

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDIMTS

21 avril 2015

CONCLUSIONS

SYNVISC-ONE (HYLANE G-F 20), solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire

Demandeur : SANOFI AVENTIS (France)

Fabricant : GENZYME BIOSURGERY (Etats-Unis)

SYNVISC-ONE, boîte de 1 seringue pré-remplie de 6 ml

Indications revendiquées :	Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
Service Rendu (SR) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas de confirmer l'intérêt de SYNVISC-ONE.

Données analysées :	<u>Données non spécifiques</u> 3 évaluations technologiques : - Rapport d'évaluation du NICE (2014) - Rapport préliminaire d'évaluation de Agency for Health Research and Quality (2014) - Avis de la Commission de la Transparence sur HYALGAN du 19 novembre 2014 5 recommandations : - Recommandations de l'American College of Rheumatology (2012) - Recommandations de la British Geriatrics Society (2013) - Recommandations de l'American Academy of Orthopaedic Surgeons (2013) - Recommandations de l'Osteoarthritis Research Society International (2014) - Recommandations de l'European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (2014) 7 méta-analyses : - Méta-analyse de Bannuru <i>et al.</i> (2009) comparant la viscosupplémentation aux injections de corticoïde - Méta-analyse de Bannuru <i>et al.</i> (2011) évaluant l'effet au cours du temps de la viscosupplémentation dans la gonarthrose - Méta-analyse de Colen <i>et al.</i> (2012) évaluant l'efficacité d'injections intra-
---------------------	--

articulaires d'acide hyaluronique dans la gonarthrose

- Méta-analyse de Rutjes *et al.* (2012) évaluant les bénéfices et les risques de la viscosupplémentation chez l'adulte ayant une gonarthrose symptomatique
- Méta-analyse de Miller *et al.* (2013) évaluant l'efficacité et la tolérance des injections d'acide hyaluronique approuvés aux USA dans la gonarthrose symptomatique
- Méta-analyse de Bannuru *et al.* (2014) comparant l'efficacité de la viscosupplémentation à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Méta-analyse « Affinité Santé » (2013) évaluant l'efficacité versus placebo de la viscosupplémentation dans l'arthrose du genou

Données spécifiques

- Avis de la Commission du 27 mai 2008
- Etude Chevalier 2010, étude randomisée en double aveugle comparant l'efficacité et la tolérance d'une injection de SYNVISCO-ONE au placebo chez 253 patients ayant une gonarthrose tibio-fémorale symptomatique suivis 6 mois,
- Etude OASIS 2014, étude observationnelle évaluant l'efficacité et la tolérance à 6 et 12 mois de SYNVISCO-ONE chez 394 patients ayant une gonarthrose symptomatique,
- Etude WAGNER 2012, étude observationnelle documentant la tolérance et l'efficacité de SYNVISCO-ONE chez 571 patients ayant une gonarthrose symptomatique sur une période d'un an.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 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 (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

La demande concerne le modèle SYNVIS-ONE (HYLANE G-F 20), boîte de 1 seringue pré-remplie de 6 ml.

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement en boîte de 1 seringue pré-remplie de 6 ml.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

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

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique indiquées pour la prise en charge de l'arthrose et ayant une place comparable à SYNVIS-ONE dans la stratégie thérapeutique : DUROLANE en mono-injection et SYNOCROM, ORTHOVISC, ADANT, HAYLGAN, EUFLEXXA, SINOVIOL, ARTHRUM, STRUCTOVIAL, GO-ON, OSTENIL en multi-injection.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Première demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR :

- 1^{ère} inscription par arrêté du 19 janvier 2009 publié le 22 janvier 2009 (avis de la Commission du 27 mai 2008).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par British Standards Institution (0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Solution stérile et apyrogène d'hyalane G-F 20 (dérivé de l'hyaluronate de sodium) en solution physiologique de chlorure de sodium tamponnée (pH 7,2 ± 0,3).

SYNVIS-ONE contient de l'hyalane A (80%, forme liquide) et de l'hyalane B (20%, forme gel), à une concentration de 8,0 (± 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). SYNVIS-ONE est une solution d'acide hyaluronique réticulée.

SYNVIS-ONE est administré par voie intra-articulaire à raison d'une injection unique de 6 ml.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

03.4. ACTE

L'acte associé à l'injection intra-articulaire de solution d'acide hyaluronique est référencé dans la Classification Commune des Actes Médicaux sous le code et le libellé suivant :

Code NZLB001	Injection thérapeutique d'agent pharmacologique dans une articulation ou une bourse séreuse du membre inférieur, par voie transcutanée sans guidage
-----------------	---

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE ET DE COMPENSATION DU HANDICAP / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

04.1.1.1.1. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES ET RAPPORTS D'EVALUATION TECHNOLOGIQUE

Il existe plusieurs rapports d'évaluation technologique et recommandations relatifs à la prise en charge de la gonarthrose. Les recommandations de l'European League Against Rheumatism¹ (EULAR, 2003) et l'évaluation technologique réalisée par l'agence québécoise² (AETMIS, 2007) ne sont pas rapportées compte-tenu de l'existence de recommandations plus récentes.

Trois évaluations technologiques^{3,4,5} et cinq recommandations^{6,7,8,9,10} relatives à la prise en charge de l'arthrose sont disponibles et présentées ci-dessous :

¹ 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

² Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose. 2007 ; vol.3 : n° 6

³ National Institute for health and Clinical Excellence (NICE). Osteoarthritis : Care and management in adults. NICE clinical guideline 177 : Février 2014

⁴ Agency for Healthcare Research and quality (AHRQ). Systematic review for effectiveness of hyaluronic acid in the treatment of severe degenerative joint disease (DJD) of the knee. Draft technology assessment report for public comment, draft 11/26/2014, available for public review from December 15, 2014 to January 12, 2015 <http://www.ahrq.gov/research/findings/ta/call-for-public-review.html> consulté le 16 décembre 2014

⁵ Commission de la Transparence, HYALGAN 20 mg/2 ml, solution injectable pour voie intra-articulaire en seringue pré-remplie, avis du 19 novembre 2014, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13286_HYALGAN_REEVAL_RI%20_CT13286_CT13796_Avis%203.pdf consulté le 12 décembre 2014

⁶ Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology (ACR) 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res 2012; 64(4): 465-74

⁷ Abdulla A, Adams N, Bone M et al. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing 2013. 42 Suppl 1:i1-57

⁸ American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Treatment of osteoarthritis of the knee : Evidence-based guideline, 2nd edition. May 18, 2013

⁹ McAlindon TE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014. 22(3):363-88.

¹⁰ Bruyere O et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin. Arthritis Rheum. 2014;44(3):253-63

Evaluations technologiques

- National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) 2014³

Dans l'actualisation de ses recommandations relatives à la prise en charge de l'arthrose en 2014 et sur la base d'une revue systématique de la littérature et de l'avis d'un groupe d'experts multidisciplinaires, le NICE ne recommande pas les injections d'acide hyaluronique dans la prise en charge de l'arthrose.

- Agency for Healthcare Research and quality (AHRQ)⁴

L'agence d'évaluation américaine AHRQ a mis en ligne le 15 décembre 2014, pour consultation publique, un rapport préliminaire d'évaluation technologique relatif à une revue systématique de l'efficacité des injections d'acide hyaluronique dans la gonarthrose.

Les injections d'acide hyaluronique étant actuellement prises en charge sous conditions par Medicare (USA) chez les patients de plus de 65 ans¹¹, l'objectif de ce rapport était d'évaluer la capacité de ces injections à reporter ou prévenir la chirurgie (remplacement prothétique). Pour que les acides hyaluroniques soient considérés comme efficaces, les auteurs ont considéré que ces injections devaient effectivement prévenir ou retarder la chirurgie en soulageant la douleur et en améliorant la fonction avec le minimum d'effets indésirables.

Les conclusions du rapport sont les suivantes :

- Un effet faible statistiquement significatif des injections d'acide hyaluronique sur la fonction mais qui n'atteint pas la pertinence clinique,
- Aucune conclusion ne peut être tirée de la littérature disponible sur le retard ou l'évitement de la chirurgie par l'utilisation des injections d'acide hyaluronique.

- Commission de la Transparence : Avis du 19 novembre 2014⁵ sur HYALGAN

La Commission de la Transparence a octroyé à HYALGAN un service médical rendu faible dans le « traitement des poussées douloureuses de gonarthrose, après échec ou intolérance des antalgiques et des AINS ».

Prenant en compte :

- le besoin médical et le nombre limité d'alternatives disponibles dans la prise en charge de la gonarthrose ;
- l'efficacité au mieux faible de HYALGAN versus placebo ;
- l'absence de signal de pharmacovigilance identifié avec cette spécialité, ce malgré un recul de 26 ans de commercialisation ;

la Commission de la Transparence a considéré que HYALGAN avait une place limitée dans la stratégie thérapeutique du traitement de la gonarthrose, en deuxième intention c'est-à-dire après échec ou intolérance des antalgiques et des AINS.

L'avis précise que « l'effet thérapeutique de HYALGAN est au mieux faible sur les symptômes de la gonarthrose compte tenu des résultats des études cliniques disponibles de faible qualité méthodologique pour la majorité d'entre-elles. En particulier, sa supériorité versus placebo n'a pas été démontrée dans 2 études cliniques publiées en 2008 et 2010. De plus, il n'a pas été montré que cette spécialité permettait une épargne en AINS. Sa tolérance est satisfaisante. En conséquence, son rapport efficacité/effets indésirables est faible ».

Recommandations professionnelles

- American College of Rheumatology (ACR) 2012⁶

Dans l'actualisation de ses recommandations relatives à la gonarthrose, l'ACR ne recommande pas les acides hyaluroniques comme traitement de 1^{ère} intention de la gonarthrose mais chez les patients d'âge ≥75 ans en échec du paracétamol, des AINS (topiques de préférence) et des corticoïdes et au même niveau de la stratégie que le tramadol et la duloxétine. Aucun arbre décisionnel précis n'est proposé.

¹¹ Les acides hyaluroniques actuellement approuvés aux Etats-Unis sont EUFLEXXA, GEL-ONE, HYALGAN, MONOVISC, ORTHOVISC, SUPARTZ, SYNVISIC et SYNVISIC-ONE.

- British Geriatrics Society (BGS) 2013⁷

Les recommandations de la BGS sur la prise en charge de la douleur chez les personnes âgées accordent une place à la viscosupplémentation par l'acide hyaluronique en cas de gonarthrose.

Ces recommandations s'appuient sur une recherche bibliographique menée sur la période de 1997 à 2009 et un consensus d'experts impliqués dans la prise en charge de la douleur chez la personne âgée (gériatre, spécialiste de la douleur, médecin de médecine physique et de réadaptation, pharmacien, épidémiologiste, psychologue).

- American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013⁸

Une actualisation de la revue systématique conduit l'AAOS à ne plus recommander les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique (recommandation forte) car elle conclut que, bien que les méta-analyses rapportent une taille d'effet statistiquement significative, aucune des améliorations constatées n'atteint le seuil cliniquement pertinent.

- Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2014⁹

L'actualisation des recommandations de l'OARSI n'a pas permis de dégager un consensus sur la place des acides hyaluroniques. La recommandation concernant les injections d'acide hyaluronique dans la gonarthrose a été qualifiée d'incertaine¹² et de non appropriée en cas d'arthrose touchant les autres articulations.

Les experts ont considéré, malgré les controverses sur l'efficacité et la tolérance des acides hyaluroniques, qu'un effet positif pour la douleur avait été mis en évidence par différentes analyses mais aucun consensus n'a été obtenu pour savoir s'il fallait ou non recommander les acides hyaluroniques. Il est précisé dans l'argumentaire que les conclusions discordantes des méta-analyses et les résultats de tolérance divergents ont influencé les votes du panel d'experts.

L'OARSI recommande une prise en charge personnalisée de la gonarthrose, en fonction du statut isolé ou multiple de l'arthrose et des co-morbidités. Elle insiste sur l'importance du traitement non pharmacologique (renforcement musculaire, rééducation thérapeutique et la perte de poids en cas de surpoids ou d'obésité).

- European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) 2014¹⁰

Sur la base de la littérature disponible et d'un consensus d'expert, l'ESCEO propose un arbre décisionnel pour la stratégie thérapeutique de la gonarthrose. Dans son algorithme, elle place les injections d'acide hyaluronique, comme les corticoïdes intra-articulaires, après échec des AINS oraux.

Au total, si les versions antérieures des évaluations technologiques ou des recommandations octroyaient une place aux acides hyaluroniques dans la prise en charge de la gonarthrose (ACR 2000, EULAR 2003, OARSI 2008, AAOS 2008), les actualisations récentes sont plus nuancées (ACR 2012, OARSI 2014) voire, défavorables pour certaines d'entre-elles (AAOS 2013, NICE 2014), en raison des faiblesses méthodologiques des études cliniques analysées et de la faible quantité d'effet rapportée.

¹² To clarify, the "Uncertain" classification is not intended here to be a negative recommendation or to preclude use of that therapy. Rather it requires a role for physician patient interaction in determining whether this treatment may have merit in the context of its risk-benefit profile and the individual characteristics, co-morbidities and preferences of the patient.

04.1.1.1.2. META-ANALYSES

Entre 2003 et 2006, six méta-analyses ont été menées sur les acides hyaluroniques vs placebo et ont conduit à des conclusions discordantes :

Alors que les méta-analyses de Wang *et al.* 2004¹³, de Bellamy *et al.* 2006¹⁴ et de Modawal *et al.* 2005¹⁵ concluaient que la viscosupplémentation était plus efficace que le placebo, la méta-analyse de Arrich *et al.* 2005¹⁶ a réfuté toute preuve d'efficacité des acides hyaluroniques, sur la base d'essais de faible qualité méthodologique.

La méta-analyse de Lo *et al.* 2003¹⁷ a conclu que le biais de publication avait induit une surestimation de l'effet de la viscosupplémentation.

En 2006, la méta-analyse de Medina *et al.* 2006¹⁸ concluait que la viscosupplémentation pouvait avoir un effet à court terme sur la douleur et la fonction mais que cet effet ne durait pas plus de 6 mois.

Depuis la dernière évaluation de SYNVISCO-ONE par la commission en 2008, sept nouvelles méta-analyses ont été identifiées :

- Revue systématique et méta-analyse Bannuru 2009 (effet versus corticoïdes)¹⁹

Elle avait pour objectif d'évaluer l'effet de la viscosupplémentation versus corticoïdes chez des patients ayant une gonarthrose. Le critère de jugement principal d'efficacité était la douleur évaluée à 2, 4, 8 et 12 semaines.

Elle a porté sur 7 études cliniques (606 patients) dont 5 réalisées avec HYALGAN, 4 comparent HYALGAN à l'acétate de méthylprednisolone, 1 étude compare HYALGAN à l'hexacétone de triamcinolone. Dans les 2 autres études, l'acide hyaluronique était ORTHOVISC et SYNVISCO.

Les résultats ont suggéré la supériorité des injections cortisoniques par rapport à l'acide hyaluronique à deux semaines en termes de réduction de la douleur (taille d'effet de -0,39 IC 95% [-0,65 ; -0,12]), l'absence de différence entre les 2 traitements après 4 semaines (taille d'effet de -0,01 [-0,23 ; 0,21]), la supériorité de l'acide hyaluronique sur la douleur à la semaine 8 (taille d'effet de 0,22 [-0,05 ; 0,49], et aux semaines 12 (0,35 [0,03 ; 0,66] et 26 (0,39 [0,18 ; 0,59]). Une faible hétérogénéité a été mise en évidence ($i^2 < 50\%$).

Sur les 7 études, une seule avait été réalisée en double aveugle, 3 étaient ouvertes. Pour 5 études, le secret d'attribution n'était pas précisé et seules 5 études ont fait l'objet d'une analyse en intention de traiter.

- Méta-analyse de Bannuru 2011²⁰

Elle avait pour objectif d'évaluer l'effet au cours du temps de la viscosupplémentation dans la gonarthrose.

Le critère de jugement principal était la douleur évaluée à 7 temps compris entre 2 et 24 semaines. La tolérance des acides hyaluroniques n'a pas été évaluée.

¹³ Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trial. J Bone Joint Surg Am 2004;86-A(3):538-45

¹⁴ Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev 006;(2):CD005321.

¹⁵ Modawal A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. J Fam Pract 2005;54:758-67.

¹⁶ Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: Systematic review and meta-analysis. CMAJ 2005;172(8):1039-43.

¹⁷ Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. JAMA 2003;290(23):3115-21.

¹⁸ Medina JM, Thomas A, Denegar CR. Knee osteoarthritis: should your patient opt for hyaluronic acid injection? J Fam Pract 2006; 55: 669-75

¹⁹ Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009 ; 61:1704-11.

²⁰ Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(6):611-9.

La méta-analyse a porté sur 54 études (soit 7545 patients) contrôlées randomisées comparant l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique à un placebo. La qualité des études retenues a été évaluée et jugée très variable : seuls 16 essais (30%) remplissaient les critères définis par les auteurs pour qualifier les « essais de bonne qualité méthodologique » (randomisation de plus de 100 patients, procédure de double aveugle et d'allocation des traitements adéquates, analyse en intention de traiter).

Les résultats sur le critère principal douleur ont rapporté un effet standardisé de 0,31 (IC à 95% : 0,17 - 0,45) à 4 semaines, de 0,46 (0,28 - 0,65) à 8 semaines, de 0,25 (0,15 - 0,36) à 12 semaines, de 0,20 (0,11 - 0,30) à 16 semaines et de 0,21 (0,10 - 0,31) à 24 semaines. Ces valeurs sont supérieures ou égales à la valeur seuil de 0,20 considérée comme étant la valeur seuil minimale pour détecter une amélioration cliniquement pertinente, selon la conférence de consensus IMMPACT²¹. Les auteurs ont conclu à une amélioration clinique modeste de la douleur en faveur des acides hyaluroniques à partir de la 4ème semaine, avec un pic à 8 semaines puis une tendance à la diminution de l'effet, avec un effet résiduel détectable à 24 semaines. Les résultats de l'analyse du sous-groupe « essais de bonne qualité méthodologique » et de l'analyse multivariée ajustée sur le temps (non fournie) étaient concordants avec l'analyse principale pour la douleur.

Des tests d'hétérogénéité ont été menés et ont montré un niveau d'hétérogénéité élevé entre les études y compris dans l'analyse restreinte aux « essais de bonne qualité méthodologique ». L'analyse de sensibilité rapporte que la taille de l'effet varie en fonction de la qualité de la randomisation, des modalités du double aveugle, de la taille de l'essai et du poids moléculaire de l'acide hyaluronique (valeurs de p non précisées).

Les résultats sur les critères secondaires fonction et raideur, évaluées au temps le plus précoce parmi 3 temps (8 semaines, 12 semaines ou fin d'étude), ont rapporté une amélioration clinique faible en faveur de l'acide hyaluronique avec un effet standardisé de 0,31 (0,11 - 0,51) pour la fonction et de 0,31 (0,12 - 0,49) pour la raideur. Cette amélioration clinique n'est pas confirmée sur l'analyse restreinte aux études de bonne qualité méthodologique.

L'objectif de cette méta-analyse est clair et les critères de sélection ont été bien définis. Une recherche bibliographique systématique a été mise en œuvre de façon exhaustive incluant la recherche des études non publiées, 3 ont été retenues. Toutefois, le biais de publication ne peut pas être écarté, en l'absence de *funnel plot*. Les critères de jugement sont appropriés. La sélection, l'extraction et l'analyse des données ont été effectuées par deux lecteurs indépendants et les désaccords résolus par consensus. L'hétérogénéité entre les études rend difficile l'interprétation des résultats.

- Méta-analyse Colen 2012²²

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité dans la gonarthrose d'injections intra-articulaires d'acide hyaluronique à celles de placebo dans des études contrôlées randomisées sur le critère principal douleur évalué sur une échelle visuelle analogique à 3 mois de suivi.

Elle a porté sur 74 études cliniques comparant les acides hyaluroniques au placebo, entre eux, à des injections de corticoïdes ou à des traitements non pharmacologiques.

Les résultats portant sur 18 études cliniques contrôlées randomisées *versus* placebo (soit 1180 patients) ont rapporté une différence moyenne pondérée modeste (-10,20[-15,97 ; -

²¹ Dworkin RH et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain. 2008; 9(2):105-21

Selon la conférence de consensus IMMPACT sur la détermination des changements cliniques importants pour les critères de jugement des essais cliniques sur la douleur chronique, un effet standardisé de 0,2 est proposé comme valeur seuil correspondant à un faible effet clinique, 0,50 comme la valeur seuil pour un effet modéré et les valeurs de 0,80 et plus comme correspondant à un effet important.

²² Colen S, Van den Bekerom MP, Miulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. BioDrugs. 2012 aug 1;26(4):257-68

4.42]) en faveur des injections d'acide hyaluronique par rapport au placebo, avec une forte hétérogénéité entre les études ($I^2=92\%$).

Les auteurs ont jugé la pertinence clinique de ce résultat comme discutable (différence minimale cliniquement importante comprise entre 10 et 30).

En raison de données contradictoires, de la forte hétérogénéité des études et des critères évalués, les auteurs n'ont pas été en mesure de conclure qu'un acide hyaluronique particulier, en dépit des différences en termes de poids moléculaire, de concentration ou de volume injecté, était plus efficace qu'un autre.

- Méta-analyse Rutjes 2012²³

Elle avait pour objectif d'évaluer les bénéfices et les risques de la viscosupplémentation chez l'adulte ayant une gonarthrose symptomatique.

Le critère de jugement principal d'efficacité était la douleur évaluée au temps le plus proche des 3 mois après la fin du traitement. Le critère de jugement principal de tolérance était la survenue de poussées inflammatoires.

La méta-analyse a porté sur 89 études contrôlées randomisées ou contrôlées (soit 12667 patients) comparant l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique à un placebo ou un groupe contrôle non interventionnel. La qualité des études a été évaluée et jugée globalement faible : Seulement 13 études sur 89 avaient suivi une procédure d'allocation du traitement adéquate, 23 études évaluaient plus de 100 patients par groupe et 17 étaient évaluées en intention de traiter. Les données de tolérance étaient souvent non décrites.

Sur l'analyse principale du critère douleur, les résultats ont rapporté une quantité d'effet modérée de la viscosupplémentation (-0,37 [95% IC, -0,46 à -0,28]). Ce résultat était à la limite de la valeur minimale de la différence cliniquement pertinente défini a priori (-0,37 soit 9 mm sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm).

Un biais de publication (*funnel plot* asymétrique) et une hétérogénéité des études ($p<0,001$; $T^2=0,09$) ayant été mis en évidence, des tests d'interaction ont été mis en œuvre. Ils ont mis en évidence une dépendance entre la taille de l'effet et la taille de l'étude ($p=0,002$) et entre la taille de l'effet et l'évaluation à l'aveugle du critère principal de jugement ($p=0,003$) : la taille de l'effet était nulle dès lors que la taille de l'étude était grande (plus de 100 patients par groupe) ou que l'évaluation était faite à l'aveugle.

Une analyse restreinte aux essais de grande taille (plus de 100 patients par bras) évalués à l'aveugle (soit 18 études avec 5094 patients au total) a montré une quantité d'effet inférieure à la valeur de la différence minimale cliniquement pertinente (-0,11 IC à 95 % [-0,18 à -0,04]) avec disparition de l'hétérogénéité entre études ($T^2=0,01$).

Des résultats similaires étaient observés sur la fonction : L'amélioration clinique observée sur l'ensemble des études n'est pas confirmée sur l'analyse restreinte aux essais de grande taille évalués à l'aveugle.

L'évaluation de la tolérance a rapporté que le risque de poussées inflammatoires (6 études) était augmenté mais n'était pas statistiquement significatif sur l'analyse principale ni sur l'analyse restreinte aux études de grande taille évaluées à l'aveugle. En revanche, une augmentation significative des événements indésirables graves (1,41 [95 % IC, 1,02-1,97] $p=0,039$), des abandons pour événements indésirables (1,33 [95 % IC, 1,01-1,74] $p=0,04$) et des effets indésirables locaux (1,34 [95 % IC, 1,13-1,60] $p=0,001$) était rapportée sans que l'on puisse en comprendre le mécanisme avec les données disponibles.

Au total, les auteurs ont conclu que le bénéfice de la viscosupplémentation sur la douleur était faible à la limite de la pertinence clinique et défini sur la base de données cliniques hétérogènes et de faible qualité méthodologique. Sur l'analyse restreinte aux études de meilleure qualité méthodologique, le bénéfice apparaissait nul. Une augmentation du risque d'événements indésirables graves et d'effets indésirables locaux les ont conduit à en décourager l'utilisation.

²³ Rutjes AWS, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(3): 180-91.

L'objectif de cette méta-analyse est clair et les critères de sélection ont été bien définis. Une recherche bibliographique systématique a été mise en œuvre incluant la recherche des études non publiées, 5 ont été retenues. Les critères de jugement sont appropriés. La sélection, l'extraction et l'analyse des données ont été effectuées par deux lecteurs indépendants et les désaccords résolus par consensus ou par un troisième lecteur. La taille d'effet minimale cliniquement pertinente a été fixée par les auteurs sur la base des études récemment conduites, à 9 mm sur une EVA de 100 mm (soit une différence moyenne standardisée (DMS) de -0,37).

Pour rappel, les recommandations de l'EULAR 2003¹ considèrent qu'une DMS de 0,2 correspond à un effet faible, qu'une DMS de 0,5 correspond à un effet modéré, perceptible sur le plan clinique, tandis qu'une DMS supérieure à 0,8 correspond à un effet important.

En 2006, Bellamy *et al.*¹⁴ avaient mentionné que la différence significative sur le plan clinique correspondait à environ 10 mm sur le score d'EVA tandis qu'Arrich *et al.*¹⁶ estimaient en 2005 que cette différence devait être de l'ordre de 15 mm. En 2005, Tubach *et al.*²⁴ avaient défini l'amélioration minimale cliniquement importante pour le traitement de la douleur dans l'arthrose du genou comme une différence de -19,9mm.

- Méta-analyse Miller 2013²⁵

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des injections des acides hyaluroniques approuvés aux USA dans la gonarthrose symptomatique. Les critères de jugement étaient la douleur et la fonction évaluées à 2 temps : 4-13 semaines et 14-26 semaines. La tolérance a également été évaluée.

Elle a porté sur 29 essais contrôlés randomisés (soit 4866 patients) dont 18 réalisés avec HYALGAN, 9 réalisés avec SYNVISCO, 6 réalisés avec SUPARTZ/ARTZ, 3 réalisés avec ORTHOVISC, 1 réalisé avec GEL-ONE et 1 réalisé avec EUFLEXXA.

Les résultats sur le critère douleur ont rapporté une différence moyenne standardisée de 0,43 (IC à 95% : 0,26 à 0,60) à 4-13 semaines et de 0,38 (IC à 95% : 0,21 à 0,55) à 14-26 semaines par rapport au placebo ($p < 0,01$). Les résultats sur le critère fonction ont rapporté une différence moyenne standardisée de 0,34 (IC à 95% : 0,16 à 0,51) à 4-13 semaines et de 0,32 (IC à 95% : 0,18 à 0,45) à 14-26 semaines par rapport au placebo ($p < 0,01$).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en termes de tolérance sur les effets indésirables sévères, les effets indésirables sévères liés au traitement et les abandons pour effets indésirables.

Les auteurs ont conclu que les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique commercialisés aux USA étaient efficaces et bien tolérées dans le traitement de la gonarthrose.

Toutefois, la qualité méthodologique des études a été jugée moyenne par les auteurs (score JADAD = 3 [2-5] sachant que 0 (très faible) à 5 (rigoureux)).

Une hétérogénéité modérée à importante (importante sur le critère douleur ($I^2 = 73$ à 75%) et modérée sur le critère fonction ($I^2 = 54$ à 69%)) ainsi qu'un biais de publication (seuls les articles publiés en anglais comparant des acides hyaluroniques approuvés aux US versus placebo ont été pris en compte pour le critère douleur) ont été mis en évidence. Il n'y a pas eu d'analyse de sensibilité. En ce qui concerne les effets indésirables, l'analyse effectuée à partir des seules publications des essais paraît peu pertinente, un processus d'analyse de l'imputabilité indépendante et en aveugle des traitements reçus aurait dû être réalisé (avec utilisation d'une classification pertinente pour les EI sévères).

²⁴ Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, et al. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: The minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):29-33

²⁵ Miller LE, Block JE. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis : systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013 sep 1;6:57-63

- Méta-analyse Bannuru 2014²⁶

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la viscosupplémentation comparativement à celle des AINS dans le traitement de la gonarthrose. Elle a porté sur 5 études cliniques (712 patients). Le critère de jugement principal était la douleur évaluée à 4 et 12 semaines.

Cette revue systématique rapporte l'absence de différence d'efficacité entre les acides hyaluroniques et les AINS en fin d'étude avec un effet taille de -0,07 (IC95% -0,24 à 0,10). Cependant, la qualité méthodologique des études était faible et la randomisation a été jugée acceptable pour une seule étude.

- Méta-analyse « Affinité Santé » 2013²⁷

Elle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité *versus* placebo de la viscosupplémentation dans l'arthrose du genou en intégrant les essais *versus* placebo et les essais *versus* contrôle actif. Le critère de jugement principal était la douleur évaluée 3 mois après la fin du traitement ou à défaut, à la mesure la plus proche par excès.

La méta-analyse a porté sur 14 essais contrôlés randomisés. Les critères de sélection reposaient sur 2 critères de qualité des études : randomisation imprévisible et insu (patients et évaluateurs). Parmi les 14 essais retenus, 8 évaluaient un traitement de viscosupplémentation *versus* placebo et 6 essais évaluaient un traitement de viscosupplémentation *versus* un autre traitement de viscosupplémentation. Les données de tolérance n'ont pas été documentées.

Sur la comparaison directe *versus* placebo (n=2200 patients), l'analyse globale du critère douleur rapporte une quantité d'effet faible de la viscosupplémentation (-0,21 [IC 95%, -0,32 à -0,10]). Une comparaison indirecte type placebo putatif permettant d'intégrer les essais *versus* contrôle actif aux essais *versus* placebo a également été réalisée. Elle repose sur une extrapolation de l'efficacité du traitement évalué par rapport au placebo à partir des résultats de l'essai de non infériorité du traitement évalué *versus* contrôle actif et des résultats de l'essai du traitement actif *versus* placebo (méthode de Bucher). Cette comparaison indirecte a conduit les auteurs à associer la viscosupplémentation à une réduction de la douleur après la fin du traitement correspondant à un effect size de -0,30 [IC 95%, -0,44 à -0,16].

La pertinence clinique a été évaluée au travers de la transformation de l'effect size en odds ratio. L'effect size de -0,30 correspondrait à un odds ratio de 1,72 si le critère continu utilisé avait été binarisé en critère de succès, quel que soit le seuil de binarisation utilisé, soit une augmentation relative sous traitement de l'odds des succès de 72%.

L'objectif de cette méta-analyse est clair et les critères de sélection ont été définis. Toutefois, le taux de perdus de vue, décrit par les auteurs comme un critère de qualité des études, n'a pas été pris en compte dans les critères de sélection. Les critères de jugement sont appropriés.

Sur la comparaison directe *versus* placebo, si l'on s'intéresse à la quantité d'effet rapportée pour chacun des 8 essais analysés, on note que 4 essais sont concluants par eux-mêmes (Puhl²⁸ 1993, Petrella²⁹ 2006, Altman³⁰ 2009 et Shichikawa³¹ 1983). L'essai Puhl

²⁶ Bannuru et al. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014 ; 43 : 593-9

²⁷ Viscosupplémentation dans le traitement de l'arthrose du genou – « Méta-analyse des essais randomisés de plus haute qualité méthodologique » – rapport final V1.0 du 2 octobre 2013 préparé pour la société « Affinité Santé » par Michel Cucherat, rapport non publié

²⁸ Puhl W et al. Intra-articular hyaluronan in osteoarthritis of the knee : a multicenter, double blind study. *Osteoarthritis cartilage*. 1993 oct ;1(4) : 233-41

²⁹ Petrella RJ et al. A prospective, randomised, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 951-6

³⁰ Altman RD et al. efficacy and safety of a single intra-articular injection of non animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis cartilage* ; 2004 aug ;12(8) : 642-9

³¹ Shichikawa K et al. clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee ; *Ryumachi* 1983 ;23 : 280-90

1993 correspondait à une évaluation multiple de l'index de Lequesne avec un suivi maximum à 9 semaines. La borne péjorative de l'intervalle de confiance à 95% correspondant (et la plus pertinente au plan collectif) était à -0,02, donc compatible avec une quantité d'effet quasi inexistante au plan clinique pour certains patients. Les acides hyaluroniques utilisés dans les essais de Petrella 2006 et Shichikawa 1983 n'étaient pas spécifiés. L'essai Petrella 2006 rapportait une supériorité de l'acide hyaluronique évaluée par rapport au placebo, sur le score WOMAC à 3 semaines mais cette supériorité statistique n'était pas confirmée ni à 6 ni à 12 semaines. Ainsi, seul l'essai de Altman 2009 avait montré un bénéfice significatif de EUFLEXXA dans un seul essai concluant par lui-même et de bonne qualité au plan méthodologique. Cependant, si la quantité d'effet retrouvée dans cet essai est cliniquement faible (effect size à -0,23), la borne péjorative de l'intervalle de confiance à 95% correspondant (et la plus pertinente au plan collectif) est à -0,07, donc compatible avec une quantité d'effet quasi inexistante au plan clinique pour certains patients.

La comparaison indirecte rapporte une réduction de la douleur après la fin du traitement correspondant à un effect size de -0,30. Toutefois, les résultats ne sont exprimés que par rapport à un placebo putatif sans que l'on ait connaissance des résultats des comparaisons des différents produits deux à deux. On ne dispose donc pas de données permettant d'interpréter d'éventuelles différences entre les produits. De plus, le schéma récapitulatif du réseau de comparaisons n'est pas précisé ni la robustesse des résultats selon le trajet du réseau considéré (test d'incohérence). Une mise en perspective de l'homogénéité des traitements étudiés dans les essais retenus et une discussion sur l'absence de facteurs d'interaction potentiels (i.e. homogénéité des populations vis à vis des variables d'interaction) sont manquantes.

L'absence d'information concernant la distribution des données analysées (données individuelles de chaque essai) limite l'interprétation des résultats par la transformation en odds ratio.

Au total, les sept méta-analyses disponibles ont été réalisées sur un nombre variable d'études cliniques (allant de 5 à 89 études, soit 712 à 12667 patients) de qualité méthodologique variable mais majoritairement faible. Les études incluses étaient hétérogènes, réalisées à différentes périodes, sur des populations hétérogènes, avec des critères d'évaluation, des temps d'analyse de ces critères et des méthodes statistiques très variables. Ceci explique la forte hétérogénéité mise en évidence. Un biais de publication ne peut être écarté même si des données non publiées ont été prises en compte dans certaines méta-analyses. En faisant abstraction de ces limites méthodologiques, la majorité de ces méta-analyses suggère au mieux un effet symptomatique faible des injections d'acide hyaluronique sur la douleur et la gêne fonctionnelle dans la gonarthrose.

La forte hétérogénéité des effets des traitements à base d'acide hyaluronique mise en évidence par ces analyses remet en question la pertinence de l'approche méta-analytique et conduit à privilégier une évaluation par produit.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

04.1.1.2.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

La commission s'est prononcée pour la première fois sur SYNVISCO ONE en 2008 (avis de la Commission 27 mai 2008). Un avis favorable avec amélioration du service attendu de niveau V par rapport à SYNVISCO³² avait été émis sur la base d'une étude pilote de recherche de

³² SYNVISCO-ONE a la même composition que SYNVISCO. Il diffère de SYNVISCO par le volume injecté et le schéma posologique : SYNVISCO-ONE est injecté à raison d'une injection unique de 6 ml tandis que SYNVISCO est administré en 3 injections de 2 ml chacune à une semaine d'intervalle. SYNVISCO n'est plus inscrit à la LPPR depuis 2010 à la demande du fabricant.

dose³³, d'une étude contrôlée randomisée, en double aveugle *versus* placebo non publiée à l'époque et de l'avis de la Commission du 2 juin 2004 concernant SYNVISC :

- L'étude pilote de recherche de dose³³ est une étude prospective, multicentrique, randomisée, ouverte, à 5 bras (cf. résumé tabulé en annexe 1). L'objectif est l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité de nouveaux dosages d'hyalane G-F 20 chez des patients ayant une gonarthrose, en utilisant des volumes de dose unitaire plus importants (4 et 6 ml), et en réduisant le nombre d'injections intra-articulaires (1 ou 2), et la comparaison avec le schéma posologique validé de SYNVISC (3 x 2 ml). Au total, 100 patients ont été randomisés dans 5 groupes de traitement (1x6ml, 1x4ml, 2x4ml, 3x4ml, 3x2ml). Les patients sont suivis pendant 24 semaines après la première injection (phase initiale de l'étude). Une phase d'extension ayant comme objectif la collecte de données de tolérance comprend un second cycle de traitement et un suivi de 8 semaines.

Le critère de jugement principal est la variation du score de douleur du genou liée à l'arthrose, évalué sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) de 0 à 100 mm, entre la première injection et la semaine 24.

Une diminution significative de la douleur du genou liée à l'arthrose est mise en évidence pour tous les groupes de traitement entre la première injection et la semaine 24.

Aucun évènement grave lié à hyalane G-F 20, ni d'évènement inconnu n'a été rapporté, quel que soit le schéma posologique utilisé. Les 16 évènements indésirables de l'étude initiale liés au traitement consistaient en une douleur modérée post-injection (n=12) avec inflammation locale (n=3) ou épanchement (n=1).

- L'étude multicentrique, randomisée, en double aveugle *versus* placebo non publiée à l'époque, a été publiée en 2010, étude Chevallier³⁴ (cf résumé tabulé en annexe 2). L'objectif est l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'une injection de 6 ml d'hyalane G-F 20 (SYNVISC-ONE) *versus* placebo chez des patients ayant une gonarthrose tibio-fémorale symptomatique. Les patients (n=253) sont suivis pendant 26 semaines, soit 6 mois.

Le critère de jugement principal est la variation de la douleur, évaluée par un score de douleur de l'index Western Ontario McMaster University Osteoarthritis (WOMAC A) selon une échelle de Likert (échelle à 5 niveaux où 0 = absence de douleur, 1 = douleur légère, 2 = modérée, 3 = forte, 4 = extrême).

La variation du score de douleur WOMAC A depuis le début de l'étude jusqu'à la 26^{ème} semaine, sur la population en intention de traiter, était de -0,84 (écart-type = 0,060) dans le groupe SYNVISC-ONE (n=124) et de -0,69 (écart-type = 0,060) dans le groupe placebo (n=129). La différence entre les deux groupes est statistiquement significative (p=0,047).

Aucun décès ni autre évènement indésirable grave significatif n'est survenu au cours de l'étude.

Les évènements indésirables apparus sur le genou cible étaient d'intensité légère à modérée et connus : arthralgie, douleur au site de l'injection.

- L'avis de la Commission du 2 juin 2004 concernant SYNVISC qui s'était prononcée pour un service rendu suffisant dans l'indication de gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS, et une absence d'Amélioration du Service Rendu par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose déjà inscrits sur la base de 18 études comprenant 4792 patients dont 2 études contrôlées, randomisées, en double aveugle, *versus* placebo, une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, *versus* AINS, une étude médico-économique ainsi que 2 études comparatives par rapport aux acides hyaluroniques HYALGAN et ARTZ.

³³ Conrozier T, Jerosch J, Beks P, Kemper F, Euller-Ziegler L, Bailleul F, et al. Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. Arch Orthop Trauma Surg. 2009 Mar ;129(3) :417-23. Epub 2008 Mar 26

³⁴ Chevallier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, Bailleul F, Pavelka K. Single intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee : a randomised multicentre double-blind placebo controlled trial. Ann Rheum Dis 2010 Jan;69(1):113-9

04.1.1.2.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

La demande repose sur :

⇒ Une analyse post-hoc de l'étude Chevalier³⁴ déjà évaluée lors de l'avis précédent :

L'étude Chevalier avait été prise en compte lors du précédent avis de 2009. La pertinence clinique de la différence obtenue entre les 2 groupes n'avait pas été discutée dans l'avis : le protocole prévoyait une différence attendue entre SYNVISCO-ONE et le placebo de 0,297. Sur les 253 patients analysés, la différence observée du score de douleur WOMAC entre les 2 groupes de traitement a été de -0,15, à la limite de la significativité ($p=0,047$). Ainsi, la supériorité de SYNVISCO-ONE sur le placebo était statistiquement démontrée mais cette différence observée sur la douleur entre les 2 groupes, soit 0,15, n'est pas cliniquement pertinente au regard de la différence attendue pour calculer le nombre de sujets nécessaires (0,297). Les auteurs ont expliqué que la différence observée était plus faible que celle anticipée, du fait de l'importance de l'effet placebo et de l'effet thérapeutique potentiel de l'arthrocentèse. L'effet standardisé sur la douleur est de -0,23 à 26 semaines, soit un effet clinique faible selon la conférence de consensus IMMPACT³⁵.

Une analyse post-hoc des données relatives au critère principal a été réalisée. Le score WOMAC A étant un score composite d'évaluation de la douleur, c'est une méthode « Rank-ordered analysis » permettant de prendre en compte le sous-score le plus défavorable (plutôt que la moyenne du score global) et d'augmenter ainsi la sensibilité de détection d'une différence inter-groupe qui a été utilisée.

Cette analyse rapporte que SYNVISCO-ONE réduit la douleur la plus insupportable sur 6 mois (le sous-score le plus douloureux) de façon plus importante que le placebo avec une différence estimée entre le traitement et le placebo de -0,22 (-0,39 ; -0,06) (au lieu de -0,15 dans l'analyse princeps) ($p=0,0092$). Il s'agit toutefois d'une ré-analyse des résultats non prévue au protocole dont la portée ne peut être que de nature exploratoire.

⇒ 4 nouvelles études cliniques :

1. Etude Campos 2012³⁶ :

L'étude Campos *et al.* est une étude prospective, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'intérêt d'une association SYNVISCO-ONE et un corticoïde par rapport à SYNVISCO-ONE seul sur l'amélioration de la douleur et la fonction à la première semaine, la réduction des effets indésirables et l'effet sur la douleur à 6 mois. Cette étude n'a pas pour objectif d'évaluer l'effet propre de SYNVISCO-ONE dans la gonarthrose et ne peut être retenue dans le cadre de cette évaluation.

2. Etude Kanasuk 2012³⁷ :

L'étude Kanasuk *et al* est une étude randomisée comparant SYNVISCO-ONE à HYALGAN en mono-injection de 6 ml chez 31 patients. Le schéma d'administration du comparateur, HYALGAN, n'est pas celui recommandé. En l'absence de comparateur pertinent et d'un effectif suffisant, cette étude ne peut être retenue dans le cadre de l'évaluation de l'intérêt de SYNVISCO-ONE dans la gonarthrose symptomatique.

³⁵ Dworkin RH et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain. 2008; 9(2):105-21 Selon la conférence de consensus IMMPACT sur la détermination des changements cliniques importants pour les critères de jugement des essais cliniques sur la douleur chronique, un effet standardisé de 0,2 est proposé comme valeur seuil correspondant à un faible effet clinique, 0,50 comme la valeur seuil pour un effet modéré et les valeurs de 0,80 et plus comme correspondant à un effet important.

³⁶ De Campos, Rezende M.U., Pailo A.F., Frucchi R., Camargo O.P., Adding Triamcinolone improves viscosupplementation : a randomized clinical trial. Clin. Orthop. Relat. Res. (2013) 471 :613-620.

³⁷ Kanasuk, Y., Dechmaneein, T. & Tanavalee, A Prospective randomized trial comparing the efficacy of single 6-ml injection of hylan G-F 20 and hyaluronic acid for primary knee arthritis: a preliminary study. J Med Assoc Thai 2012; 95[Suppl 10], S92:S97

3. Etude OASIS 2014³⁸ :

L'étude OASIS est une étude observationnelle multicentrique, en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance à 6 et 12 mois de SYNVISCO-ONE chez 394 patients ayant une gonarthrose symptomatique. Une phase de retraitement était possible à condition que les patients n'aient pas eu de problèmes de tolérance durant la première phase.

Le critère principal était l'amélioration de la douleur à la marche (WOMAC A1) à 6 mois et l'évaluation de tous les événements indésirables survenant sous traitement pendant les 2 phases de traitement.

Les résultats rapportent une différence avant-après significative sur la douleur à la marche à 6 mois avec un score moyen passant de 60,4 (+/- 10,31) à l'état basal à 32,4 (+/- 18,88) à 6 mois ($p < 0,0001$).

En termes de tolérance, 23 patients (5,8%) ont rapporté un événement indésirable local (arthralgie $n=16$ et synovite $n=4$) dont 1 arthralgie sévère (0,4%), 7 arthralgies, arthrites ou synovites modérées (1,8%). L'imputation au traitement a été considérée comme possible ($n=4$) ou probable ($n=3$) pour 7 événements indésirables. Une arthrite sur le genou cible, événement indésirable grave, a été considérée comme d'intensité moyenne et non liée au traitement ou à l'injection.

La phase de retraitement a concerné 11 patients dont aucun n'a présenté d'événement indésirable.

4. Etude WAGNER 2012³⁹ :

L'étude WAGNER est une étude observationnelle multicentrique, non publiée, documentant la tolérance et l'efficacité de SYNVISCO-ONE chez 571 patients ayant une gonarthrose symptomatique sur une période d'un an. Un retraitement était possible à partir de la visite à 9 mois.

Le critère principal était l'évaluation de tous les événements indésirables survenant sous traitement pendant les 2 phases de traitement et l'amélioration de la douleur à 6 mois d'au moins une catégorie sur l'échelle de Likert en 5 points (1 : aucune ; 5 : extrême). Quarante cent cinquante et un patients ont eu une visite à 1 semaine et 237 ont des données exploitables à 6 mois (52,2%).

Quinze sur les 571 patients (2,63%) ayant reçu une injection de SYNVISCO-ONE ont présenté au moins un événement indésirable. Vingt-six effets indésirables ont été rapportés, majoritairement des affections musculo-squelettiques ou tissulaires et des troubles généraux ou relatifs au site d'application dont 21 ont été considérés comme en lien avec le traitement (80,8%). Ces événements indésirables étaient d'intensité légère ($n=5$; 19,2%), modérée ($n=9$; 34,6%) ou sévère ($n=12$; 46,2%).

A 6 mois, 64,6% [58,5 – 70,6] sur les 237 patients exploitables rapportaient une réduction de la douleur telle que définie pour le critère principal.

L'analyse des études spécifiques à SYNVISCO-ONE soit une étude publiée comparative randomisée *versus placebo* dont la pertinence clinique des résultats est discutable et 2 études observationnelles dont une est publiée ne permet pas à la Commission de confirmer son intérêt thérapeutique.

³⁸ Sarvajeet P. et al. Long term (1-year) safety and efficacy of single 6-ml injection of hylan G-20 in patients with symptomatic knee osteoarthritis. The Open Rheumatology Journal, 2014, 8, 54-68 et Rapport d'étude clinique version du 3 avril 2012 - A multicenter, prospective, open label study of the safety and efficacy of 6 ml SYNVISCO-ONE (hylan G-F 20) in Indian patients with symptomatic osteoarthritis of the knee(s) after initial and repeat treatment.

³⁹ Rapport final d'étude clinique de juillet 2011, approuvé le 1 octobre 2012 - A multi-centre, prospective observational study of the safety and efficacy of a single injection of 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic osteoarthritis of the knee in Germany. Rapport final d'étude clinique de juillet 2011, approuvé le 1 octobre 2012, étude non publiée

04.1.1.2.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les événements les plus fréquemment rapportés dans les études sont des événements indésirables locaux.

L'ANSM avait demandé au fabricant en septembre 2012 de fournir une revue de la littérature concernant des données comparatives sur l'efficacité et la tolérance de SYNVISIC et de SYNVISIC-ONE versus les autres viscosuppléments et ce depuis leur commercialisation jusqu'à septembre 2012. La firme précise que l'analyse de cette revue de la littérature n'a pas identifié de signal particulier et a confirmé le profil de tolérance déjà connu de l'hyaluron G-F 20. Aucune précision n'est rapportée.

Un rapport périodique de tolérance commun à SYNVISIC et SYNVISIC-ONE couvrant la période du 16 Novembre 2012 au 15 Novembre 2013 a été établi. A l'issue des analyses de tolérance, deux nouveaux effets indésirables ont été identifiés :

- des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques, des réactions anaphylactoïdes, des chocs anaphylactiques, des angioedèmes.
- des réactions inflammatoires dans le site d'injection, caractérisées par la survenue de douleurs articulaires, d'œdèmes, d'épanchement, de sensation de chaleur dans l'articulation ou de raideur articulaire. Après analyses, le liquide synovial s'est révélé être aseptique et sans cristaux. Ces réactions répondent souvent favorablement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et à l'administration intra articulaire de stéroïdes et/ou à l'arthrocentèse. Ces réactions régressent généralement en quelques jours. Le bénéfice clinique du traitement par SYNVISIC et SYNVISIC-ONE peut être préservé après la survenue de ce type de réaction.

Ces effets indésirables font actuellement l'objet d'une mise à jour de la notice d'information. La mise sur le marché européen des premiers lots de SYNVISIC-ONE intégrant cette nouvelle notice est prévue pour le second trimestre 2015.

Entre novembre 2013 et le 31 août 2014, il n'y a pas eu de nouveau signal de matériovigilance. Toutefois, une analyse de l'ANSM portant sur le nombre de signalements depuis 2001 sur l'ensemble des acides hyaluroniques ayant le statut de dispositif médical rapporte 212 signalements pour SYNVISIC ou SYNVISIC-ONE sur un total de 291 signalements.

Au total, 3 évaluations technologiques, 5 recommandations cliniques et 7 méta-analyses ont été retenues et analysées. La Commission a également auditionné le Conseil national professionnel de Rhumatologie représentant les professionnels en tant que partie prenante et a analysé les données spécifiques de SYNVISIC-ONE.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET DE COMPENSATION DU HANDICAP

Les premières mesures à mettre en œuvre lors d'un traitement de l'arthrose symptomatique des membres inférieurs sont d'ordre hygiéno-diététique (réduction d'un surpoids, activité physique régulière en dehors des poussées douloureuses ou congestives où la réduction de l'activité est nécessaire) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes...). Le traitement doit être individualisé en tenant compte des facteurs de risque propres au genou (obésité, contraintes mécaniques, activité physique) et des facteurs de risque généraux (âge, polymédication,...), de l'intensité de la douleur et du handicap qu'elle entraîne, de la présence de signes inflammatoires (épanchements), et du degré d'atteinte structurelle.

Durant les phases symptomatiques, le traitement comporte principalement des antalgiques, en commençant par le paracétamol, et lors des poussées aiguës, les AINS oraux en cures courtes à dose minimale efficace chez les patients qui ne répondent pas au paracétamol. Des traitements locaux à visée antalgique notamment les AINS topiques, les injections intra-

articulaires de corticoïdes, peuvent aussi être utilisés notamment pendant les phases congestives.

Les recommandations internationales récentes sont divergentes quant à la place de la viscosupplémentation dans la prise en charge de la gonarthrose. En effet, les injections d'acide hyaluronique sont soit non recommandées dans la prise en charge de la gonarthrose, soit proposées après échec ou intolérance au paracétamol et aux AINS, ou encore proposées après échec des injections de corticoïdes. La Commission de la Transparence a pris en compte le besoin médical, l'efficacité au mieux faible et l'absence de signal de pharmacovigilance, pour donner un avis favorable au maintien de HYALGAN sur la liste des spécialités remboursables.

D'après le Conseil national professionnel de Rhumatologie, auditionné en tant que partie prenante, la viscosupplémentation a une place dans l'arsenal thérapeutique, en tant que traitement symptomatique conservateur ; la population susceptible d'en tirer bénéfice devant être précisée.

La chirurgie (arthroplastie, mise en place d'une prothèse) est réservée aux arthroses évoluées radiologiquement, douloureuses et incapacitantes, réfractaires aux mesures thérapeutiques habituelles.

SYNVISC-ONE fait partie des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire. Néanmoins, les données cliniques disponibles ne permettent pas de définir la place de SYNVISC-ONE dans la stratégie thérapeutique.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu :

- des recommandations internationales,
- de la quantité d'effet au mieux faible rapportée dans les méta-analyses disponibles,
- de l'hétérogénéité des études cliniques prises en compte dans ces méta-analyses,
- des données cliniques spécifiques à SYNVISC-ONE,
- du caractère invasif lié à la voie d'administration,
- de l'audition du Conseil national professionnel de Rhumatologie,

la Commission estime, après les débats en séance, que la quantité d'effet rapportée ne permet pas de confirmer l'intérêt de SYNVISC-ONE dans le traitement de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE 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.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, et plus fréquemment les femmes.

Une enquête épidémiologique pilote⁴⁰ 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 sur la base des données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) au 1er janvier 2011, le nombre de sujets âgés de 40 à 75 ans atteints de gonarthrose symptomatique peut être estimé à 2 millions en 2010.

Selon les données de l'enquête française Santé et Protection Sociale 2006⁴¹, 9,6 % des hommes et 17,3 % des femmes déclarent avoir de l'arthrose. En se basant sur les données INSEE concernant la population française de plus de 15 ans au 1er janvier 2011, la population d'arthrosiques peut être estimée à environ 7,2 millions d'individus. D'autre part, 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 2,5 millions de personnes en 2010.

Une enquête⁴² épidémiologique française sur l'arthrose a été réalisée entre 2007 et 2009 par questionnaire téléphonique auprès de 63 232 personnes. Au total, 9 621 patients arthrosiques âgés de 40 à 75 ont été sélectionnés. Le diagnostic a été confirmé pour 1 010 patients après consultation et analyse radiographique. Le tableau suivant rapporte la prévalence de la gonarthrose, en adaptant les pourcentages aux données INSEE de la population française au 1er janvier 2011. D'après cette estimation, la population de patients atteints de gonarthrose de plus de 40 ans représenterait pour l'année 2010 près de 2,3 millions de personnes.

	Hommes			Femmes			Ensemble
	Nb total	% gonarthrose	Nb gonarthrose	Nb total	% gonarthrose	Nb gonarthrose	Nb gonarthrose
Nombre total		% gonarthrose	Nombre gonarthrose		% gonarthrose	Nombre gonarthrose	166 448
50-59 ans	4 126 357	4,7	193 938	4 363 095	5,9	257 422	451 360
60-69 ans	3 281 251	6,8	223 125	3 532 560	10,5	370 918	594 043
70-75 ans	3 232 461	10,1	326 478	4 972 470	15,0	745 870	1 072 348
TOTAL	15 082 604		836 834	17 440 355		1 447 365	2 284 199

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 2 et 2,5 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France en 2010.

⁴⁰ Roux CH, Sarau A, Mazieres B, Pouchot J, Morvan J, Fautrel B, 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

⁴¹ Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES), Enquête Santé Protection Sociale 2006. <http://www.irdes.fr/EspacePresse/CommuniqueDePresse/ComPresseAutre/DossierPresseESPS2006.pdf> [consulté le 23 août 2011]

⁴² Guillemin F et al. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. Osteoarthritis Cartilage 2011;19:1314-22

04.2.3. IMPACT

SYNVISC-ONE en tant qu'agent de viscosupplémentation, revendique une place dans l'arsenal thérapeutique conservateur dans la gonarthrose.

La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par la gonarthrose ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes est un besoin de santé publique s'inscrivant dans les priorités établies par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Toutefois, la réponse à ce besoin ne se limite pas à la prise en charge par les produits de santé.

Les études cliniques disponibles ne permettent pas de démontrer que SYNVISCO-ONE entraîne une diminution de la consommation d'antalgiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les études cliniques disponibles ne permettent pas de définir l'impact de SYNVISCO-ONE sur la chirurgie prothétique.

La prise en charge de la gonarthrose, en raison de sa prévalence et de son impact sur la qualité de vie, a un intérêt de santé publique. Néanmoins, l'intérêt thérapeutique de SYNVISCO-ONE n'étant pas établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

Compte tenu :

- des recommandations internationales,
- de la quantité d'effet au mieux faible rapportée dans les méta-analyses disponibles,
- de l'hétérogénéité des études cliniques prises en compte dans ces méta-analyses,
- des données cliniques spécifiques à SYNVISCO-ONE,
- du caractère invasif lié à la voie d'administration,
- de l'avis du Conseil national professionnel de Rhumatologie,
- de l'absence de détermination de l'intérêt de santé publique de SYNVISCO-ONE,

la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime, après les débats en séance, que la quantité d'effet rapportée est trop faible pour justifier la prise en charge de SYNVISCO-ONE par la collectivité.

En conclusion, la Commission estime que le Service Rendu de SYNVISCO-ONE est insuffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

ANNEXE 1

Référence	Conrozier T , Jerosch J, Beks P, Kemper F, Euler-Ziegler L, Bailleul F, et al. Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. Arch Orthop Trauma Surg. 2009 Mar ;129(3) :417-23. Epub 2008 Mar 26
Type de l'étude	Etude pilote de recherche de dose, multicentrique, prospective, randomisée, ouverte, à 5 bras.
Date et durée de l'étude	2003-2004
Objectif de l'étude	Evaluer la tolérance et l'efficacité de nouveaux dosages d'hylane G-F 20 chez des patients ayant une gonarthrose, en utilisant des volumes de dose unitaire plus importants (4 et 6 ml), et en réduisant le nombre d'injections (1 ou 2). Comparaison avec le schéma posologique validé SYNVISCO (3 x 2 ml).
METHODE	
Critères d'inclusion	- Age ≥ 40 ans, actif, en bonne santé physique - Ostéoarthrose tibio-fémorale symptomatique unilatérale de stade radiologique Kellgren-Lawrence (KL) II-III confirmée par radiographie de moins de 3 mois - 50 mm ≤ douleur évaluée par une Echelle Visuelle Analogique (EVA) ≤ 80 mm - Interruption des AINS ou inhibiteurs de cyclooxygénase-2 - Pas d'intervention chirurgicale prévue dans les 6 mois
Cadre et lieu de l'étude	7 centres (France et Allemagne)
Produits étudiés	Hylane G-F 20 • Groupe 1 : une injection IA de 6 ml • Groupe 2 : une injection IA de 4 ml • Groupe 3 : deux injections IA de 4 ml à 2 semaines d'intervalle • Groupe 4 : trois injections IA de 4 ml à 1 semaine d'intervalle • Groupe 5 : trois injections IA de 2 ml à 1 semaine d'intervalle
Critère de jugement principal	Variation du score de douleur du genou liée à l'arthrose, évalué sur une EVA de 0 à 100 mm (où 0 mm = absence de douleur et 100 mm = douleur insupportable), entre la première injection (baseline) et la semaine 24
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Tolérance : - Suivi des événements indésirables (EI) locaux et systémiques - Evaluation de la tolérance par le patient avec une échelle d'effets indésirables en 4 points. Efficacité : - Evaluation sur une EVA de la douleur arthrosique du genou par le patient pour toutes les autres visites, - Soulagement de la douleur, de la raideur et de la dégradation fonctionnelle du genou mesurée par l'échelle "Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index of the knee scale" (WOMAC), - Evaluation globale par le patient et par le médecin de l'arthrose du genou avec une EVA de 100 mm à chaque visite, - Evaluation de l'utilisation concomitante de traitement de recours (paracétamol ≤ 3 g/jour).
Taille de l'échantillon	100 patients
Méthode de randomisation	Randomisation par bloc à l'aide d'un logiciel centralisé, selon un schéma de randomisation fourni par Genzyme Corp.
Méthode d'analyse des résultats	Efficacité : Analyse du critère de jugement principal et des critères secondaires pour chaque groupe en population en intention de traiter (ITT) avec un test <i>t</i> bilatéral (par paire). Tolérance : Analyses <i>post-hoc</i> avec le test exact de Fischer pour comparer l'incidence des EI entre les groupes.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	102 patients randomisés, 100 analysés en ITT
Durée du suivi	Visites à 7 jours après chaque injection, puis à 3, 8, 16 et 24 semaines
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age moyen = 61 ans Femmes : 56% - Hommes : 44% Paramètres démographiques (poids, taille, IMC, signes vitaux) comparables dans les 5 groupes.

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Score de douleur du genou liée à l'arthrose (EVA de 0 à 100 mm)						
		Groupe 1 1 x 6 ml	Groupe 2 1 x 4 ml	Groupe 3 2 x 4 ml	Groupe 4 3 x 4 ml	Groupe 5 3 x 2 ml	Total
	Nombre de patients (ITT)	20	21	19	20	20	100
	Baseline						
	Moyenne (Ecart-type)	63,7 (8,3)	64,5 (8,8)	63,2 (9,5)	62,6 (8,6)	67,8 (8,3)	64,4 (8,7)
	Semaine 24						
	Moyenne (Ecart-type)	28,9 (19,2)	40,2 (30,4)	39,2 (23,9)	30,0 (23,1)	31,1 (27,6)	33,9 (25,2)
	Variation depuis Baseline						
	Moyenne (Ecart-type)	-34,9 (16,4)	-24,3 (28,3)	-24,0 (22,9)	-32,6 (25,3)	-36,7 (26,9)	-30,5 (24,5)
	p (IC 95%)	<0,0001	0,0008	0,0002	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Classement des réponses moyennes à 24 semaines						
	Evaluations	Groupe 1 n = 20	Groupe 2 n = 21	Groupe 3 n = 19	Groupe 4 n = 20	Groupe 5 n = 20	
	Douleur sur EVA	2	4	5	3	1	
	WOMAC A - Douleur	2	5	4	1	3	
	WOMAC B - Raideur	4	5	3	2	1	
	WOMAC C - Fonction	2	4	5	1	3	
	Evaluation globale patient	1	5	4	2	3	
	Evaluation globale médecin	1	5	4	3	2	
	TOTAL	2	5	4	1	3	
Tolérance	Aucun évènement grave ou sérieux lié à hylane G-F 20, ni d'évènement inconnu, n'a été rapporté.						
		Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Total
	n	20	21	19	20	20	100
	Patients ayant eu au moins un évènement indésirable (EI)	3 (15 %)	8 (38,1)	4 (21,1)	7 (35,0)	4 (20,0)	26 (26,0)
	EI lié au traitement	2 (10,0)	4 (19,1)	2 (10,6)	6 (30,0)	2 (10,0)	16 (16,0)
Les 16 EI de l'étude initiale liés au traitement consistaient en une douleur modérée post-injection (n=12) avec inflammation locale (n=3) ou épanchement (n=1). Les analyses <i>post-hoc</i> comparant l'incidence des EI liés au traitement dans les groupes 1 à 4 par rapport au groupe 5 n'ont pas mis en évidence de différences statistiquement significatives							

ANNEXE 2

Référence	Chevalier X , Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, Bailleul F, Pavelka K. Single intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee : a randomised multicentre double-blind placebo controlled trial. Ann Rheum Dis 2010 Jan;69(1):113-9
Type de l'étude	Internationale, multicentrique, prospective, randomisée, contrôlée versus placebo, double aveugle (patient et évaluateur)
Date et durée de l'étude	2005 - 2006 Durée d'étude : 18 mois
Objectif de l'étude	Comparer la tolérance et l'efficacité d'une injection intra-articulaire (IA) de SYNVISCO-ONE versus une injection IA de 6 ml de placebo chez des patients souffrant d'une gonarthrose primitive symptomatique.
METHODE	
Critères d'inclusion	Diagnostic de gonarthrose selon les critères ACR et radiologiques : Kellgren-Lawrence (KL) II-III confirmé par une radiographie de moins de 3 mois Age ≥ 40 ans, en bonne santé physique Douleur à la marche : $2 \leq$ WOMAC A1, selon échelle de Likert ≤ 3 Douleur score total : $1,5 \leq$ WOMAC A Likert $\leq 3,5$
Cadre et lieu de l'étude	21 centres dans 6 pays : Allemagne (1) ; Belgique (4) ; France (5) ; Pays-Bas (2) ; République tchèque (4) ; Royaume Uni (5)
Produits étudiés	Groupe 1 : Arthrocentèse suivie d'une injection IA de SYNVISCO-ONE (6 ml) au Jour 0 (JO). Groupe 2 : Arthrocentèse suivie d'une injection IA de 6 ml de placebo (PBS) à JO. Toutes les injections IA sont pratiquées par un injecteur différent de l'évaluateur (en aveugle) . Phase de traitement répété : Arthrocentèse suivie d'une injection IA de SYNVISCO-ONE
Critère de jugement principal	Variation de la douleur (WOMAC A évalué selon échelle de Likert, version 3.1) depuis JO jusqu'à la semaine 26.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Variation du score WOMAC A de douleur entre JO et la semaine 26 (S26) - Variation du sous-score WOMAC A1 (douleur à la marche) sur 26 semaines et entre JO et S26 - Variation du WOMAC C (fonction) sur 26 semaines et entre JO et S26 - Evaluation globale du traitement par le patient (PTGA) sur 26 semaines et entre JO et S26 - Evaluation globale du traitement par l'investigateur (COGA) sur 26 semaines et entre JO et S26 - Pourcentage de répondeurs selon critères OMERACT-OARSI sur 26 semaines et entre JO et S26 - Variation du score total du WOMAC entre JO et S26 - Variation du score WOMAC B (raideur) sur 26 semaines et entre JO et S26 - Consommation quotidienne de paracétamol sur 26 semaines - Tolérance : incidence des événements indésirables (EI) liés au traitement
Taille de l'échantillon	250 patients ont été jugés nécessaires, considérant que 25% de patients seraient non évaluables. Hypothèses pour le calcul de la taille de l'échantillon : Test t à 2 échantillons pour comparer les moyennes intra-groupe de traitement Différence globale de traitement de 0,297 (variation du score WOMAC A) depuis JO jusqu'à S26. Écart type commun de 0,725 Taux d'abandon de 25 % Niveau bilatéral de signification de 5 % Puissance de 80%
Méthode de randomisation	Randomisation équilibrée avec attribution du traitement par téléphone à l'aide d'un logiciel centralisé selon un schéma de randomisation fourni par Genzyme Corp.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse sur la population en intention de traiter (ITT) <u>Critère principal de jugement</u> Analyse selon un modèle de mesures répétées en utilisant des estimations de la moyenne des moindres carrés. Les données manquantes d'efficacité étaient calculées en utilisant la méthode LOCF (extrapolation de la dernière observation). <u>Critères secondaires</u> - WOMAC A, WOMAC B, WOMAC C, WOMAC total, PTGA et COGA analysés selon un modèle linéaire à mesures répétées. - Analyse des pourcentages de répondeurs positifs (selon critères OMERACT-OARSI) avec une modélisation par régression logistique et une modélisation au moyen d'équations d'estimation généralisée (GEE). Le test d'hypothèse est un test de Wald basé sur le paramètre de régression estimé pour l'affectation du groupe de traitement. Les différences de pourcentages de répondeurs positifs sur 26 semaines dans chaque groupe étaient analysées en utilisant les GEE. - Analyse de l'utilisation de paracétamol et du WOMAC A1 par des tests t à 2 échantillons.

RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	253 patients randomisés : 124 dans le groupe SYNVISC-ONE et 129 dans le groupe placebo				
Durée du suivi	26 semaines de suivi à partir de la première injection, soit 6 mois				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes			SYNVISC-ONE	Placebo	Total
	Age moyen en années (Ecart-type)		63,6 (9,6)	62,5 (9,2)	63,0 (9,40)
	min-max		42-83	43-84	42-84
	Indice de Masse Corporelle moyen en kg/m ² (Ecart-type)		29,1 (4,8)	29,8 (5,7)	29,4 (5,3)
	Sexe ratio	Hommes	32 (26%)	41 (32%)	73 (29%)
		Femmes	92 (74%)	88 (68%)	180 (71%)
	Délai moyen depuis le diagnostic de gonarthrose, en mois		77	70	
	min-max		3 - 351	4 - 242	
	Compartiment tibio-fémoral le plus atteint		93 (76%)	103 (79%)	196 (77,5%)
		central	30 (24%)	57 (22%)	
		latéral			
	Grade Kellgren Lawrence - Tibio-fémoral		63 (51%)	51 (39%)	114 (45,1%)
	II	60 (49%)	78 (60%)	138 (54,5%)	
	III				
Grade Kellgren Lawrence - Patello-fémoral		23 (19%)	14 (11%)	37 (15%)	
	0	32 (26%)	40 (31%)	72 (28,5%)	
	I	50 (41%)	48 (37%)	98 (39%)	
	II	18 (15%)	28 (21%)	46 (18%)	
	III				
Genou controlatéral symptomatique		68 (55,3%)	76 (58,5%)	144 (57%)	
Symptomatique sur l'autre hanche		12 (9,8%)	18 (13,8%)	30 (12%)	

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Score WOMAC A (douleur) évalué selon l'échelle de Likert*					
		Baseline Moyenne (Ecart-type)	Total (de JO à S26) Moyenne (Ecart-type)	Variation	Différence observée	p
	SYNVISC-ONE (n=124)	2,30 (0,04)	1,43 (0,06)	-0,84 (0,06)	- 0,15 (0,076)	0,047
	Placebo (n=129)	2,25 (0,04)	1,59 (0,06)	-0,69 (0,06)		

*Echelle de Likert : 0 = absence de douleur, 1 = douleur légère, 2 = modérée, 3 = forte, 4 = extrême

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	- Score WOMAC A - Douleur				
		Variation entre Baseline et S26	p		
	SYNVISC-ONE (n=124)	-0,76 (0,07)	0,064		
	Placebo (n=129)	-0,58 (0,07)			
	- WOMAC A1 - Douleur à la marche à S26				
		SYNVISC-ONE	Placebo	S26 Odds Ratio (IC à 95%)	Baseline - S26 Odds Ratio (IC à 95%)
	Aucune douleur	17 (13,7%)	13 (10,1%)	0,56 (0,35 ; 0,92) p = 0,022	0,64 (0,45 ; 0,91) p=0,013
	Légère	45 (36,3%)	39 (30,2%)		
	Modérée	41 (33,1%)	42 (32,6%)		
	Forte	11 (8,9%)	19 (14,7%)		
	Extrême	1 (0,8%)	4 (3,1%)		
	- Répondeurs OMERACT-OARSI				
		SYNVISC-ONE	Placebo	S26 Odds Ratio (IC à 95%)	Baseline - S26 Odds Ratio (IC à 95%)
	Répondeurs OMERACT-OARSI	73 (58,9%)	66 (51,2%)	0,69 (0,41; 1,16)	0,66 (0,44; 1,02)
Non-Répondeurs	50 (40,3%)	63 (48,8%)	p = 0,156	p = 0,059	
- Autres critères secondaires					
Estimation globale sur 26 semaines		Odds Ratio (IC à 95%)		p	
Par le patient		0,69 (0,50 ; 0,96)		0,029	
Par l'évaluateur clinique		0,71 (0,50 ; 0,99)		0,041	
		Différence entre traitements (Ecart-type)		p	
WOMAC B		0,03 (0,081)		0,684	
WOMAC C		-0,03 (0,077)		0,679	
WOMAC Total		-1,27 (1,791)		0,478	

Effets secondaires	Phase initiale de traitement :		
	Les EI apparus sur le genou cible étaient d'intensité légère à modérée et connus : arthralgie, douleur au site de l'injection.		
		Nombre de patients	
		SYNVISC-ONE (n=123)	Placebo (n=130)
	Tolérance globale		
	EI	70 (56,9%)	79 (60,8%)
	EIG	5 (4,1%)	3 (2,3%)
	Tolérance au niveau du genou cible		
	EI	44 (35,8%)	44 (33,8%)
Phase de traitement répété :			
Le profil de tolérance relevé lors de la phase de traitement répété était similaire à celui observé au cours de la phase initiale sans augmentation du nombre d'évènements lié au deuxième cycle. Un patient est décédé au cours de cette phase de l'étude d'une leucémie myéloïde aigüe, non liée aux procédures de l'étude ou au traitement selon l'investigateur.			