



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

30 mai 2007

CONCLUSIONS	
Nom :	EUFLEXXA , solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
Modèles et références retenus :	- Boîte de 1 seringue - Boîte de 3 seringues
Fabricant :	BIO-TECHNOLOGY GENERAL Ltd. (Israël)
Demandeur :	FERRING SAS (France)
Données disponibles :	Trois études spécifiques d'EUFLEXXA sont fournies dans le dossier : • Une étude versus placebo, non publiée : il s'agit d'une étude monocentrique prospective, randomisée, en simple aveugle menée entre 1997 et 1999. 49 patients ont été inclus et suivis pendant 20 semaines. Des difficultés de recrutement ont conduit à la suspension prématurée des inclusions. Les résultats ne pouvant être interprétés du point de vue statistique, cette étude n'a pas été retenue. • Une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, publiée: 321 patients ont été suivis pendant 12 semaines dans cette étude multicentrique de non-infériorité ayant comme objectif l'évaluation de l'efficacité d'EUFLEXXA versus un autre acide hyaluronique (SYNVISCO) dans le traitement de la gonarthrose. • Un suivi clinique post-commercialisation mené sur 5 centres rapporte le suivi à 12 semaines de 94 patients.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique des acides hyaluroniques dans le traitement symptomatique de la gonarthrose, - l'intérêt de santé publique attendu compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de cette pathologie.
Indications :	Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cette indication correspond à celle retenue sur la LPPR pour les acides hyaluroniques déjà inscrits.
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles actuellement retenues sur la LPPR : - Prise en charge 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 de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide

	hyaluronique doivent être spécifiées sur les documents d'information du produit.
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV par rapport à l'acide hyaluronique SYNVISIC inscrit sur la LPPR
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations se réserve le droit de réévaluer EUFLEXXA en 2009-2010 lors de la révision de l'ensemble des acides hyaluroniques inscrits sur la LPPR.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	65 000 à 170 000 sujets

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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

■ **Modèles et références**

- Boîte de 1 seringue
- Boîte de 3 seringues

■ **Conditionnement**

EUFLEXXA est présenté en seringue en verre pré-remplie de 2,25 ml, munie d'un adaptateur Luer.

■ **Applications**

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :
« Traitement de la douleur associée de l'arthrose du genou »

Historique du remboursement

- Première demande d'inscription sur la LPPR.
- Actuellement, onze solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique sont inscrites sur la LPPR sous nom de marque et 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 17/03/2006 par Medical Device Certification GmbH (0483), Allemagne.

■ **Description**

Solution stérile, apyrogène d'acide hyaluronique à 10 mg/ml en solution tampon physiologique et de poids moléculaire de 3 millions de daltons environ (2,4 à 3,6 millions de daltons).

L'acide hyaluronique est issu de fermentation bactérienne utilisant un milieu ne contenant aucun dérivé d'origine animale.

EUFLEXXA 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.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Trois études spécifiques de l'acide hyaluronique EUFLEXXA sont fournies :

- Une étude versus placebo, non publiée : il s'agit d'une étude monocentrique prospective, randomisée, en simple aveugle menée entre 1997 et 1999. Compte tenu de difficultés de recrutement, il a été décidé de mettre fin aux inclusions un an après le début des inclusions. Les résultats ne pouvant être interprétés du point de vue statistique, cette étude n'a pas été retenue.

- Une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle¹ : au total, 321 patients ont été randomisés dans cette étude multicentrique de non-infériorité ayant comme objectif l'évaluation de l'efficacité d'EUFLEXXA versus un autre acide hyaluronique (SYNVISC) dans le traitement de la gonarthrose.

Les patients ont reçu une injection intra-articulaire une fois par semaine pendant 3 semaines et sont suivis pendant 12 semaines. Tout autre traitement de la gonarthrose en dehors du paracétamol devait être interrompu.

Le critère de jugement principal est l'évolution du score moyen résultant des 5 items du score douleur de l'index de Western Ontario McMaster University Osteoarthritis (WOMAC), évalués sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) allant de 0 à 100, entre l'inclusion et la date de point (semaine 12).

La réduction moyenne du score de douleur de l'index de WOMAC à 12 semaines par rapport à l'état basal est de 29,9 mm $\pm$ 1,7 pour le groupe EUFLEXXA (n=160) et de 28,4 mm $\pm$ 1,7 pour le groupe SYNVISC (n=161).

La borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de la différence d'effet entre les deux traitements était de 2,4 mm, valeur inférieure à la borne fixée (< 4,16 mm) comme critère prospectif démontrant la non-infériorité d'EUFLEXXA par rapport à SYNVISC.

La consommation moyenne de paracétamol pendant la totalité de l'étude est de 51,1 comprimés par patient pour le groupe EUFLEXXA et de 67,7 comprimés par patient pour le groupe SYNVISC. Une différence significative est mise en évidence (p<0,001), elle va dans le sens d'une diminution de consommation de paracétamol dans le groupe EUFLEXXA.

La tolérance est évaluée par le nombre de sujets ayant eu un épanchement, soit 1 patient dans le groupe EUFLEXXA et 13 patients dans le groupe SYNVISC. Une différence significative est mise en évidence (p=0,0015), en faveur d'EUFLEXXA.

L'ensemble des résultats sont résumés en annexe.

- Un suivi clinique post-commercialisation mené sur 5 centres :

94 patients ayant reçu au total 289 injections d'EUFLEXXA ont été suivis pendant 12 semaines.

Les données collectées portaient sur l'évaluation de la douleur et de la performance par l'index de WOMAC, la douleur au mouvement, l'évaluation du handicap et le recueil des effets indésirables.

- La douleur de l'arthrose du genou est soulagée chez 75,8% des patients traités, un mois après la troisième injection (semaine 8) et chez 68,1%, deux mois après l'initiation du traitement (semaine 12). [Chiffres absolus non communiqués]

- 8 sujets (8,5%) ont rapporté des effets indésirables : aucun n'a été jugé grave.

¹ Kirchner M, Marshall RN. A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis and cartilage 2006; 14:154-162.

Trois méta-analyses concernant les acides hyaluroniques sont disponibles :

- Deux méta-analyses^{2,3} concluent à une efficacité modérée des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose.
- Une troisième méta-analyse⁴ (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.

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.

Comparaison avec les corticoïdes en injection intra-articulaire :

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

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

Comparaison avec des AINS administrés par voie orale :

La viscosupplémentation et la prise d'AINS sont deux traitements symptomatiques de la gonarthrose. Selon les auteurs d'une méta-analyse étudiant les acides hyaluroniques, l'efficacité des AINS et des acides hyaluroniques serait comparable 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.

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

A l'heure actuelle, la place de la viscosupplémentation dans la stratégie thérapeutique n'est pas complètement définie. Elle semble correspondre à un traitement de 3^{ème} intention après

² Lo et al. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. Jama 2003 ;290 (23) :3115-21

³ Wang et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. The Journal of Bone and Joint Surgery 2004 ;86-A(3) :538-45

⁴ Bellamy et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 (2) :CD005321

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 :1145-55

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.

Au vu des données fournies, la Commission estime qu'EUFLEXXA a un intérêt thérapeutique dans le traitement de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. L'évolution de cette affection se caractérise par les symptômes suivants : douleur, craquements, raideur.

L'arthrose peut conduire à une gêne fonctionnelle et à des déformations. Coxarthrose et gonarthrose sont responsables d'une diminution de la qualité de vie et leur retentissement psychologique est important.

L'arthrose est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et est susceptible d'entraîner un handicap.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

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

- Selon les données de l'enquête « Santé et protection sociale » du CREDES (rapport du Haut Comité de Santé Publique), la population d'arthrosiques serait de l'ordre de 4 à 5 millions d'individus.

- Une enquête épidémiologique française sur l'arthrose (congrès français de rhumatologie – novembre 2001) a été réalisée en 2000 auprès de 5 000 médecins (90% de généralistes et 10% de rhumatologues). Au total, 10 412 patients arthrosiques ont été inclus, dont 84,5% avaient un diagnostic clinique et radiologique d'arthrose. Dans 31,5% des cas, le genou était touché, soit 1,3 à 1,6 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 2000 à 1,7 millions.

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,3 et 1,7 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France.

2.3 Impact

L'acide hyaluronique EUFLEXXA répond à un besoin déjà couvert.

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

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

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Celles actuellement retenues sur la LPPR :

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

Amélioration du Service Attendu

Compte tenu des données comparatives fournies en matière de tolérance, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Attendu mineure (ASA IV) d'EUFLEXXA par rapport à SYNVISCO, solution d'acide hyaluronique déjà inscrite.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

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

Durée d'inscription proposée : 5 ans

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

Population cible

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

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,3 et 1,7 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 entre 65 000 et 170 000 sujets.

A titre indicatif, selon les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), le traitement chirurgical de la gonarthrose a représenté 66 363 actes en 2005.

Le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France est estimé entre 1,3 et 1,7 millions. La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique utilisées dans le traitement de la gonarthrose serait de l'ordre de 65 000 à 170 000 sujets.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Kirchner M, Marshall RN. A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis and cartilage 2006; 14:154-162.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée, en double aveugle, de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Juin 1999 – Juillet 2000
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'acide hyaluronique (EUFLEXXA) versus un autre acide hyaluronique (SYNVISC) dans le traitement de la gonarthrose.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients âgés de 50 à 80 ans ayant une gonarthrose : - confirmée selon les critères d'Altman, - de stade radiologique 2 ou 3 selon classification de Kellgren & Lawrence, - symptomatique depuis plus d'un an, - douleur du genou modérée à sévère = score moyen de la composante douleur (comportant 5 items) du Western Ontario McMaster University Osteoarthritis (WOMAC) compris entre 41 et 80 mm sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) allant de 0 mm (absence de douleur) à 100 mm (douleur insupportable). Une seule des 5 valeurs pouvait être supérieure à 80 ou inférieure à 20.
Cadre et lieu de l'étude	10 centres en Allemagne
Produits étudiés	<u>Dispositif testé</u> : Acide hyaluronique de poids moléculaire de 2,4 à 3,6 millions de daltons, EUFLEXXA <u>Compareur</u> : Acide hyaluronique réticulé de poids moléculaire de 6 millions de daltons, SYNVISIC Injection intra-articulaire 1 fois / semaine pendant 3 semaines. Interruption de tout autre traitement de la gonarthrose en dehors du paracétamol (pris en cas de douleur = traitement de recours)
Critère de jugement principal	Evolution du score moyen résultant des 5 items du score douleur de l'index WOMAC, évalués sur une EVA allant de 0 à 100, entre l'inclusion et la date de point (semaine 12). Les 5 items composant le score douleur de WOMAC sont : - douleur à la marche sur surface plane - douleur en montant et descendant les escaliers - douleur lors du repos nocturne - douleur en s'asseyant ou en s'allongeant - douleur à la station debout
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Score WOMAC complet (24 items : 5 items douleur, 2 items raideur, 17 items fonction physique), - Evaluation globale du traitement par le patient, - Consommation de paracétamol (traitement de recours en cas de douleur).
Taille de l'échantillon	Formulation en non-infériorité sur le critère principal. Hypothèses retenues pour le calcul du nombre de sujets nécessaires : - objectif : réduction de 24 mm du score de douleur entre la valeur initiale et la dernière évaluation, - puissance 80%, - risque alpha 5%, - test unilatéral - borne de non-infériorité : 8 mm ⇒ Nombre total de sujets nécessaires : n = 250 En estimant à 25%, les violations de protocole et les sorties d'étude précoces, il a été décidé d'inclure 320 patients (soit 160 par groupe).
Méthode de randomisation	Randomisation par blocs de 4, centralisée et stratifiée par centre.
Méthode d'analyse des résultats	Deux analyses ont été conduites : * analyse en ITT, selon le principe LOCF (dernière évaluation). La population ITT comprenait tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une injection ; * analyse <i>a posteriori</i>.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	320 sujets prévus au total. 404 patients ont été sélectionnés. 321 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de dispositif :

		EUFLEXXA		SYNVISC		
	Sujets randomisés	160		161		
	Perdus de vus	2		2		
	Sortis d'étude avant semaine 12	2 (raisons inconnues)		1 (événement indésirable)		
	Sujets ayant terminé l'étude	156		158		
Durée du suivi		12 semaines (évaluation à 1, 3, 6 et 12 semaines).				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques		EUFLEXXA n = 160	SYNVISC n = 161	TOTAL n = 321	
	Age moyen (en années)		62,7 ± 7,5	63,7 ± 7,3	63,2 ± 7,4	
	Sexe - homme - femme		61 (38,1%) 99 (61,9%)	53 (32,9%) 108 (67,1%)	114 (35,5%) 207 (64,5%)	
	Indice de Masse Corporelle		28,5 ± 4,7	27,8 ± 4,4	28,1 ± 4,6	
	Genou traité - gauche - droit		73 87	80 81	153 (47,7%) 168 (52,3%)	
	Stade radiologique de Kellgren et Lawrence - Stade II - Stade III		88 72	84 77	172 (53,6%) 149 (46,4%)	
	Durée d'évolution de la gonarthrose avant inclusion (mois)		57,1 ± 45,9	60,7 ± 53,5	58,9 ± 49,8	
	Score initial de douleur du WOMAC		49,2 ± 1,1	51,9 ± 1,1	-	
	Aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes n'a été mise en évidence sur les paramètres à l'inclusion.					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Analyse en ITT :					
		EUFLEXXA n = 160		SYNVISC n = 161		
	Réduction moyenne du score de douleur de l'index de WOMAC à 12 semaines par rapport à l'état basal	29,9 mm ± 1,7 (61,5% ± 3,0)		28,4 mm ± 1,7 (54,2% ± 3,0)		
	Une amélioration statistiquement significative en fin d'étude par rapport à l'état basal a été mise en évidence pour les 2 groupes (p < 0,0001).					
	La borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de la différence d'effet entre traitements était de 2,4 mm , valeur inférieure à la borne fixée (< 4,16 mm) comme critère prospectif démontrant la non-infériorité d'EUFLEXXA par rapport à SYNVISC.					
	Analyse a posteriori :					
	Critère	EUFLEXXA		SYNVISC		Valeur de p
	Analyse secondaire du critère principal : % de sujets ayant un score de douleur moyen de WOMAC < 20 (considéré comme sans douleur) à 12 semaines	101 / 160 (63,1%)		84 / 161 (52,2%)		p = 0,038

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)					
	Critères	EUFLEXXA		SYNVISC	Valeur de p
	Réduction moyenne du score de WOMAC complet (24 items), à 12 semaines par rapport à l'état basal	27,3 mm ± 1,6 (58,8%± 3,0) n = 160		25,9 mm ± 1,6 (51,1%± 3,0) n = 161	NS
	Evaluation globale du traitement par les patients : - Pas satisfaits - Peu satisfaits - Satisfaits - Très satisfaits	n = 157 12 18 48 79*		n = 158 11 28 61 58*	*p = 0,03 (groupe « très satisfait »)
	Sujets ayant pris du paracétamol	97 / 159 (61,0%)		118 / 161 (73,3%)	p = 0,013
	Consommation moyenne hebdomadaire de paracétamol	4,2 comprimés		5,8 comprimés	-
	Consommation moyenne de paracétamol pendant la totalité de l'étude (par patient)	51,1 comprimés		67,7 comprimés	p < 0,001
Effets secondaires	196 événements indésirables rapportés chez 119 patients : 54/160 (33,8%) dans le groupe EUFLEXXA et 65/161 (40,4%) dans le groupe SYNVISC. 5 évènements indésirables graves rapportés pendant l'étude (3 dans le groupe EUFLEXXA et 2 dans le groupe SYNVISC) : aucun n'a été considéré comme lié au traitement et aucun n'a entraîné de sortie d'étude. Les événements indésirables rapportés avec une incidence de plus de 5% sont les suivants :				
		EUFLEXXA n = 160		SYNVISC n = 161	
		Nombre de sujets	Nombre d'évènements	Nombre de sujets	Nombre d'évènements
	Total	54 (33,8%)	Sévérité moyenne à modérée : 77 / 91	65 (40,4%)	Sévérité moyenne à modérée : 95 / 105
	Douleurs articulaires	14	18	17	19
	Douleurs rachidiennes	8	8	11	11
	Epanchement	1*	1	13*	15
	* p = 0,0015 (pour les sujets ayant eu un épanchement)				