



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

28 septembre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	DUROLANE , solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
Modèles et références retenus :	Boîte de 1 seringue
Fabricant :	SMITH AND NEPHEW Inc. (U.S.A.)
Demandeur :	SMITH AND NEPHEW Orthopaedics France SAS
Données disponibles :	A la suite de l'avis de la CEPP du 26 mai 2004, deux nouvelles études spécifiques à DUROLANE sont fournies : La première étude compare l'efficacité de DUROLANE et de SYNVISCO-ONE administrés en mono-injection. Les résultats incomplets fournis sous la forme d'un résumé ne peuvent pas être retenus pour l'évaluation. La deuxième étude compare en non-infériorité DUROLANE à des injections intra-articulaires de corticoïde sur la douleur à 12 semaines. Un protocole d'étude clinique mis en place par le demandeur dans le cadre de la demande d'étude post-inscription est en cours mais 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.
Éléments 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 d'une seule injection par an et par genou. La prescription et la réalisation de cette injection 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 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).

■ **Modèle et référence**

Boîte de 1 seringue, référence : 1081110.

■ **Conditionnement**

DUROLANE est présenté en boîte d'une seringue pré-remplie de 3 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

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

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.

- Douze 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 par British Standards Institution Product services (0086), Grande-Bretagne.

■ **Description**

Solution visco-élastique 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 supérieur à 90 millions de daltons et la concentration est de 20 mg/ml.

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

■ **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

Deux nouvelles études spécifiques à DUROLANE sont fournies dans le dossier :

La première étude clinique¹ compare l'efficacité de DUROLANE à SYNVISCO-ONE administrés en mono-injection. Les résultats incomplets fournis sous la forme d'un résumé ne peuvent pas être retenus pour l'évaluation.

La deuxième étude², multicentrique et randomisée, vise à démontrer la non-infériorité de DUROLANE comparé à la méthyl-prednisolone, sur la composante douleur de l'indice de WOMAC, à 12 semaines. Les pourcentages de patients répondeurs (amélioration d'au moins 40% et d'au moins 5 points par rapport à l'inclusion de la composante douleur de l'indice de WOMAC) étaient de 44,6% dans le groupe DUROLANE et de 46,2% dans le groupe méthylprednisolone sur la population en per-protocole. La différence était de -1,6 [IC 95% -11,2 ; 7,9]. La limite inférieure de l'intervalle de confiance (- 11,2) étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (- 15), l'hypothèse de non-infériorité de DUROLANE est vérifiée. La supériorité de DUROLANE sur la méthyl-prednisolone a été testée mais n'est pas démontrée car la différence inter-groupe de la variation de la composante douleur de l'indice de WOMAC à la semaine 12 n'était pas statistiquement significative (p=0,587). Les pourcentages de patients répondeurs sont stables dans les 2 groupes jusqu'à la 18^{ème} semaine. Ce taux de réponse chute de 18% entre la 18^{ème} et 26^{ème} semaine dans le groupe méthylprednisolone (45,2 à 36,9%) tandis qu'il reste stable dans le groupe DUROLANE (43 à 43,9%). Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté. Le groupe DUROLANE a rapporté 32 cas d'arthralgies (32/221) versus 7 cas (7/221) dans le groupe méthylprednisolone. Le choix du comparateur (corticoïde) et la durée du suivi (12 semaines) ne correspondent aux objectifs définis par la Commission pour le renouvellement d'inscription.

Afin de répondre à la demande d'étude post-inscription de la CEPP, une étude clinique de non-infériorité de DUROLANE *versus* un traitement d'acide hyaluronique à 3 injections (HYALGAN) a été mise en place. La HAS a vérifié en mai 2010 l'adéquation du protocole avec les objectifs définis pour le renouvellement d'inscription. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle prévue sur 290 patients. Le critère évalué est l'évolution du score moyen WOMAC de la douleur à 24 semaines. Les résultats de cette étude ne sont pas encore disponibles.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique et de compensation du handicap

¹ Mac Grath A. et al. A comparison of 2 leading intra-articular hyaluronic acid agents in athletes with chondral damages of the knee. Paper presented at EFFORT Congress 2010. June 2-5, 2010, Madrid.

² Arden N. Double-blind, randomized, parallel group, multicenter study of Durolane compared to methylprednisolone in subjects with osteoarthritis of the knee. Clinical study report n°35GA0608, Q-Med AB.

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 Rheumatology³ 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)⁴, la viscosupplémentation serait indiquée avant la chirurgie non conservatrice.

Les recommandations Osteoarthritis Research International⁵ (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^{6,7} concluent à une efficacité modérée des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose.
- La troisième méta-analyse⁸ (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-analyse⁹ 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.

³ ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

⁴ 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

⁵ 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

⁶ Lo et al. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA 2003 ;290 (23) :3115-21

⁷ 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

⁸ Bellamy et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 April 19 (2) :CD005321

⁹ 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

DUROLANE 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 DUROLANE 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 2006¹⁰, 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 pilote¹¹ 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.

¹⁰ IRDES, Enquête Santé Protection Sociale 2006

¹¹ 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 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 DUROLANE 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 nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu de DUROLANE 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 d'une injection maximum par an et par genou.

La prescription et la réalisation de cette injection 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 DUROLANE par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose inscrits sur la LPP.

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 prolonge l'inscription sur la LPP 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	Rapport d'étude protocole n°35GA0608, Q-M ed AB 2008
Type de l'étude	Multicentrique, randomisée en deux groupes parallèles, double aveugle (ni le patient ni l'évaluateur n'avaient connaissance du traitement administré).
Date et durée de l'étude	Mars 2007 à octobre 2008.
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité, en terme d'efficacité symptomatique dans la gonarthrose, d'une injection intra-articulaire de DUROLANE par rapport à la méthyl-prednisolone à 12 semaines.
METHODE	
Critères d'inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> : - hommes ou femmes âgés de 35 à 80 ans. - présentant une gonarthrose, confirmée radiologiquement, selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR), unilatérale, symptomatique (sous-score WOMAC A « Importance de la douleur » (mesuré avec l'échelle de Lickert) compris entre 7 et 17, IMC inférieur à 40. <u>Critères de non inclusion</u> : - Gonarthrose bilatérale (score WOMAC du genou controlatéral supérieur à 3), - Arthrose dans une autre localisation, - Épanchement du genou, - Score radiologique de Kellgren and Lawrence à IV à l'inclusion, - Prise d'antalgiques dans les 24 h précédant la visite d'inclusion, - Traitement du genou évalué par un acide hyaluronique dans les 9 mois précédents, - Injection de corticoïdes dans le genou étudié dans les trois mois précédents, - Chirurgie du genou dans les 12 mois précédents.
Cadre et lieu de l'étude	multicentrique (24 centres : Canada, Suède, Grande-Bretagne)
Produits étudiés	- DUROLANE : 1 injection intra-articulaire (3 ml). - METHYL-PREDNISOLONE : 1 injection intra-articulaire (1 ml). Tous les patients ont reçu une injection intra-articulaire de 2 ml de lidocaïne à 1% avant l'injection des produits de l'étude. Le paracétamol est autorisé en traitement de secours.
Critère de jugement principal	Pourcentage de répondeurs à la semaine 12 sur le sous-score de douleur de l'index WOMAC (coté de 0 à 20) : amélioration d'au moins 40% et d'au moins 5 points par rapport à l'inclusion. L'index WOMAC douleur est composé de 5 items cotés selon l'intensité des symptômes (échelle de Likert à 5 niveaux où 0 = aucune douleur, 1 = douleur minime, 2 = modérée, 3 = sévère, 4 = très sévère).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	▪ Composante raideur de l'indice WOMAC aux semaines 6, 12, 18 et 26 ▪ Composante douleur de l'indice WOMAC aux semaines 6, 12, 18 et 26 ▪ Composante fonction de l'indice WOMAC aux semaines 6, 12, 18 et 26 ▪ Jugement global de la maladie par le patient aux semaines 6, 12, 18 et 26 ▪ Niveaux d'activité physique aux semaines 6, 12, 18 et 26 ▪ Tolérance : effets indésirables et effets secondaires / effets indésirables sévères
Taille de l'échantillon	Etude de non infériorité : proportion de répondeurs dans chaque groupe : 45% risque alpha pour un test unilatéral 0,025 (ou bilatéral à 0,05) Ecart-type estimé à 3,6 ; Limite de non-infériorité : 15% ; Puissance de 80% ; = soit 432 patients à inclure pour avoir 360 patients évaluable (180 dans chaque groupe)
Méthode de randomisation	Randomisation de type 1 : 1, équilibrée par centre. Attribution des traitements dans l'ordre chronologique des numéros indiqués sur les unités de traitement.
Méthode d'analyse des résultats	Sur population FAP Full Analysis Population (population de patients inclus correctement et qui ont une évaluation à l'inclusion et après traitement). Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité était testée. Sur population tolérance, comprenant les patients qui ont reçu le traitement de l'étude.

	Population évaluable (EP) : patients de la population FAP qui n'ont pas de déviation au protocole et qui ont une évaluation à la semaine 12 et à la semaine 26. Modèle d'imputation multiple pour gérer les données manquantes.				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés		Population	DUROLANE	Méthyl-prednisolone	Total
		tolérance	221	221	442
		FAP	218	215	433
		EP12	185	201	386
		EP26	171	173	344
		sorties d'essai	23	21	
Durée du suivi	26 semaines en double aveugle				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	caractéristiques		DUROLANE (n=221)		Méthyl-prednisolone (n=221)
	âge (années)		61,9 +/- 9,6		61,5 +/- 9,9
	sexe masculin		49,1%		52,6%
	IMC (kg/m2)		28,2 +/- 4,2		28,3 +/- 4,1
	ancienneté maladie (ans)		4,7 +/- 5,4		4,9 +/- 6,3
	antalgiques ou AINS à l'inclusion		63,8%		55,3%
	WOMAC douleur à l'inclusion		10,1 +/- 2,2		10,0 +/- 2,3
	Résultats inhérents au critère de jugement principal	Différence inter-groupe des pourcentages de répondeurs sur le sous-score WOMAC douleur à la semaine 12 : analyse principale en population FAP :			
		DUROLANE n=218	Méthyl-prednisolone n=215	différence [95% IC] DUROLANE - Méthyl-prednisolone	
pourcentage moyen de répondeurs		44,6%	46,2%	-1,6 [-11,2 ; 7,9]	
Limite de non-infériorité fixée : - 15%					
La limite inférieure de l'intervalle de confiance (-11,2) est supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (-15) : l'hypothèse de non-infériorité est vérifiée.					
Changement du score WOMAC douleur (0-20) à la semaine 12 :					
		DUROLANE n=218	Méthyl-prednisolone n=215	différence [95% IC] DUROLANE - Méthyl-prednisolone	p
inclusion		10,1 +/- 0,15	10,0 +/- 0,16	-	
semaine 12		-4,2 +/- 0,26	- 4,1 +/- 0,27	- 0,07	0,857
La différence inter-groupe n'est pas statistiquement significative (p=0,587 à la semaine 12) : la supériorité de DUROLANE sur Méthyl-prednisolone n'est pas démontrée.					
Résultats d'efficacité inhérents aux critères secondaires	Aucune différence statistiquement significative n'est apparue entre les 2 groupes de traitement sur les paramètres WOMAC fonction et raideur, sur le jugement global de la maldie par le patient et sur le niveau d'activité physique aux semaines 6, 12, 18 et 26.				
Tolérance	Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté. 48/221 des patients (64 effets indésirables) du groupe DUROLANE et 15/221 (6,8%) des patients (15 effets indésirables) du groupe méthyl-prednisolone ont rapporté au moins un effet indésirable lié au traitement. Le groupe DUROLANE rapporte 32 cas d'arthralgies (32/221) alors que 7 cas sont rapportés (7/221) dans le groupe Méthylprednisolone. La durée des arthralgies était en moyenne de 8 jours dans le groupe DUROLANE et de 14 jours dans le groupe Méthylprednisolone.				

