)	DUROLANE (n=161)	ARTZ (n=158)	DIFFERENCE																
Moyenne (DS) à 18 sem	3 (2,88)	3,3 (2,75)	-																
Différences moyennes ajustées [IC 95%]	-5,97 [-6,32 ; -5,61]	-5,87 [-6,23 ; -5,52]	-0,09 [-0,58 ; 0,39]																
p	<0,001	<0,001	0,7034																
EFFICACITE Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<p>Non infériorité, avec absence de supériorité pour les autres critères évalués (population per protocole) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evolution du score de la douleur WOMAC entre l'inclusion et la visite à 26 semaines : -0,10 [-0,56 ; 0,37], p=NS • Evolution du score de fonction physique WOMAC entre l'inclusion et la visite à 18 semaines : -0,65 [-1,81 ; 0,51], p=NS • Evolution du score de fonction physique WOMAC entre l'inclusion et la visite à 26 semaines : -0,58 [-1,69 ; 0,53], p=NS • Evolution du score d'évaluation global entre l'inclusion et la visite à 18 semaines : 0,15 [-0,15 ; 0,45], p=NS • Evolution du score d'évaluation global entre l'inclusion et la visite à 26 semaines : 0,14 [-0,16 ; 0,43], p=NS • Evolution du score de rigidité WOMAC entre l'inclusion et la visite à 18 semaines : -0,14 [-0,33 ; 0,05], p=NS • Evolution du score de rigidité WOMAC entre l'inclusion et la visite à 26 semaines : -0,15 [-0,33 ; 0,03], p=NS <p>Les résultats obtenus sur les populations FAS et randomisée étaient également non inférieurs.</p> <p>Consommation médicamenteuse (en grammes) calculée par patient au début et entre chaque visite de suivi :</p> <p>Traitement de recours entre s4 et s6 : 12,7% pour ARTZ et 16,1% pour DUROLANE</p> <p>Traitement de recours entre s18 et s26 : 13,3% pour ARTZ et 10,6% pour DUROLANE</p>																		

Pas de différence sur la consommation médicamenteuse entre les groupes			
TOLERANCE Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires		DUROLANE (n=175) nb patients (%)	ARTZ (n=174) Nb patients (%)
	Incidence = au moins 1 effet indésirable	83 (47,4)	74 (42,5)
	Effet indésirable lié au traitement	23 (13,1)	17 (9,8)
	Effet indésirable sévère	8 (4,6)	6 (3,4)
	Effet indésirable nécessitant un ajustement du traitement	0	1 (0,6) - douleur
	Effet indésirable nécessitant un arrêt du traitement	0	1 (0,6) - pyélonéphrite
	Décès	0	0
	Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif - dont Arthralgie	44 (25,1) 26 (14,9)	39 (22,4) 29 (16,1)
	Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	21 (12)	15 (8,6)
	Troubles gastro-intestinaux	14 (8)	19 (10,9)
	Troubles du système nerveux	9 (5,1)	10 (5,7)

Aucun effet indésirable sévère n'était imputable aux produits, selon les investigateurs.

ANNEXE 3

Résumé tabulé de l'étude DUROLANE vs PLACEBO

Référence	Arden NK et al. A randomized saline-controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. <i>Curr Med Res Opin</i> 2014; 30:279-86.
Type de l'étude	Etude multicentrique contrôlée, randomisée, en double aveugle (patient et évaluateur n'ayant pas connaissance du traitement administré). Etude de supériorité.
Date et durée de l'étude	Entre avril 2003 et avril 2004.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité à 6 semaines de l'acide hyaluronique DUROLANE en mono-injection versus placebo dans le traitement de la gonarthrose.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient de plus de 50 ans - Gonarthrose répondant aux critères ACR - Preuve radiographique de gonarthrose dans le genou étudié - Stade radiographique de Kellgren and Lawrence II ou III - Score de douleur WOMAC compris entre 7 et 17 (avec WOMAC A Likert 3.1) pour le genou étudié lors de la visite d'inclusion (score de 0 à 20). <p><u>Critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Injection intra-articulaire de corticostéroïde dans le genou étudié dans les 3 mois - Injection intra-articulaire d'AH dans le genou étudié dans les 9 mois - Corticostéroïde par voie systémique dans les 3 mois - Arthroscopie ou autre chirurgie du genou dans les 12 mois - Douleur musculo-squelettique autre que celle du genou évalué
Cadre et lieu de l'étude	13 centres : Suède, Allemagne et Royaume Uni.
Produits étudiés	<p><u>Dispositif testé :</u> Acide hyaluronique DUROLANE, mono-injection d'acide hyaluronique d'origine non animale (NASHA). Une injection unique de 3 ml</p> <p><u>Comparateur :</u> placebo Solution saline tamponnée (3mL).</p> <p>En cas de douleur les patients pouvaient prendre du paracétamol sans dépasser 4g par jour, excepté 48 heures avant les 48 heures précédant chaque visite. Avant chaque évaluation, le paracétamol devait être arrêté. Les AINS et les traitements topiques étaient interdits.</p>
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de répondeurs à la semaine 6 sur le sous-score de douleur de l'index WOMAC (coté de 0 à 20) : amélioration d'au moins 40% et d'au moins 5 points par rapport à l'inclusion.</p> <p>L'index WOMAC douleur est composé de 5 items cotés selon l'intensité des symptômes (échelle de Likert à 5 niveaux où 0 = aucune douleur, 1 = douleur minime, 2 = modérée, 3 = sévère, 4 = très sévère).</p>
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Composantes du score WOMAC raideur et fonction - Jugement global du patient (échelle de 0 à 5) - Consommation de traitement de secours - Effets indésirables
Taille de l'échantillon	<p><u>Hypothèses retenues pour le calcul du nombre de sujets nécessaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de répondeurs de 45% dans le groupe DUROLANE et de 25% dans le groupe placebo, soit une différence de 20% - Puissance de 80%, - Intervalle de confiance bilatéral à 95% - risque alpha 5%, <p>Nombre de sujets nécessaires : n=172 patients soit 86 par groupe Nombre de sujets nécessaires portés à 218 patients au total pour compenser les perdus de vue</p>
Méthode de randomisation	Allocation centralisée par génération de séquences informatisée avec un ratio d'allocation 1 : 1
Méthode d'analyse des résultats	en supériorité - Analyse principale en ITT comparant les traitements à l'aide du test de Chi-2 Analyse post-hoc sur le critère principal sur des sous-groupes de patients en fonction de l'âge, index de

	masse corporelle, ancienneté de la gonarthrose, score WOMAC douleur à l'inclusion. Données manquantes gérées par méthode LOCF.			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	218 patients randomisés			
		DUROLANE	PLACEBO	
	patients randomisés - ITT	108	110	
	Population tolérance	108	110	
	Population PP	83	91	
	Population ITT sans épanchement	69	66	
	Sortis d'étude	5	0	
- Retrait du consentement	2	0		
- Effets indésirables non liés	1	0		
- Perdus de vue	1	0		
- Inefficacité	1	0		
Durée du suivi	6 semaines			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques	DUROLANE n = 108	PLACEBO n = 110	P
	Age (années)	64,5 (29-84)	60,9 (30-86)	0.04
	Sexe F (%)	55%	46%	0.22
	IMC kg/m2 Homme	28,2 (20,3-37,8)	28,1 (22,2-39,5)	0.79
	IMC kg/m2 Femme	26,4 (20,4-39,7)	26,9 (20,1-41,0)	0.72
	Durée de la gonarthrose (années)	2,2 (0-21,2)	3,1 (0-44,0)	0.08
	Présence d'un épanchement clinique	39 (36,1%)	44 (40,0%)	0.55
	Stade radiologique de Kellgren et Lawrence :			
	- Stade II (%)	30,6%	36,4%	0.36
	- Stade III (%)	69,4%	63,3%	np
	traitement antérieur dans le genou :			
	- injection stéroïdes	19,3%	29,1%	0.09
- acide hyaluronique	7,4%	14,5%	0.09	
Chirurgie antérieure sur le genou considéré (n, %)	46 (42,6%)	45 (40,9%)	0.80	
WOMAC douleur (0-20) Moyenne	10,0 (7-17)	9,5 (7-15)	0.63	
différence statistiquement significative sur l'âge entre les 2 groupes, considérée comme non cliniquement significative				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Taux de répondeurs sur le WOMAC douleur à 6 semaines :			
		DUROLANE	PLACEBO	P
	Taux de répondeurs WOMAC douleur en ITT (% , n/N)	30,6% (33/108)	26,4% (29/110)	0,49
	Taux de répondeurs WOMAC douleur en PP (% , n/N)	34,9% (29/83)	27,5% (25/91)	0,29
Pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes				
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Sur la composante douleur, fonction et raideur du WOMAC :</u> il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes			
	<u>Sur le jugement global du patient :</u> il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes			
	<u>Consommation moyenne de traitement de secours sur les 6 semaines :</u> 34,2 comprimés dans le groupe DUROLANE et de 26,1 comprimés dans le groupe placebo (p=0,3057)			
	<u>Analyse post-hoc :</u> Une analyse post hoc conduite chez les patients sans épanchement clinique montrait une différence			

	statistiquement significative sur le taux de répondeurs à 6 semaines sur la population ITT (LOCF): DUROLANE 40,6% (n non précisé) et placebo 19,7% (n non précisé) (p =0,0084).			
Evénements indésirables	Aucun effet indésirable grave imputable aux traitements			
		DUROLANE n = 108	PLACEBO n = 110	p
	Effets indésirables imputables aux traitements	15,7% 17 patients, 18 effets indésirables	5,5% 6 patients, 6 effets indésirables	0,015
Différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur l'incidence des effets indésirables imputables aux traitements : pas de différence entre les 2 groupes sur la douleur et le gonflement du genou mais différence sur la douleur au site d'injection (p=0,0066)				