



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

7 juillet 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	ARTHRUM H 2% , solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
Modèles et références retenus :	Boîte de 1 et de 3 seringues
Fabricant :	LCA SA (France)
Demandeur :	LCA SA (France)
Données disponibles :	- Trois études observationnelles, - Une étude clinique multicentrique comparant ARTHRUM H 2% à SYNVISCO et à 3 autres acides hyaluroniques chez 490 patients inclus et suivis pendant 6 mois, - Une étude randomisée visant à démontrer la non-infériorité de ARTHRUM H 2% <i>versus</i> HYALGAN, réalisée par le demandeur dans le cadre de la demande d'étude post-inscription.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique des acides hyaluroniques dans le traitement symptomatique de la gonarthrose, - l'intérêt de santé publique rendu 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.
Eléments conditionnant le SR :	- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - Modalités de prescription et d'utilisation : La prise en charge est assurée dans la limite d'un traitement composé de trois injections à une semaine d'intervalle maximum par an et par genou. La prescription et la réalisation de ces injections doivent être réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation. Les conditions d'utilisation et de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur les documents d'information du produit.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose inscrits sur la LPP.
Type d'inscription :	Nom de marque

Durée d'inscription :	Jusqu'en février 2013 La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations se réserve le droit de réévaluer l'ensemble des acides hyaluroniques inscrits sur la LPPR en 2013.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	90 000 à 230 000

ARGUMENTAIRE

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.

Le renouvellement d'inscription a été conditionné à la démonstration de l'efficacité par un essai clinique réalisé selon une méthode rigoureuse, conforme aux exigences françaises et internationales actuelles.

Cet essai doit être 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, avec un critère principal bien précisé (servant de base au calcul du nombre de patients), évaluant l'amélioration de la douleur ou de la fonction, sur une période de suivi significative (minimum 6 mois), et sur un échantillon mathématiquement suffisant de patients (avis de la CEPP du 06 avril 2005, modifié le 25 octobre 2006).

■ Modèles et références

Boîte de 1 et de 3 seringues.

■ Conditionnement

ARTHRUM H 2% est présenté en boîte d'une ou de trois seringues, pré-remplies de 2 ml.

■ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

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

Historique du remboursement

- Deuxième demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR : 1^{er} renouvellement en 2004.

- Quatorze solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique 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 23/10/1998 par SGS United Kingdom Ltd (0120), Grande-Bretagne.

■ Description

Solutions visco-élastiques d'acide hyaluronique physiologique tamponnée, stérile et apyrogène, dont l'acide hyaluronique est issu de fermentation bactérienne utilisant un milieu ne comportant pas de dérivé d'origine animale. Le poids moléculaire est compris entre 2,3 et 3,3 millions de daltons et la concentration est de 20 mg/ml.

ARTHRUM H 2% est injecté par voie intra-articulaire à l'aide d'une aiguille de taille appropriée à raison d'une injection par semaine pendant 3 semaines.

■ Fonctions assurées

Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

■ Acte ou prestation associée

Acte inscrit à la CCAM, code NZLB001.

Service Rendu

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

Cinq études sont fournies pour argumenter la demande de renouvellement d'inscription :

Trois études observationnelles^{1,2,3} visant à évaluer l'efficacité d'ARTHRUM H 2% dans le traitement de la gonarthrose sont fournies. La première étude¹ s'appuie sur l'évolution de l'index de Lequesne chez 3349 patients suivis pendant 3 mois. Les deux autres études^{2,3} reposent sur l'évolution de l'indice de WOMAC pour la douleur chez respectivement 1177 patients suivis pendant 9 mois et 486 patients suivis pendant 6 mois.

Ces 3 études ne répondent pas à la demande de la CEPP pour le renouvellement d'inscription.

Une étude multicentrique⁴ a comparé l'évolution de l'indice de WOMAC douleur chez des patients traités par ARTHRUM H 2% *versus* quatre autres acides hyaluroniques. Parmi les 490 patients inclus, 271 ont été traités par ARTHRUM H 2%, 85 par SYNVISCO, 35 par OSTENYL, 30 par ADANT et 69 par SUPLASYN. Un suivi a été effectué sur une période de 6 mois. Les résultats des 3 derniers groupes ont été combinés.

L'analyse montre que les patients ne sont pas comparables à l'inclusion sur l'indice de WOMAC douleur (45,3% pour ARTHRUM H 2% et 41,1% pour SYNVISCO et 38,4% pour les 3 groupes combinés, $p < 0,01$). La randomisation n'est pas expliquée.

Cette étude ne répond pas à la demande de la CEPP pour le renouvellement d'inscription.

Une étude multicentrique, randomisée a été réalisée par le demandeur dans le cadre de la demande d'étude post-inscription émise par la CEPP pour le renouvellement d'inscription⁵. Le rapport d'étude est soumis.

Cette étude⁶ visait à démontrer la non-infériorité de ARTHRUM H 2% (99 patients inclus) *versus* HYALGAN (94 patients inclus) sur la diminution de l'indice de WOMAC pour la douleur (échelle de Likert). Les patients ont été suivis jusqu'à la fin de l'essai (J180 ou sortie d'essai).

Dans l'analyse principale en per-protocole, l'intervalle de confiance de la différence inter-groupe de la variation moyenne du sous-score WOMAC A est de [-2,93 ; -0,46]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de cette différence étant inférieure à la limite de non-infériorité fixée à 1,97, la non-infériorité de ARTHRUM H 2% par rapport à HYALGAN est montrée pour le score de WOMAC A à la fin de l'étude dans la population per protocole.

¹ BARDIN T. et al. Importante étude de phase IV d' ARTHRUM H en injection intra articulaire dans le genou chez les patients atteints d'arthrose. Poster présenté à l' OARSI (Chicago, 2-5 Décembre 2004)

² Evaluation à long terme de l'efficacité et de la tolérance des injections intra-articulaires d' ARTHRUM H dans le traitement de la gonarthrose – Etude non publiée

³ Prise en charge de la douleur et du handicap des patients atteints de gonarthrose par injection intra-articulaire d' ARTHRUM H – Etude non publiée

⁴ ARRAGON J.Y. et al. Intra-articular sodium hyaluronate (ARTHRUM H 2.0 %) in the treatment of patients with knee osteoarthritis : a multi-centric, randomized, comparative clinical trial. Minerva Ortopedica e traumatologica. 2008 ; 59(2):69-79

⁵ Avis de la CEPP du 25 octobre 2006 sur les solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injections intra-articulaires, de hauts poids moléculaires

⁶ Rapport d'étude protocole n°F0702TT, LCA SA, novem bre 2008 - Prise en charge de la douleur des patients atteints de gonarthrose par ARTHRUM H 2% en injection intra-articulaire versus un traitement de référence (HYALGAN)

L'analyse secondaire en intention de traiter rapporte un intervalle de confiance à 95% de [-2,62 ; -0,33]. La borne supérieure étant inférieure à la limite de non-infériorité fixée, la non-infériorité de ARTHRUM H 2% par rapport à HYALGAN est confirmée.

L'analyse de supériorité montre une différence clinique inter-groupe de -1,47 +/- 0,58 [-2,62 ; -0,33] avec $p=0,012$, dans la population en intention de traiter.

Cette étude répond à la demande de la CEPP pour le renouvellement d'inscription. La non-infériorité de ARTHRUM H 2% est statistiquement démontrée sur l'analyse en per-protocole et en intention de traiter. La supériorité est également revendiquée. Cependant, la différence observée de 1,47 est inférieure à la borne de non-infériorité de 1,97 qui a été fixée *a priori* dans le protocole comme une différence non cliniquement pertinente. De plus, en utilisant le concept de taille de l'effet⁷, ici estimé à 0,34, on peut conclure que la taille de l'effet est au mieux petite⁸. Au total, l'étude montre la non-infériorité d'ARTHURUM par rapport à HYALGAN. En revanche, la revendication de supériorité n'est pas acceptable.

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 Rheumatology⁹ 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)¹⁰, la viscosupplémentation serait indiquée avant la chirurgie non conservatrice.

Les recommandations Osteoarthritis Research International¹¹ (OARSI) de 2008 rappelle que l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de gonarthrose nécessite une combinaison de traitements non-pharmacologiques et pharmacologiques.

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 réalisée en 2003 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

⁷ Rosenthal R. Parametric measures of effect size. In : Cooper H, Hedges LV, eds. The handbook of research synthesis. New York: Russell Sage Foundation, 1994 : 231-44.

⁸ Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, N.J. : L. Erlbaum, 1988.

⁹ ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

¹⁰ 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

¹¹ Zhang W. et al. University of Edinburgh, Osteoarticular Research Group, The Queen's Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, United Kingdom. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage. 2008 Feb;16(2):137-62

après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS et ne concerne pas les mêmes patients.

Quatre méta-analyses concernant les acides hyaluroniques sont disponibles :

- Deux méta-analyses^{12,13} concluent à une efficacité modérée des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose.
- Une troisième méta-analyse¹⁴ (2006) conclut à l'efficacité des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose (effets bénéfiques sur la douleur, la fonction et l'évaluation globale du patient) tout en précisant que l'ampleur de l'effet varie, entre autre, en fonction des produits et du protocole des études ; les auteurs concluent qu'il faut rester prudent avant de conclure quant à la valeur relative des différents produits de cette classe.
- Une méta-analyse¹⁵ de 2007 conclut à l'absence de supériorité de SYNVISCO, en termes d'efficacité, par rapport aux acides hyaluroniques standards et à un risque plus élevé d'effets indésirables associés à SYNVISCO.

ARTHRUM H 2% fait partie des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire.

La place de la viscosupplémentation dans la stratégie thérapeutique n'est pas complètement définie. Elle correspond le plus souvent 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.

Compte tenu des données fournies, la Commission estime que ARTHRUM H 2% a un intérêt thérapeutique dans le traitement de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

2. Intérêt de santé publique rendu

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 2006¹⁶, 9,6 % des hommes et 17,3 % des femmes déclarent avoir de l'arthrose. A partir de l'estimation INED de la population

¹² Lo et al. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA 2003 ;290 (23) :3115-21

¹³ Wang et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am. 2004 ;86-A(3) :538-45

¹⁴ Bellamy et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 April 19 (2) :CD005321

¹⁵ Reichenbach et al. Hyaluronic acid versus Hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee : a systematic review and meta-analysis. Arthritis and Rheum 2007 ; 57 (8) : 1410-18

¹⁶ IRDES, Enquête Santé Protection Sociale 2006

française de plus de 15 ans au 1^{er} janvier 2008, la population de patients atteints d'arthrose 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 atteints d'arthrose 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 de patients atteints d'arthrose, on peut estimer le nombre actuel de sujets atteints de gonarthrose 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 pilote¹⁷ 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 patients atteints de gonarthrose 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.

2.3 Impact

L'acide hyaluronique ARTHRUM H 2% 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 Rendu de ARTHRUM H 2% 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.

Éléments conditionnant le Service Rendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

La prise en charge est assurée dans la limite d'un traitement composé de trois injections à une semaine d'intervalle maximum par an et par genou.

¹⁷ Roux C 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

La prescription et la réalisation de ces injections doivent être réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation.

Les conditions d'utilisation et de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur les documents d'information du produit.

Amélioration du Service Rendu

Compte tenu de l'absence de démonstration de la supériorité, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) de ARTHRUM H 2% par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose inscrits sur la LPP.

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 : jusqu'en février 2013

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations se réserve le droit de réévaluer l'ensemble des acides hyaluroniques inscrits sur la LPPR en 2013.

Population cible

La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique correspondant aux indications retenues 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	Rapport d'étude protocole n°0702TT, LCA SA, novembre 2008 - Prise en charge de la douleur des patients atteints de gonarthrose par ARTHRUM H en injection intra-articulaire versus un traitement de référence (HYALGAN).
Type de l'étude	Multicentrique, randomisée en deux groupes parallèles, simple aveugle (l'évaluateur n'avait pas connaissance du traitement administré).
Date et durée de l'étude	Juin 2007 à octobre 2008.
Objectifs de l'étude	Démontrer la non-infériorité, en terme d'efficacité symptomatique dans la gonarthrose, des injections intra-articulaires d'ARTHURUM par rapport à un acide hyaluronique de référence, HYALGAN à 6 mois.
METHODE	
Critères d'inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> : - homme ou femme d'âge supérieur à 40 ans. - présentant une gonarthrose, – confirmée radiologiquement, – avec douleur et gêne fonctionnelle depuis au moins trois mois, – un sous-score WOMAC A « Importance de la douleur » (mesuré avec l'échelle de Lickert) au minimum égal à 5 (correspondant à un score de 25 sur une échelle de 100). <u>Critères de non inclusion</u> : - Grade IV radiologique d'arthrose. - Arthrite inflammatoire. - Infection du genou étudié. - Épisodes récurrents de chondrocalcinose. - Traitement antérieur par visco-supplémentation. - Injection de corticoïdes dans le genou étudié depuis moins de trois mois.
Cadre et lieu de l'étude	multicentrique : 18 centres composés de rhumatologues libéraux Français
Produits étudiés	– ARTHRUM H 2% : 3 injections intra-articulaires à une semaine d'intervalle. – HYALGAN : 3 injections intra-articulaires à une semaine d'intervalle. La consommation de traitements antalgiques et AINS pris avant inclusion puis au cours de l'essai devait être notée dans le cahier d'observation. Ils ne devaient être pris qu'en cas de nécessité absolue.
Critère de jugement principal	Variation moyenne du sous-score de douleur de l'index WOMAC (WOMAC A, composé de 5 items) à la fin de l'essai (J180 ou sortie d'essai), selon l'échelle de Likert (échelle à 5 niveaux où 0 = aucune douleur, 1 = douleur minime, 2 = modérée, 3 = sévère, 4 = très sévère).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	▪ variation à J90 du sous-score de douleur WOMAC A. ▪ variation à J90 et à la fin de l'essai de la capacité fonctionnelle évaluée par le sous-score WOMAC C, composé de 17 items. ▪ variation à J90 et à la fin de l'essai des critères suivants évalués par une EVA de 100 mm (0 mm = absence ; 100 mm= intensité maximale): – intensité de la douleur à la marche, – intensité de la douleur au repos, – intensité de la douleur au moment présent (lors de la consultation) – intensité de la douleur la plus intense au cours des huit jours précédant la consultation, – retentissement sur la capacité à marcher, – retentissement sur la capacité à accomplir le travail habituel, – retentissement sur le sommeil, – intensité du soulagement de la douleur selon le patient, – intensité du soulagement de la douleur selon l'investigateur, – capacité à réduire la consommation d'antalgiques, – capacité à réduire la consommation d'AINS. – variation à J90 et à la fin de l'essai de l'importance du handicap, évalué sur une EVA de 100 mm (0 mm=absence ; 100 mm= intensité maximale), par le patient et par l'investigateur. ▪ L'évaluation globale à la fin de l'essai de l'efficacité thérapeutique sur 4 critères appréciés à l'aide d'une échelle verbale à 4 niveaux (très satisfaisant, satisfaisant, moyen, insuffisant) par l'investigateur et par le patient :

--	---

**Résultats
d'efficacité
inhérents aux
critères
secondaires.**

Différence inter-groupe de la variation moyenne du sous score douleur WOMAC A à J90
analyse en population PP :

	ARTHRUM n=83	HYALGAN n=82	différence [95% IC]
variation moyenne	-4,4 +/- 3,9	-3,9 +/- 4,3	-0,53 [-1,80 ; 0,73] NS

Différence inter-groupe de la variation moyenne du sous score douleur WOMAC C à la fin de l'essai (dernière valeur disponible)
analyse en population PP :

	ARTHRUM n=75	HYALGAN n=77	différence [95% IC]
variation moyenne	-16,7 +/- 12,3	-11,7 +/- 13,0	-4,99 [-9,05 ; -0,93] 0,016

analyse en population ITT :

	ARTHRUM n=88	HYALGAN n=84	différence [95% IC]
variation moyenne	-15,9 +/- 12,0	-11,7 +/- 12,9	-4,24 [-7,99 ; -0,49] 0,027

Différence inter-groupe de la variation moyenne des EVA d'intensité de la douleur à la fin de l'essai (dernière valeur disponible)
analyse en population PP :

	ARTHRUM n=85	HYALGAN n=83	différence [95% IC]
douleur à la marche	-25,6 +/- 26,1	-16,9 +/- 22,6	-8,65 [-16,09 ; -1,20] 0,023
douleur au repos	-15,0 +/- 22,9	-6,5 +/- 18,2	-8,42 [-14,74 ; -2,10] 0,009

analyse en population ITT :

	ARTHRUM n=99	HYALGAN n=91	différence [95% IC]
douleur à la marche	-26,4 +/- 25,5	-16,5 +/- 23,0	-9,84 [-16,80 ; -2,87] 0,006
douleur au repos	-13,7 +/- 21,8	-6,0 +/- 18,3	7,72 [-13,50 ; -1,93] 0,009

Différence inter-groupe de la variation moyenne des EVA du retentissement de la douleur à la fin de l'essai (dernière valeur disponible)
analyse en population PP :

	ARTHRUM n=85	HYALGAN n=83	différence [95% IC]
retentissement sur la marche	-21,9 +/- 27,2	-17,1 +/- 21,9	-4,81 [-12,33 ; -2,71] NS
retentissement sur le travail habituel	-21,0 +/- 24,6	-14,0 +/- 21,0	-6,98 [-13,95 ; -0,00] 0,050
retentissement sur le sommeil	-12,8 +/- 24,0	-11,1 +/- 26,0	-1,68 [-9,30 ; 5,94] NS

analyse en population ITT :

	ARTHRUM n=99	HYALGAN n=91	différence [95% IC]
retentissement sur la marche	-21,9 +/- 27,9	-17,9 +/- 22,1	-4,08 [-11,33 ; 3,16] NS
retentissement sur le travail habituel	-20,5 +/- 25,7	-15,5 +/- 21,2	-5,04 [-11,81 ; -1,72] NS
retentissement sur le sommeil	-11,6 +/- 22,5	-10,5 +/- 25,1	-1,16 [-7,98 ; 5,65] NS

	Différence inter-groupe de la variation moyenne des EVA du soulagement de la douleur à la fin de l'essai (dernière valeur disponible) Analyse en population PP : <table><tr><td></td><td>ARTHRUM n=80</td><td>HYALGAN n=75</td><td>différence [95% IC]</td></tr><tr><td>selon le patient</td><td>47,7 +/- 31,7</td><td>38,5 +/- 31,1</td><td>9,20 [-0,78 ; 19,18] 0,070</td></tr><tr><td>selon l'investigateur</td><td>48,5 +/- 31,1</td><td>36,9 +/- 32,1</td><td>11,57 [1,54 ; 21,60] 0,024</td></tr></table> analyse en population ITT : <table><tr><td></td><td>ARTHRUM n=90</td><td>HYALGAN n=82</td><td>différence [95% IC]</td></tr><tr><td>selon le patient</td><td>46,3 +/- 31,6</td><td>38,9 +/- 32,1</td><td>7,41 [-2,19 ; 17,01] NS</td></tr><tr><td>selon l'investigateur</td><td>46,8 +/- 31,1</td><td>37,0 +/- 32,9</td><td>9,76 [0,13 ; 19,39] 0,047</td></tr></table>		ARTHRUM n=80	HYALGAN n=75	différence [95% IC]	selon le patient	47,7 +/- 31,7	38,5 +/- 31,1	9,20 [-0,78 ; 19,18] 0,070	selon l'investigateur	48,5 +/- 31,1	36,9 +/- 32,1	11,57 [1,54 ; 21,60] 0,024		ARTHRUM n=90	HYALGAN n=82	différence [95% IC]	selon le patient	46,3 +/- 31,6	38,9 +/- 32,1	7,41 [-2,19 ; 17,01] NS	selon l'investigateur	46,8 +/- 31,1	37,0 +/- 32,9	9,76 [0,13 ; 19,39] 0,047
	ARTHRUM n=80	HYALGAN n=75	différence [95% IC]																						
selon le patient	47,7 +/- 31,7	38,5 +/- 31,1	9,20 [-0,78 ; 19,18] 0,070																						
selon l'investigateur	48,5 +/- 31,1	36,9 +/- 32,1	11,57 [1,54 ; 21,60] 0,024																						
	ARTHRUM n=90	HYALGAN n=82	différence [95% IC]																						
selon le patient	46,3 +/- 31,6	38,9 +/- 32,1	7,41 [-2,19 ; 17,01] NS																						
selon l'investigateur	46,8 +/- 31,1	37,0 +/- 32,9	9,76 [0,13 ; 19,39] 0,047																						
Tolérance	Six patients (3,1%) ont rapportés des événements indésirables (2 du groupe ARTHRUM et 4 du groupe HYALGAN) : - Deux patients, un dans chaque groupe, ont été hospitalisés pour une intervention chirurgicale nécessitée par une pathologie intercurrente ; - Les 4 autres patients ont rapportés des effets indésirables liés aux injections : des douleurs du genou chez 1 patient dans chaque groupe, un épanchement réactionnel chez 1 patient du groupe HYALGAN et un syndrome évocateur d'une réaction allergique chez 1 autre patient du groupe HYALGAN. Dans tous les cas, l'évolution a été favorable. Il n'a pas été rapporté d'arthrite pseudo-septique post-injection.																								