



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

7 juillet 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	OSTENIL , solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
Modèles et références retenus :	Boîte de 3 seringues
Fabricant :	TRB CHEMEDICA SAS (Allemagne)
Demandeur :	TRB CHEMEDICA AG (France)
Données disponibles :	Trois études cliniques, non publiées : - une étude randomisée comparant l'efficacité et la tolérance de OSTENIL <i>versus</i> SYNVISC chez 50 patients suivis pendant 150 jours, - une étude rétrospective ayant analysé 436 patients traités pour gonarthrose, - une étude randomisée dont l'objectif était la comparaison de deux schémas posologiques d'OSTENIL chez 70 patients. Une étude clinique contrôlée, randomisée comparant SYNVISC à ORTHOVISC et OSTENIL chez 660 patients inclus, suivis pendant 6 mois. Un protocole d'étude clinique mis en place par le demandeur dans le cadre de la demande d'étude post-inscription, dont les résultats ne sont pas encore disponibles.
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 :	2 ans La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations prolonge l'inscription sur la LPPR pendant 2 ans, dans l'attente des résultats de l'étude post-inscription en cours.
Conditions du renouvellement :	Transmission des résultats de l'étude post-inscription en cours.
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 3 seringues.

■ Conditionnement

OSTENIL est présenté en boîte 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 16/06/1999 par TUV Product Service (0123), Allemagne.

■ 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 de 1,2 millions de daltons et la concentration est de 10 mg/ml.

OSTENIL 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

Quatre études et un protocole d'étude post-inscription sont fournis pour argumenter la demande de renouvellement d'inscription :

Une étude¹ randomisée a comparé l'efficacité et la tolérance de OSTENIL versus SYNVISIC chez 50 patients suivis pendant 150 jours. L'évaluation a porté sur l'évolution de l'indice de WOMAC sur la composante douleur et sur la composante gêne fonctionnelle.

Cette étude a été réalisée en ouvert. Sur les paramètres évalués, les 2 groupes de patients n'étaient pas comparables à l'inclusion. Cette étude n'a pas été publiée. Cette étude ne répond pas à la demande de la CEPP pour le renouvellement d'inscription.

Une étude² rétrospective multicentrique a analysé 436 patients traités pour gonarthrose. 369 patients avaient reçu OSTENIL et 67 avaient reçu SYNVISIC. Le critère d'efficacité étaient une échelle verbale (bonne, modérée, faible, insuffisante) renseigné par le médecin.

Cette étude est soumise sous forme de poster. Elle ne répond pas à la demande de la CEPP.

Une étude³ randomisée multicentrique compare 2 schémas posologiques d'OSTENIL. Soixante-dix patients par groupe, recevant 3 ou 5 injections intra-articulaires à une semaine d'intervalle, ont été comparé sur l'évolution de l'indice WOMAC pendant 12 mois. Les auteurs concluent à l'efficacité d'OSTENIL et à l'absence de différence d'efficacité entre les 2 schémas posologiques.

Cette étude est soumise sous forme de poster. L'objectif de cette étude ne permet pas de répondre à la demande de la CEPP.

Une étude⁴ multicentrique, contrôlée et randomisée a comparé SYNVISIC (222 patients) à ORTHOVISC (219 patients) et OSTENIL (219 patients) sur le sous-score de douleur de l'indice WOMAC comme critère principal et sur la tolérance. L'analyse montre qu'il n'y a pas de différence significative à 6 mois sur le critère principal entre SYNVISIC et les 2 autres acides hyaluroniques dont les résultats sont combinés. Des effets indésirables graves, dont une arthrite septique dans le groupe SYNVISIC et un choc anaphylactique dans le groupe ORTHOVISC, ont été rapportés chez 6,8% (15 sur 222) des patients ayant reçu SYNVISIC et chez 5,7% (25 sur 438) des patients ayant reçu les 2 autres acides hyaluroniques (NS). Le groupe SYNVISIC a rapporté plus d'effets indésirables locaux que les 2 autres groupes (9,5% versus 7,3%, NS), plus particulièrement des poussées inflammatoires.

Cette étude ne permet pas de répondre à la demande de la CEPP.

Afin de répondre à la demande d'étude post-inscription de la CEPP, une étude clinique portant sur l'évaluation de l'efficacité d'OSTENIL versus SYNVISIC dans le traitement de la gonarthrose

¹ Fraiman S et al. Evaluation of two intra-articular preparations of hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. Document interne, non publié

² Uebelhart D et al. Safety and efficacy of fermentative hyaluronan in knee osteoarthritis : a retrospectiv study. Osteoarthritis and Cartilage. 2003; 11: suppl. A 223

³ Belenkiy A et al. Comparative efficacy of three and five intra-articular injections of sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR). 21-24 June 2006 (abstract)

⁴ Jüni P. et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan and hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 2007 ; 56: 3610-3619

fémoro-tibiale a été mise en place. La CEPP a vérifié en juillet 2008 l'adéquation du protocole avec les objectifs définis pour le renouvellement d'inscription. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle conduite sur 250 patients. Le critère évalué est l'évolution du score moyen de la douleur mesurée par l'échelle de WOMAC à 6 mois. Cette étude a débuté en septembre 2007.

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 Rheumatology⁵ 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)⁶, la viscosupplémentation serait indiquée avant la chirurgie non conservatrice.

Les recommandations Osteoarthritis Research International⁷ (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 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^{8,9} concluent à une efficacité modérée des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose.
- Une troisième méta-analyse¹⁰ (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

⁵ ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

⁶ 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

⁷ 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

⁸ Lo et al. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA 2003 ;290 (23) :3115-21

⁹ 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

¹⁰ Bellamy et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 April 19 (2) :CD005321

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-analyse¹¹ de 2007 conclut à l'absence de supériorité de SYNVISIC, en termes d'efficacité, par rapport aux acides hyaluroniques standards et à un risque plus élevé d'effets indésirables associés à SYNVISIC.

OSTENIL 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 OSTENIL 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 2006¹², 9,6 % des hommes et 17,3 % des femmes déclarent avoir de l'arthrose. A partir de l'estimation INED de la population 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

¹¹ Reichenbach et al. Hyaluron versus Hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee : a systematic review and meta-analysis. Arthritis and Rheum 2007 ; 57 (8) : 1410-18

¹² IRDES, Enquête Santé Protection Sociale 2006

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 pilote¹³ 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 OSTENIL 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 OSTENIL 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 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.

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

Dans l'attente des résultats de l'étude post-inscription en cours, la Commission maintient l'Amélioration du Service Rendu de niveau V (ASR V) de OSTENIL par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose inscrits sur la LPP.

¹³ 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

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Transmission des résultats de l'étude post-inscription en cours.

Durée d'inscription proposée : 2 ans

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations prolonge l'inscription sur la LPPR pendant 2 ans, dans l'attente des résultats de l'étude post-inscription en cours.

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	Jüni P. et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan and hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 2007; 56: 3610-3619
Type de l'étude	Multicentrique, randomisée en trois groupes parallèles, double aveugle (ni le patient ni l'évaluateur n'avaient connaissance du traitement administré).
Date et durée de l'étude	Juin 2003 à avril 2004.
Objectifs de l'étude	Etude SVISCOT-1 : Comparer l'efficacité et la tolérance de SYNVISC (hylane, dérivé d'acide hyaluronique réticulé) et de 2 acides hyaluroniques dans la gonarthrose.
METHODE	
Critères d'inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> : - homme ou femme non enceinte, - présentant une gonarthrose, – confirmée radiologiquement, – un grade supérieur ou égal à 2 selon la classification radiologique de Kellgren et Lawrence, – symptomatique depuis au moins 6 mois, – avec douleur quasi-quotidienne sur les 3 derniers mois, – score de II à IV selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR), – ayant répondu insuffisamment ou ne pouvant tolérer ni le paracétamol ni les AINS pris aux doses adéquates. <u>Critères de non inclusion</u> : - arthrite inflammatoire, - infection du genou étudié, - chondrocalcinose, - maladie de peau au niveau de la zone d'injection, - traitement chirurgical antérieur du genou étudié, - sous traitement anticoagulant, - traitement antérieur par viscosupplémentation depuis moins de 6 mois.
Cadre et lieu de l'étude	165 centres (cabinets privés, hôpitaux, centres médicaux) en Suisse.
Produits étudiés	– SYNVISC Hylane réticulé de haut poids moléculaire, issu de crêtes de coq : 3 injections intra-articulaires à une semaine d'intervalle – ORTHOVISC acide hyaluronique de poids moléculaire intermédiaire, issu de crêtes de coq : 3 injections intra-articulaires à une semaine d'intervalle – OSTENIL acide hyaluronique de bas poids moléculaire, issu de la fermentation bactérienne : 3 injections intra-articulaires à une semaine d'intervalle Les patients avaient la possibilité de recevoir un cycle supplémentaire de 3 injections entre le 7^{ème} et le 18^{ème} mois.
Critère de jugement principal	Variation moyenne du sous-score de douleur de l'index WOMAC (WOMAC A, composé de 5 items) à 6 mois, mesuré selon l'échelle de Lickert (graduée de 0 à 4).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	▪ Variation moyenne du score global de l'index WOMAC ▪ Variations moyennes du sous-score de raideur et du sous-score de mobilité de l'index WOMAC, ▪ Qualité de vie liée à la santé mesurée par l'index « EuroQol-5D » sur une EVA, ▪ Tolérance : effets indésirables locaux (épanchement, poussée inflammatoire), effets indésirables sérieux, ▪ Coûts de santé directs.
Taille de l'échantillon	essai de supériorité : différence escomptée entre les groupes : 0,8 ; Risque alpha de 0,025 ; Puissance de 96% ; = soit 200 patients à inclure. le taux d'abandon n'est pas précisé.
Méthode de randomisation	Randomisation générée par ordinateur par blocs de 21 patients, randomisation stratifiée selon la sévérité de la gonarthrose (score WOMAC douleur < 5 et score WOMAC douleur > 5) et selon que la gonarthrose était unilatérale ou bilatérale, Assignation par randomisation centralisée.

Méthode d'analyse des résultats	Comparaison du groupe SYNVISC par rapport aux 2 autres groupes combinés. Sur population en ITT avec technique LOCF (extrapolation de la dernière observation) pour les données manquantes. Analyse stratifiée du critère principal selon l'âge, le sexe, l'index de masse corporelle, gonarthrose uni ou bilatérale et sévérité clinique ou radiologique : non prévue au protocole mais précisée au moment de l'analyse.																											
RESULTATS																												
Nombre de sujets analysés	<table><tr><td>Population</td><td>SYNVISC</td><td>ORTHOVISC</td><td>OSTENIL</td></tr><tr><td>Randomisée</td><td>222</td><td>219</td><td>219</td></tr><tr><td>ayant reçu toutes les injections</td><td>211</td><td>207</td><td>205</td></tr></table>				Population	SYNVISC	ORTHOVISC	OSTENIL	Randomisée	222	219	219	ayant reçu toutes les injections	211	207	205												
	Population	SYNVISC	ORTHOVISC	OSTENIL																								
	Randomisée	222	219	219																								
ayant reçu toutes les injections	211	207	205																									
moins de 1% de perdus de vue à 6 mois.																												
Durée du suivi	6 mois.																											
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	sur la population en ITT																											
	<table><tr><td>caractéristiques</td><td>SYNVISC</td><td>ORTHOVISC</td><td>OSTENIL</td></tr><tr><td>âge (années)</td><td>63,3</td><td>63,5</td><td>63,3</td></tr><tr><td>sexe féminin</td><td>64,9%</td><td>68,5%</td><td>65,3%</td></tr><tr><td>IMC (kg/m2)</td><td>28,2</td><td>28,1</td><td>28,6</td></tr><tr><td>WOMAC total à l'inclusion</td><td>4,6</td><td>4,6</td><td>4,7</td></tr><tr><td>WOMAC A à l'inclusion</td><td>4,5</td><td>4,6</td><td>4,6</td></tr></table>				caractéristiques	SYNVISC	ORTHOVISC	OSTENIL	âge (années)	63,3	63,5	63,3	sexe féminin	64,9%	68,5%	65,3%	IMC (kg/m2)	28,2	28,1	28,6	WOMAC total à l'inclusion	4,6	4,6	4,7	WOMAC A à l'inclusion	4,5	4,6	4,6
	caractéristiques	SYNVISC	ORTHOVISC	OSTENIL																								
	âge (années)	63,3	63,5	63,3																								
	sexe féminin	64,9%	68,5%	65,3%																								
	IMC (kg/m2)	28,2	28,1	28,6																								
	WOMAC total à l'inclusion	4,6	4,6	4,7																								
	WOMAC A à l'inclusion	4,5	4,6	4,6																								
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Il n'y a pas de différence significative sur le sous-score douleur de l'indice de WOMAC entre le groupe SYNVISC et les 2 autres groupes d'acides hyaluroniques à 3 et 6 mois (différence sur la diminution de la douleur inférieure à 0,1).																											
Résultats d'efficacité inhérents aux critères secondaires.	Variation moyenne du score global de l'index WOMAC : La différence à 6 mois entre les 2 groupes est de 0,1 (IC95% : 0,2 – 0,4).																											
	Variations moyennes du sous-score de raideur de l'index WOMAC : La différence à 6 mois entre les 2 groupes est de 0,1 (IC95% : 0,3 – 0,4).																											
	Variations moyennes du sous-score de mobilité de l'index WOMAC : La différence à 6 mois entre les 2 groupes est de 0,1 (IC95% : 0,2 – 0,4).																											
	Qualité de vie lié à la santé mesurée par l'index « EuroQol-5D » sur une EVA : La différence à 6 mois entre les 2 groupes est de 0,1 (IC95% : 0,2 – 0,4).																											

Tolérance	Des effets indésirables (EI) graves ont été rapportés lors du premier cycle (jusqu'au 6 ^{ème} mois) :			
		SYNVISC n=222	ORTHOVISC n=219	OSTENIL n=219
	EI graves	15 (6,8%)	12 (5,5%)	13 (5,9%)
	dont jugés comme relation probable :			
	arthrite septique		1	
	choc anaphylactique	1		
	Des effets indésirables locaux ont été rapportés lors des 2 cycles :			
	1^{er} cycle	SYNVISC n=222	ORTHOVISC/ OSTENIL n=438	différence (IC 95%)
	EI locaux :	21 (9,5%)	32 (7,3%)	2,2 (-2,4 ; 6,7)
	épanchement	7 (3,2%)	14 (3,2%)	0,0 (-2,9 ; 2,8)
	poussée inflammatoire	19 (8,6%)	23 (5,3%)	3,3 (-0,9 ; 7,5)
	nécessitant l'injection de corticoïdes	5 (2,3%)	5 (1,1%)	1,2 (-1,1 ; 3,3)
	nécessitant l'arrêt du traitement	2 (0,9%)	6 (1,4%)	-0,5 (-2,1 ; 1,2)
	2^{ème} cycle (entre le 7^{ème} et le 18^{ème} mois)	SYNVISC n=110	ORTHOVISC/ OSTENIL n=220	différence (IC 95%)
	EI locaux :	10 (9,1%)	6 (2,7%)	6,4 (0,6 ; 12,2)
	épanchement	8 (7,3%)	6 (2,7%)	4,6 (-0,8 ; 9,9)
	poussée inflammatoire	7 (6,4%)	0	6,4 (1,8 ; 10,9)
	nécessitant l'injection de corticoïdes	4 (3,6%)	0	3,6 (0,1 ; 7,1)
	nécessitant l'arrêt du traitement	5 (4,5%)	0	4,5 (0,7 ; 8,4)