



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

6 octobre 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	SYNVISC, Hylane G-F 20 , solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
Modèles et références retenus :	Boîte de 3 seringues
Fabricant :	GENZYME BIOSURGERY (Etats-Unis)
Demandeur :	GENZYME SAS (France)
Données disponibles :	- Avis de la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations du 2 juin 2004 concernant le dispositif SYNVISC. - Une étude spécifique de SYNVISC fournie dans le dossier : étude contrôlée, randomisée, en simple aveugle, versus HYALGAN, ayant comme objectif l'évaluation de l'efficacité de SYNVISC dans la gonarthrose primitive. 292 patients ont été suivis pendant 12 mois. - Une étude multicentrique, contrôlée et randomisée comparant SYNVISC à ORTHOVISC et OSTENIL sur le sous-score de douleur de l'indice de WOMAC comme critère principal et sur la tolérance. 660 patients ont été suivis pendant 18 mois. - Une méta-analyse de 13 études cliniques randomisées, soit 2085 patients suivis entre 3 semaines et 1 an, comparant l'efficacité et la tolérance de SYNVISC aux acides hyaluroniques standards dans la gonarthrose.
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.

■ **Modèles et références**

Boîte de 3 seringues.

■ **Conditionnement**

SYNVISC est présenté en seringue pré-remplie 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

- Troisième demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR : 1^{er} renouvellement en 2002 et 2^{ème} 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 12/11/1995 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 $7,2 \pm 0,3$). SYNVISC 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 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

En 2004, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations a rendu un avis¹ sur le dispositif SYNVISIC après analyse de 18 études comprenant 4792 patients. 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 SYNVISIC. Deux études comparatives par rapport aux acides hyaluroniques HYALGAN et ARTZ ont été retenues pour l'évaluation de l'amélioration du service rendu.

Une nouvelle étude² est fournie dans le dossier de demande de renouvellement d'inscription. Il s'agit d'une étude clinique monocentrique, comparative, randomisée, réalisée en simple aveugle. L'objectif était de comparer SYNVISIC (199 patients inclus) à HYALGAN (193 patients inclus), sur la variation du score de la douleur du genou (mesurée par EVA graduée de 0 à 10 cm) à 26 semaines. L'analyse montre que la différence inter-groupe est statistiquement significative en faveur de SYNVISIC à 26 semaines (3,3 pour le groupe SYNVISIC versus 0,7 pour le groupe HYALGAN ; $p=0,02$). Un patient du groupe SYNVISIC a eu, 5 jours après la 3^{ème} injection, un tableau d'arthrite pseudo-septique, sans germe retrouvé, ayant nécessité une hospitalisation. Une réserve méthodologique pondère les conclusions de cette étude favorable à SYNVISIC. Le score de la douleur pour le groupe de référence HYALGAN n'est pas amélioré à 26 semaines par rapport à J0 (6,6 à J0 et 5,9 à 26 semaines, différence 0,7 (NS)). Ainsi, la référence n'a pas montré son efficacité habituelle dans les conditions de réalisation de l'étude. L'analyse du protocole fait apparaître notamment que les patients avaient connaissance du traitement qui leur était administré. Au total, les résultats de cette étude ne sont pas interprétables. L'ensemble des résultats de cette étude est fourni en annexe.

Deux autres études, non fournies dans le dossier, ont été identifiées :

Une étude³ 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 tendance se confirme chez les patients qui ont reçu un deuxième cycle de traitement, entre le 7^{ème} et le 18^{ème} mois (9,1% versus 2,7%).

Une méta-analyse⁴ de 13 études cliniques randomisées a comparé l'efficacité et la tolérance de SYNVISIC aux acides hyaluroniques standards dans la gonarthrose. Le suivi des études étaient compris entre 3 semaines et 1 an (médiane à 6 mois). Au total, 2085 patients ont été inclus. Cette méta-analyse a conclu 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 (douleur, inflammation, gonflement) associés à SYNVISIC (risque relatif de 1,91 [95% CI : 1,04 ; 3,49]).

¹ Avis CEPP du 2 juin 2004 sur le dispositif SYNVISIC

² Raman R et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee - a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008 ; 15(4):318-24

³ Jüni P. et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan and hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2007 ; 56: 3610-3619

⁴ Reichenbach et al. Hylan versus Hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee : a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and Rheum* 2007 ; 57 (8) : 1410-18

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 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.
- La méta-analyse⁴ 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.

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

SYNVISC 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 SYNVISIC 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 2006¹¹, 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 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 pilote¹² 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.

¹¹ IRDES, Enquête Santé Protection Sociale 2006

¹² 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

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 souffrant 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 SYNVISIC 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 SYNVISIC 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

Compte tenu des réserves méthodologiques émises sur l'étude Raman² et des conclusions de la méta-analyse⁴, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) de SYNVISIC 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	Raman R, Dutta A, Day N, Sharma HK, Shaw CJ, Johnson GV. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee - a prospective randomized clinical trial. Knee. 2008 Aug;15(4):318-24
Type de l'étude	Comparative, randomisée, en groupes parallèles, monocentrique, simple aveugle (l'évaluateur n'avait pas connaissance du traitement administré).
Date et durée de l'étude	Novembre 2005 à septembre 2007.
Objectifs de l'étude	Evaluer l'efficacité de SYNVISCO versus HYALGAN dans la gonarthrose primaire.
METHODE	
Critères d'inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> : – gonarthrose primitive femoro-tibiale +/- femoro-patellaire – douleur du genou au moins à 6 sur EVA allant de 0 (absence de douleur) à 10 cm (douleur insupportable) <u>Critères de non inclusion</u> : – chirurgie du genou – antécédents d'infiltration de corticoïdes, d'anesthésiques ou d'acide hyaluronique dans le genou
Cadre et lieu de l'étude	1 centre au Royaume Uni
Produits étudiés	– hylane G-F 20, SYNVISCO : 3 injections consécutives à une semaine d'intervalle – hyaluronate de sodium, HYALGAN : 5 injections consécutives à une semaine d'intervalle Les patients ne devaient pas prendre d'antalgique 24 heures avant chaque évaluation. Après la première injection, ils devaient éviter de consommer des AINS pendant les 6 premiers mois.
Critère de jugement principal	Variation du score de douleur du genou (mesurée par EVA) entre le début de l'étude (mesure avant la 1 ^{ère} injection) et la 26 ^{ème} semaine.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<u>Efficacité</u> Différence entre les deux groupes de la variation entre le début de l'étude et les 6 ^{ème} , 12 ^{ème} , 26 ^{ème} et 52 ^{ème} semaines de l'essai des paramètres suivants : - variation de l'indice de WOMAC (évalué par l'échelle verbale de Likert) sur les 3 dimensions : douleur, raideur, fonction ; - variation du score Oxford Knee (12 questions cotées de 1 (bon) à 5 (mauvais)) ; - satisfaction globale du patient vis-à-vis du traitement mesurée par EVA ; - qualité de vie liée à la santé mesurée grâce à l'index « EuroQol-5D index » (exploration de l'état de santé global par EVA (0 à 10) et de la qualité de vie relative à la santé sous 5 dimensions : mobilité, les soins corporels, l'activité usuelle, l'anxiété/la dépression et la douleur/l'inconfort) ; - recours à l'utilisation de traitements médicamenteux concomitants (paracétamol, AINS). <u>Tolérance</u> - recueil des effets indésirables à chaque visite, classés en mineurs ou majeurs, et en particulier ceux survenant dans les 48 heures suivant l'injection.
Taille de l'échantillon	<u>Etude de supériorité</u> : Différence et écart-type (non précisés) déterminés sur la base des résultats d'une étude pilote sur 30 patients répartis en 3 groupes (SYNVISCO, HYALGAN et corticoïdes) suivis 3 mois ; risque alpha de 0,05 ; puissance de 80% ; taux d'abandon de 10% ; = soit 344 patients à inclure.
Méthode de randomisation	Randomisation simple par blocs de 8 patients à l'aide du logiciel informatique Clinistat.
Méthode d'analyse des résultats	Sur population ITT avec technique LOCF (extrapolation de la dernière observation) pour les données manquantes La population ITT a été définie comme la population de patients randomisés et pour lesquels au moins une évaluation du critère principal était disponible.

RESULTATS						
Nombre de sujets analysés	nombre de patients	SYNVISC	HYALGAN			
	patients randomisés	199	193			
	patients analysés (ITT)	194	186			
	abandon volontaire	5	7			
	non observance	1	15			
	perdu de vue	8	11			
Durée du suivi	12 mois					
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Stade III de la classification de Kellgren Lawrence pour 61 % des patients du groupe SYNVISC et 59 % des patients du groupe HYALGAN Age moyen : 67,2 ans et sexe ratio de 2,1F/1H : pas de différence statistiquement significative entre les groupes.					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Différence inter-groupe de la variation du score de douleur (EVA) à 6 mois : La mesure de la différence intergroupe de la variation du score de douleur par EVA est statistiquement significative en faveur de SYNVISC à 6 mois (3,3 versus 0,7 ; p=0,02).					
		score EVA en pré-injection		score EVA à 6 mois		
	SYNVISC	6,7		3,4		
	variation du score EVA par rapport à la valeur initiale		3,3 (p=0,02)			
	HYALGAN	6,6		5,9		
	variation du score EVA par rapport à la valeur initiale		0,7 (p>0,05)			
Résultats d'efficacité inhérents aux critères secondaires.	Différence intergroupes (p)		NS		0,02	
	Analyse de l'indice de WOMAC sous score A (douleur) :					
		pré-injection	6 semaines	3 mois	6 mois	12 mois
	SYNVISC	9,2	6,6 (p=0,04)	3,8 (p=0,01)	5,1 (p=0,02)	5,8 (p=0,03)
	HYALGAN	8,8	8,4 (NS)	5,9 (p=0,04)	8,3 (p>0,05)	8,5 (p>0,05)
	Différence intergroupes (p)	NS	NS	0,02	0,01	0,007
	Analyse de l'indice de WOMAC sous score B (raideur) : Une amélioration est observée mais la différence entre les groupes n'est pas significative : les chiffres ne sont pas communiqués.					
	Analyse de l'indice de WOMAC sous score C (fonction) :					
		Pré-injection	6 semaines	3 mois	6 mois	12 mois
	SYNVISC	36,1	29,3 (p>0,05)	17,7 (p=0,03)	14,3 (p=0,02)	15,0 (p=0,03)
	HYALGAN	34,7	28,6 (p>0,05)	18,4 (p=0,04)	27,9 (p>0,05)	33,3 (p>0,05)
	Différence intergroupes (p)	>0,05	>0,05	>0,05	0,02	0,004
	Score Oxford Knee :					
		Pré-injection	6 semaines	3 mois	6 mois	12 mois
	SYNVISC	36	21 (p=0,03)	30 (p>0,05)	21 (p=0,03)	24 (p=0,04)
	HYALGAN	41	37 (p>0,05)	27 (p=0,03)	32 (p>0,05)	34 (p>0,05)
	Différence intergroupes (p)	>0,05	>0,05	>0,05	0,009	0,02

Tolérance	Aucun événement indésirable systémique n'a été rapporté dans l'un ou l'autre groupe de traitement. Il n'y a pas eu de sortie d'étude due à un événement indésirable. Des événements indésirables considérés comme liés à l'administration du traitement ont été rapportés chez 39 patients du groupe SYNVISIC et chez 30 patients du groupe HYALGAN : <u>Groupe SYNVISIC</u> Un événement indésirable majeur est survenu : tableau d'arthrite pseudo-septique sans germe retrouvé, 5 jours après la 3^{ème} injection et ayant nécessité une hospitalisation. <u>Groupe HALGAN</u> Tous les événements rapportés ont été considérés comme mineurs (douleur au point d'injection); ils sont survenus dans les 48 heures suivant l'injection et étaient en rapport avec le genou traité.
------------------	--

Référence	Jüni P. et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan and hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. <i>Arthritis Rheum.</i> 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 (hylan, 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 Hylan 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, Assignment 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)