



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION

27 mai 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	SYNVISC-ONE , solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
Modèles et références retenus :	Boîte de 1 seringue
Fabricant :	GENZYME Corp. (Etats-Unis)
Demandeur :	GENZYME SAS (France)
Données disponibles :	Deux études spécifiques de SYNVISC-ONE sont fournies dans le dossier : • Une étude de recherche de dose, publiée : il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, randomisée dont l'objectif est l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité de nouveaux dosages d'hyalane G-F 20 chez des patients ayant une gonarthrose. 100 patients randomisés dans 5 groupes de traitement (1x6ml, 1x4ml, 2x4ml, 3x4ml, 3x2ml) sont suivis pendant 24 semaines après la première injection. • Une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo, non publiée ayant comme objectif l'évaluation de l'efficacité de SYNVISC-ONE dans le traitement de la gonarthrose. 253 patients ont été suivis pendant 26 semaines. Avis de la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations du 2 juin 2004 concernant le dispositif SYNVISC.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique des acides hyaluroniques dans le traitement symptomatique de la gonarthrose, - l'intérêt de santé publique attendu compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de cette pathologie.
Indications :	Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cette indication correspond à celle retenue sur la LPPR pour les acides hyaluroniques déjà inscrits.
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	- Prise en charge dans la limite d'un traitement (composé d'une injection) maximum par an et par genou. - La prescription et la réalisation de l'injection doivent être réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation. - Les conditions de prise en charge de l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur les documents d'information du produit.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport à SYNVISC

Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations se réserve le droit de réévaluer SYNVISCO-ONE en 2009-2010 lors de la révision de l'ensemble des acides hyaluroniques inscrits sur la LPPR.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible estimée en 2008 est de 90 000 à 230 000 sujets.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

- **Modèles et références**

Boîte de 1 seringue

- **Conditionnement**

SYNVISC-ONE est présenté en seringue en verre pré-remplie de 6 ml.

- **Applications**

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement de la douleur associée de l'arthrose du genou »

Historique du remboursement

- Première demande d'inscription sur la LPPR.

- Actuellement, treize solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique, dont SYNVISIC, sont inscrites sur la LPPR sous nom de marque. Une solution qualifiée de médicament est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables (HYALGAN).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

- **Marquage CE**

Classe III, notification le 18/12/2007 par Lloyd's Register Quality Assurance limited (0088), Royaume-Uni.

- **Description**

Solution stérile d'hyalane G-F 20 en solution physiologique de chlorure de sodium tamponnée (pH $7,2 \pm 0,3$). SYNVISIC-ONE contient de l'hyalane A (80%) et de l'hyalane B (20%), à une concentration de $8,0 (\pm 2,0)$ mg par ml. L'hyalane A a un poids moléculaire de 6 millions de daltons environ et l'hyalane B est un gel hydraté. L'hyalane G-F 20 est d'origine animale (crête de coq).

SYNVISC-ONE est conditionné dans une seringue de 10 ml contenant 6 ml d'hyalane G-F 20.

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

SYNVISC-ONE a la même composition que SYNVISIC (administré en 3 injections intra-articulaires de 2 ml à une semaine d'intervalle) et se présente comme un complément de cette gamme.

- **Fonctions assurées**

Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique, de compensation du handicap / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Deux études spécifiques de l'acide hyaluronique SYNVISCO-ONE sont fournies :

- Une étude pilote de recherche de dose¹ : il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, ouverte, à 5 bras. L'objectif est l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité de nouveaux dosages d'hyalane G-F 20 chez des patients ayant une gonarthrose, en utilisant des volumes de dose unitaire plus importants (4 et 6 ml), et en réduisant le nombre d'injections intra-articulaires (1 ou 2), et la comparaison avec le schéma posologique validé de SYNVISCO (3 x 2 ml). Au total, 100 patients ont été randomisés dans 5 groupes de traitement (1x6ml, 1x4ml, 2x4ml, 3x4ml, 3x2ml). Les patients sont suivis pendant 24 semaines après la première injection (phase initiale de l'étude). Une phase d'extension ayant comme objectif la collecte de données de tolérance comprend un second cycle de traitement et un suivi de 8 semaines.

Le critère de jugement principal est la variation du score de douleur du genou liée à l'arthrose, évalué sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) de 0 à 100 mm, entre la première injection et la semaine 24.

Une diminution significative de la douleur du genou liée à l'arthrose est mise en évidence pour tous les groupes de traitement entre la première injection et la semaine 24.

Aucun évènement grave lié à hyalane G-F 20, ni d'évènement inconnu n'a été rapporté, quelque soit le schéma posologique utilisé. Les 16 évènements indésirables de l'étude initiale liés au traitement consistaient en une douleur modérée post-injection (n=12) avec inflammation locale (n=3) ou épanchement (n=1).

- Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo non publiée. L'objectif est l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'une injection de 6 ml d'hyalane G-F 20 (SYNVISCO-ONE) versus placebo chez des patients ayant une gonarthrose tibio-fémorale symptomatique. Les patients (n=253) sont suivis pendant 26 semaines, soit 6 mois.

Le critère de jugement principal est la variation de la douleur, évaluée par un score de douleur de l'index Western Ontario McMaster University Osteoarthritis (WOMAC A) selon une échelle de Likert (échelle à 5 niveaux où 0 = absence de douleur, 1 = douleur légère, 2 = modérée, 3 = forte, 4 = extrême).

La variation du score de douleur WOMAC A depuis le début de l'étude jusqu'à la 26^{ème} semaine, sur la population en intention de traiter, était de -0,84 (écart-type = 0,060) dans le groupe SYNVISCO-ONE (n=124) et de -0,69 (écart-type = 0,060) dans le groupe placebo (n=129). La différence entre les deux groupes est statistiquement significative (p=0,047).

Aucun décès ni autre évènement indésirable grave significatif n'est survenu au cours de l'étude.

Les évènements indésirables apparus sur le genou cible étaient d'intensité légère à modérée et connus : arthralgie, douleur au site de l'injection.

L'ensemble des résultats de ces deux études est fourni en annexe.

Le 2 juin 2004, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations a évalué le dispositif SYNVISCO. Elle s'est prononcée pour :

- un Service Rendu suffisant dans l'indication de gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS, et
- une absence d'Amélioration du Service Rendu par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose déjà inscrits.

¹ Conrozier T, Jerosch J, Beks P, Kemper F, Euller-Ziegler L, Bailleul F, et al. Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hyalane G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. Arch Orthop Trauma Surg. 2008 Mar 26; [Epub ahead of print]

Dix-huit études comprenant 4792 patients étaient fournies. Deux études contrôlées, randomisées, en double aveugle, versus placebo, une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus AINS et une étude médico-économique ont été retenues pour l'analyse de la performance de SYNVISC. Deux études comparatives par rapport aux acides hyaluroniques HYALGAN et ARTZ ont été retenues pour l'évaluation de l'amélioration du service rendu.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique et de compensation du handicap

La prise en charge médicale des patients atteints de gonarthrose repose sur :

- Traitements non médicamenteux : perte de poids, exercice physique, chaussures et semelles, orthèses et cannes...
- Traitements médicamenteux : traitements symptomatiques (antalgiques, AINS ou opioïdes faibles), traitement de fond (anti-arthrosiques d'action lente)
- Traitements locaux : injections intra-articulaires de corticoïdes, lavage articulaire, viscosupplémentation
- Traitements chirurgicaux conservateurs ou non.

Les traitements sont, en général, associés.

L'American College of Rheumatology² propose la viscosupplémentation pour les patients qui ne répondent pas aux traitements non pharmacologiques ou aux antalgiques.

Selon le groupe EULAR (European League Against Rheumatism)³, la viscosupplémentation serait indiquée avant la chirurgie non conservatrice.

Comparaison avec les corticoïdes en injection intra-articulaire :

Les circonstances de prescription des corticoïdes injectables sont différentes de celles d'un acide hyaluronique.

Les corticoïdes sont prescrits en cas d'épisodes aigus congestifs avec épanchement intra-articulaire. Cette situation ne correspond pas à des circonstances optimales pour réaliser un traitement par viscosupplémentation.

Comparaison avec des AINS administrés par voie orale :

La viscosupplémentation et la prise d'AINS sont deux traitements symptomatiques de la gonarthrose. Selon les auteurs d'une méta-analyse étudiant les acides hyaluroniques, l'efficacité des AINS et celle des acides hyaluroniques seraient comparables dans le traitement de la gonarthrose.

Dans ce sens, ils représentent des alternatives respectives dans la prise en charge de la douleur du genou arthrosique. Cependant, la viscosupplémentation se situerait plutôt en troisième intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS et ne concerne pas les mêmes patients.

SYNVISC-ONE fait partie des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire.

A l'heure actuelle, la place de la viscosupplémentation dans la stratégie thérapeutique n'est pas complètement définie. Elle semble correspondre à un traitement de 3^{ème} intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS. Le choix du traitement est fonction du patient notamment de son âge et des éventuelles pathologies associées. Chez un patient pour lequel la chirurgie et/ou le traitement médicamenteux n'est pas envisageable, la viscosupplémentation peut constituer une alternative.

² ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

³ 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

Au vu des données fournies, la Commission estime que SYNVISCO-ONE a un intérêt thérapeutique dans le traitement de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité 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.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, et plus fréquemment les femmes (2 femmes pour un homme).

Selon les données de l'enquête française Santé et Protection Sociale 2006⁴, 9,6 % des hommes et 17,3 % des femmes déclarent avoir de l'arthrose. En se basant sur l'estimation INED de la population française de plus de 15 ans au 1^{er} janvier 2008, la population d'arthrosiques peut être estimée à environ 6,9 millions d'individus.

Une enquête épidémiologique française sur l'arthrose (congrès français de rhumatologie – novembre 2001) a été réalisée en 2000 auprès de 5 000 médecins (90% de généralistes et 10% de rhumatologues). Au total, 10 412 patients arthrosiques ont été inclus, dont 84,5% avaient un diagnostic clinique et radiologique d'arthrose. Dans 31,5% des cas, le genou était touché.

En reprenant l'estimation de 6,9 millions pour la population arthrosique, on peut estimer le nombre actuel de sujets gonarthrosiques en France à 1,8 millions de sujets.

D'après les données 2000 de l'Organisation Mondiale pour la Santé, la prévalence de la gonarthrose dans la population générale de plus de 15 ans est de 2,1% chez les hommes et 4,93% chez les femmes. Cette source permet d'estimer le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France en 2008 à 1,8 millions.

Une enquête épidémiologique pilote⁵ 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, le nombre de sujets âgés de 40 à 75 ans atteints de gonarthrose symptomatique peut être estimé à 1,9 millions en 2008.

D'autre part, selon l'enquête Santé et Protection Sociale 2006, 23,2 % des personnes de plus de 65 ans déclarent avoir une arthrose du genou. La population de gonarthrosiques de plus de 65 ans représenterait donc environ 2,3 millions de personnes.

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,8 et 2,3 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France.

⁴ IRDES, Enquête Santé Protection Sociale 2006

⁵ 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. 2007 Dec 12. [Epub ahead of print]

2.3 Impact

L'acide hyaluronique SYNVIS-ONE répond à un besoin déjà couvert.

Le traitement par viscosupplémentation dans la gonarthrose présente un intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité et de la prévalence de cette pathologie.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu de SYNVIS-ONE est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale dans les mêmes indications et conditions de prescription et d'utilisation que celles des autres solutions d'acide hyaluronique déjà inscrites.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- **Spécifications techniques minimales**

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- **Modalités d'utilisation et de prescription**

- Prise en charge dans la limite d'un traitement (composé d'une injection) maximum par an et par genou.

- La prescription et la réalisation de l'injection doivent être réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation.

- Les conditions de prise en charge de l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur les documents d'information du produit.

Amélioration du Service Attendu

Compte tenu de l'absence de données comparatives, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de SYNVIS-ONE par rapport à SYNVIS.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription proposée : 5 ans

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations se réserve le droit de réévaluer SYNVIS-ONE en 2009-2010 lors de la révision de l'ensemble des acides hyaluroniques inscrits sur la LPPR.

Population cible

La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique, telle que définie par le champ d'application est difficile à estimer.

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,8 et 2,3 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France (cf. chapitre 2.2 « Epidémiologie de la pathologie »).

La population cible des acides hyaluroniques est la population atteinte de gonarthrose, après échec des antalgiques, et échec ou intolérance aux AINS, et avant recours à la chirurgie non conservatrice. De l'avis d'experts, celle-ci représenterait 5 à 10% des sujets traités pour gonarthrose.

Ainsi, la population cible des solutions d'acide hyaluronique peut être estimée en 2008 entre 90 000 et 230 000 sujets.

A titre indicatif, selon les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), le traitement chirurgical de la gonarthrose a représenté 69 552 actes en 2006.

Le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France est estimé entre 1,8 et 2,3 millions. La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique utilisées dans le traitement de la gonarthrose serait de l'ordre de 90 000 à 230 000 sujets.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Conrozier T, Jerosch J, Beks P, Kemper F, Euller-Ziegler L, Bailleul F, Chevalier X. Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. Arch Orthop Trauma Surg. 2008 Mar 26; [Epub ahead of print]
Type de l'étude	Etude pilote de recherche de dose, multicentrique, prospective, randomisée, ouverte, à 5 bras.
Date et durée de l'étude	2003-2004
Objectif de l'étude	Evaluer la tolérance et l'efficacité de nouveaux dosages d'hylane G-F 20 chez des patients ayant une gonarthrose, en utilisant des volumes de dose unitaire plus importants (4 et 6 ml), et en réduisant le nombre d'injections (1 ou 2). Comparaison avec le schéma posologique validé SYNVISIC (3 x 2 ml).
METHODE	
Critères d'inclusion	- Age $\geq$ 40 ans, actif, en bonne santé physique - Ostéoarthrose tibio-fémorale symptomatique unilatérale de stade radiologique Kellgren-Lawrence (KL) II-III confirmée par radiographie de moins de 3 mois - 50 mm $\leq$ douleur évaluée par une Echelle Visuelle Analogique (EVA) $\leq$ 80 mm - Interruption des AINS ou inhibiteurs de cyclooxygénase-2 - Pas d'intervention chirurgicale prévue dans les 6 mois
Cadre et lieu de l'étude	7 centres (France et Allemagne)
Produits étudiés	Hylane G-F 20 • Groupe 1 : une injection IA de 6 ml • Groupe 2 : une injection IA de 4 ml • Groupe 3 : deux injections IA de 4 ml à 2 semaines d'intervalle • Groupe 4 : trois injections IA de 4 ml à 1 semaine d'intervalle • Groupe 5 : trois injections IA de 2 ml à 1 semaine d'intervalle
Critère de jugement principal	Variation du score de douleur du genou liée à l'arthrose, évalué sur une EVA de 0 à 100 mm (où 0 mm = absence de douleur et 100 mm = douleur insupportable), entre la première injection (baseline) et la semaine 24
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Tolérance : - Suivi des événements indésirables (EI) locaux et systémiques - Evaluation de la tolérance par le patient avec une échelle d'effets indésirables en 4 points. Efficacité : - Evaluation sur une EVA de la douleur arthrosique du genou par le patient pour toutes les autres visites, - Soulagement de la douleur, de la raideur et de la dégradation fonctionnelle du genou mesurée par l'échelle "Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index of the knee scale" (WOMAC), - Evaluation globale par le patient et par le médecin de l'arthrose du genou avec une EVA de 100 mm à chaque visite, - Evaluation de l'utilisation concomitante de traitement de recours (paracétamol $\leq$ 3 g/jour).
Taille de l'échantillon	100 patients
Méthode de randomisation	Randomisation par bloc à l'aide d'un logiciel centralisé, selon un schéma de randomisation fourni par Genzyme Corp.
Méthode d'analyse des résultats	Efficacité : Analyse du critère de jugement principal et des critères secondaires pour chaque groupe en population en intention de traiter (ITT) avec un test <i>t</i> bilatéral (par paire). Tolérance : Analyses <i>post-hoc</i> avec le test exact de Fischer pour comparer l'incidence des EI entre les groupes.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	102 patients randomisés, 100 analysés en ITT
Durée du suivi	Visites à 7 jours après chaque injection, puis à 3, 8, 16 et 24 semaines
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age moyen = 61 ans Femmes : 56% - Hommes : 44% Paramètres démographiques (poids, taille, IMC, signes vitaux) comparables dans les 5 groupes.

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Score de douleur du genou liée à l'arthrose (EVA de 0 à 100 mm)						
		Groupe 1 1 x 6 ml	Groupe 2 1 x 4 ml	Groupe 3 2 x 4 ml	Groupe 4 3 x 4 ml	Groupe 5 3 x 2 ml	Total
	Nombre de patients (ITT)	20	21	19	20	20	100
	Baseline						
	Moyenne (Ecart-type)	63,7 (8,3)	64,5 (8,8)	63,2 (9,5)	62,6 (8,6)	67,8 (8,3)	64,4 (8,7)
	Semaine 24						
	Moyenne (Ecart-type)	28,9 (19,2)	40,2 (30,4)	39,2 (23,9)	30,0 (23,1)	31,1 (27,6)	33,9 (25,2)
	Variation depuis Baseline						
	Moyenne (Ecart-type)	-34,9 (16,4)	-24,3 (28,3)	-24,0 (22,9)	-32,6 (25,3)	-36,7 (26,9)	-30,5 (24,5)
	p (IC 95%)	<0,0001	0,0008	0,0002	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Classement des réponses moyennes à 24 semaines						
	Evaluations	Groupe 1 n = 20	Groupe 2 n = 21	Groupe 3 n = 19	Groupe 4 n = 20	Groupe 5 n = 20	
	Douleur sur EVA	2	4	5	3	1	
	WOMAC A - Douleur	2	5	4	1	3	
	WOMAC B - Raideur	4	5	3	2	1	
	WOMAC C - Fonction	2	4	5	1	3	
	Evaluation globale patient	1	5	4	2	3	
	Evaluation globale médecin	1	5	4	3	2	
	TOTAL	2	5	4	1	3	
Tolérance	Aucun évènement grave ou sérieux lié à hylane G-F 20, ni d'évènement inconnu, n'a été rapporté.						
		Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Total
	n	20	21	19	20	20	100
	Patients ayant eu au moins un évènement indésirable (EI)	3 (15 %)	8 (38,1)	4 (21,1)	7 (35,0)	4 (20,0)	26 (26,0)
	EI lié au traitement	2 (10,0)	4 (19,1)	2 (10,6)	6 (30,0)	2 (10,0)	16 (16,0)
	Les 16 EI de l'étude initiale liés au traitement consistaient en une douleur modérée post-injection (n=12) avec inflammation locale (n=3) ou épanchement (n=1). Les analyses <i>post-hoc</i> comparant l'incidence des EI liés au traitement dans les groupes 1 à 4 par rapport au groupe 5 n'ont pas mis en évidence de différences statistiquement significatives						

Référence	Non publiée , étude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une injection de 6 ml d'hyalane G-F 20 (SYNVISC-ONE) chez les patients présentant une gonarthrose tibio-fémorale symptomatique.
Type de l'étude	Internationale, multicentrique, prospective, randomisée, contrôlée versus placebo, double aveugle (patient et évaluateur)
Date et durée de l'étude	2005 - 2006 Durée d'étude : 18 mois
Objectif de l'étude	Comparer la tolérance et l'efficacité d'une injection intra-articulaire (IA) de SYNVISC-ONE versus une injection IA de 6 ml de placebo chez des patients souffrant d'une gonarthrose primitive symptomatique.
METHODE	
Critères d'inclusion	Diagnostic de gonarthrose selon les critères ACR et radiologiques : Kellgren-Lawrence (KL) II-III confirmé par une radiographie de moins de 3 mois Age $\geq$ 40 ans, en bonne santé physique Douleur à la marche : $2 \leq$ WOMAC A1, selon échelle de Likert $\leq$ 3 Douleur score total : $1,5 \leq$ WOMAC A Likert $\leq$ 3,5
Cadre et lieu de l'étude	21 centres dans 6 pays : Allemagne (1) ; Belgique (4) ; France (5) ; Pays-Bas (2) ; République tchèque (4) ; Royaume Uni (5)
Produits étudiés	Groupe 1 : Arthrocentèse suivie d'une injection IA de SYNVISC-ONE (6 ml) au Jour 0 (JO). Groupe 2 : Arthrocentèse suivie d'une injection IA de 6 ml de placebo (PBS) à JO. Toutes les injections IA sont pratiquées par un injecteur différent de l'évaluateur (en aveugle) . Phase de traitement répété : Arthrocentèse suivie d'une injection IA de SYNVISC-ONE
Critère de jugement principal	Variation de la douleur (WOMAC A évalué selon échelle de Likert, version 3.1) depuis JO jusqu'à la semaine 26.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Variation du score WOMAC A de douleur entre JO et la semaine 26 (S26) - Variation du sous-score WOMAC A1 (douleur à la marche) sur 26 semaines et entre JO et S26 - Variation du WOMAC C (fonction) sur 26 semaines et entre JO et S26 - Evaluation globale du traitement par le patient (PTGA) sur 26 semaines et entre JO et S26 - Evaluation globale du traitement par l'investigateur (COGA) sur 26 semaines et entre JO et S26 - Pourcentage de réponders selon critères OMERACT-OARSI sur 26 semaines et entre JO et S26 - Variation du score total du WOMAC entre JO et S26 - Variation du score WOMAC B (raideur) sur 26 semaines et entre JO et S26 - Consommation quotidienne de paracétamol sur 26 semaines Tolérance : incidence des événements indésirables (EI) liés au traitement
Taille de l'échantillon	250 patients ont été jugés nécessaires, considérant que 25% de patients seraient non évaluables. Hypothèses pour le calcul de la taille de l'échantillon : • Test <i>t</i> à 2 échantillons pour comparer les moyennes intra-groupe de traitement • Différence globale de traitement de 0,297 (variation du score WOMAC A) depuis JO jusqu'à S26. • Écart type commun de 0,725 • Taux d'abandon de 25 % • Niveau bilatéral de signification de 5 % • Puissance de 80%
Méthode de randomisation	Randomisation équilibrée avec attribution du traitement par téléphone à l'aide d'un logiciel centralisé selon un schéma de randomisation fourni par Genzyme Corp.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse sur la population en intention de traiter (ITT) <u>Critère principal de jugement</u> Analyse selon un modèle de mesures répétées en utilisant des estimations de la moyenne des moindres carrés. Les données manquantes d'efficacité étaient calculées en utilisant la méthode LOCF (extrapolation de la dernière observation). <u>Critères secondaires</u> - WOMAC A, WOMAC B, WOMAC C, WOMAC total, PTGA et COGA analysés selon un modèle linéaire à mesures répétées. - Analyse des pourcentages de réponders positifs (selon critères OMERACT-OARSI) avec une modélisation par régression logistique et une modélisation au moyen d'équations d'estimation généralisée (GEE). Le test d'hypothèse est un test de Wald basé sur le paramètre de régression estimé pour l'affectation du groupe de traitement. Les différences de pourcentages de réponders positifs sur 26 semaines dans chaque groupe étaient analysées en utilisant les GEE. - Analyse de l'utilisation de paracétamol et du WOMAC A1 par des tests <i>t</i> à 2 échantillons.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	253 patients randomisés : 124 dans le groupe SYNVISC-ONE et 129 dans le groupe PBS

Durée du suivi	26 semaines de suivi à partir de la première injection, soit 6 mois					
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes			SYNVISC-ONE	Placebo	Total	
	Age moyen en années (Ecart-type) min-max		63,6 (9,6) 42-83	62,5 (9,2) 43-84	63,0 (9,40) 42-84	
	Indice de Masse Corporelle moyen en kg/m ² (Ecart-type)		29,1 (4,8)	29,8 (5,7)	29,4 (5,3)	
	Sexe ratio	Hommes Femmes	32 (26%) 92 (74%)	41 (32%) 88 (68%)	73 (29%) 180 (71%)	
	Délai moyen depuis le diagnostic de gonarthrose, en mois min-max		77 3 - 351	70 4 - 242		
	Compartiment tibio-fémoral le plus atteint		central latéral	93 (76%) 30 (24%)	103 (79%) 57 (22%)	196 (77,5%)
	Grade Kellgren Lawrence - Tibio-fémoral		II III	63 (51%) 60 (49%)	51 (39%) 78 (60%)	114 (45,1%) 138 (54,5%)
	Grade Kellgren Lawrence - Patello-fémoral		0 I II III	23 (19%) 32 (26%) 50 (41%) 18 (15%)	14 (11%) 40 (31%) 48 (37%) 28 (21%)	37 (15%) 72 (28,5%) 98 (39%) 46 (18%)
	Genou controlatéral symptomatique		68 (55,3%)	76 (58,5%)	144 (57%)	
	Symptomatique sur l'autre hanche		12 (9,8%)	18 (13,8%)	30 (12%)	
	Résultats inhérents au critère de jugement principal	Score WOMAC A (douleur) évalué selon l'échelle de Likert*				
			Baseline Moyenne (Ecart-type)	Total (de JO à S26) Moyenne (Ecart-type)	Variation	P
SYNVISC-ONE (n=124)		2,30 (0,04)	1,43 (0,06)	-0,84 (0,06)	0,047	
Placebo (n=129)	2,25 (0,04)	1,59 (0,06)	-0,69 (0,06)			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	*Echelle de Likert : 0 = absence de douleur, 1 = douleur légère, 2 = modérée, 3 = forte, 4 = extrême					
	- Score WOMAC A - Douleur					
		Variation entre Baseline et S26		p		
	SYNVISC-ONE (n=124)	-0,76 (0,07)		0,064		
	Placebo (n=129)	-0,58 (0,07)				
	- WOMAC A1 - Douleur à la marche à S26					
		SYNVISC-ONE	Placebo	S26 Odds Ratio (IC à 95%)	Baseline - S26 Odds Ratio (IC à 95%)	
	Aucune douleur	17 (13,7%)	13 (10,1%)	0,56 (0,35 ; 0,92) p = 0,022	0,64 (0,45 ; 0,91) p=0,013	
	Légère	45 (36,3%)	39 (30,2%)			
	Modérée	41 (33,1%)	42 (32,6%)			
	Forte	11 (8,9%)	19 (14,7%)			
	Extrême	1 (0,8%)	4 (3,1%)			
	- Répondeurs OMERACT-OARSI					
		SYNVISC-ONE	Placebo	S26 Odds Ratio (IC à 95%)	Baseline - S26 Odds Ratio (IC à 95%)	
	Répondeurs OMERACT-OARSI	73 (58,9%)	66 (51,2%)	0,69 (0,41; 1,16) p = 0,156	0,66 (0,44; 1,02) p = 0,059	
Non-Répondeurs	50 (40,3%)	63 (48,8%)				
- Autres critères secondaires						
Estimation globale sur 26 semaines		Odds Ratio (IC à 95%)		p		
Par le patient		0,69 (0,50 ; 0,96)		0,029		
Par l'évaluateur clinique		0,71 (0,50 ; 0,99)		0,041		
		Différence entre traitements (Ecart-type)		p		
WOMAC B		0,03 (0,081)		0,684		
WOMAC C		-0,03 (0,077)		0,679		
WOMAC Total		-1,27 (1,791)		0,478		

