

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 avril 2015

CONCLUSIONS

OSTENIL, solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire

Demandeur : TRB CHEMEDICA SAS (France)

Fabricant : TRB CHEMEDICA AG (Allemagne)

OSTENIL, boîte de 3 seringues pré-remplies de 2 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 d'OSTENIL.

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 du 19 novembre 2014 sur HYALGAN 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) 8 méta-analyses : - Méta-analyse de Bannuru <i>et al.</i> (2009) comparant la viscosupplémentation aux injections de corticoïdes - 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
- Méta-analyse en réseau de Bannuru *et al.* (2015) évaluant l'efficacité relative des traitements disponibles dans la gonarthrose

Données spécifiques

- Avis de la Commission du 19 décembre 2001
- Avis de la Commission du 28 avril 2004
- Avis de la Commission du 7 juillet 2009
- Etude Swara 2009, étude évaluant l'influence de 5 injections d'OSTENIL ou de triamcinolone chez 42 patients suivis 12 semaines
- Etude Bardin 2011, étude multicentrique randomisée visant à démontrer la non-infériorité de OSTENIL par rapport à SYNVISCO dans la gonarthrose symptomatique, sur la douleur à 6 mois chez 269 patients

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 OSTENIL, boîte de 3 seringues pré-remplies de 2 ml.

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement en boîte de 3 seringues pré-remplies de 2 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)

Autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose déjà inscrits sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Troisième demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR :

- 1ère inscription par arrêté du 5 septembre 2002 publié le 11 septembre 2002 (avis de la Commission du 19 décembre 2001)
- 1er renouvellement par arrêté publié le 20 avril 2005 (avis de la Commission du 28 avril 2004)
- 2ème renouvellement par arrêté publié le 30 mars 2010 (avis de la Commission du 7 juillet 2009)

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par TÜV SÜD PRODUCT SERVICE (0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Solution visco-élastique d'acide hyaluronique tamponnée, stérile et apyrogène, dont l'acide hyaluronique est issu de fermentation bactérienne. Le poids moléculaire est de 1,6 millions de daltons et la concentration est de 10 mg/ml (1%).

OSTENIL est injecté par voie intra-articulaire à l'aide d'une aiguille stérile de taille appropriée à raison d'une injection par semaine pendant 3 semaines.

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 :

Evaluations technologiques

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

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 édition. 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

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.

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 :

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.

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 d'OSTENIL par la commission en 2009, huit 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.

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).

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.

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 ; -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.

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

- 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.

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).

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.

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).

- 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).

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

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(5): 593-9

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 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

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

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.

- Méta-analyse en réseau Bannuru 2015

Une méta-analyse³² en réseau de Bannuru *et al.* ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité relative de chaque traitement de la gonarthrose par rapport aux autres a été publiée en janvier 2015.

Sur la base de 137 études, soit 33 243 patients, les traitements comparés étaient le paracétamol, le diclofénac, l'ibuprofène, le naproxène, le célécoxib, les injections de corticoïdes intra-articulaires, les injections d'acide hyaluronique intra-articulaires, le placebo oral et les injections intra-articulaires de placebo. Concernant la comparaison des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique vs des injections intra-articulaires de placebo, cette méta-analyse a considéré 57 études en comparaison directe et 26 études en comparaison indirecte. Elle rapporte une taille d'effet sur la douleur à 3 mois de 0,34 [0,26 à 0,42]. Seuls 30% des essais retenus ont été considérés comme à faible risque de biais d'où une sur-estimation probable de la taille d'effet estimée.

Au total, les huit 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.

³² Bannuru RR et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis, a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 2015; 162(1): 46-55.

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 OSTENIL en 2001 (avis du 19 décembre 2001 faisant suite à l'avis du 28 novembre 2001 concernant les produits de viscosupplémentation). Un avis favorable avait été émis, sans donnée clinique spécifique à OSTENIL, sur la base d'une expertise commune à plusieurs acides hyaluroniques, justifiée par les caractères communs de ces produits. La Commission avait souligné l'insuffisance de certains dossiers en termes de qualité notamment concernant les études fournies.

Par un avis du 28 avril 2004, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une amélioration du service rendu de niveau V par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose inscrits sur la LPPR, sur la base de 2 études cliniques :

- une étude rétrospective non publiée portant sur 436 patients suivis pendant 15 mois, comparant 5 injections hebdomadaires d'OSTENIL à 3 injections d'un acide hyaluronique de poids moléculaire 6 MDa,
- une étude prospective, randomisée, en ouvert comparant 50 patients recevant 3 injections hebdomadaires d'OSTENIL ou 3 injections d'un acide hyaluronique de poids moléculaire 6 MDa et suivis pendant 5 mois³³.

La Commission avait conditionné le renouvellement d'inscription suivant à la transmission d'une étude post-inscription. Cette étude post-inscription devait démontrer l'efficacité dans la gonarthrose symptomatique sur la base d'un essai réalisé en double insu, randomisé versus placebo (essai de supériorité) ou, à défaut, versus un acide hyaluronique (essai de non infériorité) de référence qui a fait la preuve de son efficacité par une étude clinique contrôlée randomisée versus placebo (avis du 25 octobre 2006, modifiant l'avis du 06 avril 2005).

Dans son avis du 7 juillet 2009, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une amélioration du service rendu de niveau V par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose inscrits sur la LPP, sur la base d'un protocole d'étude clinique mis en place par le demandeur dans le cadre de la demande d'étude post-inscription, mais dont les résultats n'étaient pas encore disponibles.

04.1.1.2.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

La demande repose sur les 2 études suivantes :

- Etude Swara (2009) comparant OSTENIL à un corticoïde

L'étude Swara et al.³⁴ est une étude prospective, randomisée, en double aveugle. Elle vise à évaluer l'influence de 5 injections d'OSTENIL ou de triamcinolone sur la cinématique de marche, l'activité musculaire ainsi que l'efficacité clinique et la tolérance. Sur les 42 patients inclus, 35 ont été analysés : 20 patients dans le groupe OSTENIL et 15 patients dans le groupe triamcinolone. Les résultats rapportent une amélioration du critère principal douleur, mesuré sur une EVA, entre l'inclusion et la visite à 12 semaines dans chacun des 2 groupes ($p=0,001$). Aucune amélioration significative de la cinématique de la marche ni de l'activité musculaire n'est rapportée dans aucun des groupes. Les résultats rapportés sont des résultats avant-après pour chaque groupe. La comparaison intergroupe ne montre pas de différence significative sur la douleur.

La méthodologie de cette étude ne permet pas de démontrer l'efficacité des injections intra-articulaires d'OSTENIL.

³³ Uebelhart D et al. Osteoarthritis and cartilage 2003 ;11 :suppl.A 223

³⁴ Swara A et al. Changes of gait patterns and muscle activity after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a prospective, randomised, double-blind study. Knee. 2009 dec; 16(6): 466-72

➤ Etude de non infériorité comparant OSTENIL à SYNVISC (non publiée)

Cette étude³⁵ multicentrique, randomisée, non publiée vise à démontrer la non infériorité d'OSTENIL par rapport à SYNVISC dans la gonarthrose symptomatique (cf résumé tabulé en annexe). Le critère de jugement principal était la diminution du score WOMAC de la douleur à 6 mois, coté entre 0 et 100 mm. La borne de non-infériorité choisie a été de - 8 mm. Sur les 269 patients randomisés, 226 ont été analysés dans la population per protocole (84,0%) et le critère principal était disponible chez 202 patients. Il a été rapporté 30/269 (11,2%) écarts majeurs au protocole et 33/269 (12,3%) sorties d'essai. Il n'y avait pas de différence entre les groupes à l'inclusion sur les critères considérés à l'exception du score de qualité de vie SF12 Physique plus faible pour le groupe SYNVISC (p=0,0279).

L'amélioration du score WOMAC de la douleur était de 28,9 [24,9 – 32,8] dans le groupe OSTENIL (n=108) et de 27,8 [23,1 – 32,5] dans le groupe SYNVISC (n=94). La différence entre les évolutions de score WOMAC était de 1,0 [-5,0 – 7,1]. L'intervalle de confiance était donc entièrement situé au-dessus de la limite de non infériorité (- 8 mm). Ce résultat est confirmé par l'analyse en intention de traiter et après imputations multiples pour les données manquantes.

Des événements indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 4,5% des patients du groupe OSTENIL et 4,0% des patients du groupe SYNVISC. La plupart étaient des effets locaux du type brûlure et réaction inflammatoire au site d'injection. Le profil de tolérance était comparable dans les deux groupes.

Les résultats décrits vont dans le sens d'une non-infériorité d'OSTENIL par rapport à SYNVISC sur le critère douleur. Toutefois,

- le nombre non négligeable de patients exclus de l'analyse, d'écarts majeurs au protocole et de sorties d'essai remet en cause la validité interne de l'étude,
- les traitements concomitants, en dehors de la consommation de paracétamol, ne sont ni décrits, ni comparés entre les groupes alors qu'ils peuvent avoir un impact direct sur la douleur,
- l'effet propre d'OSTENIL ne peut pas être individualisé du fait de ces traitements concomitants,
- la validité interne de l'étude n'est pas garantie du fait de l'absence d'un bras contrôle avec placebo.

L'analyse des études spécifiques à OSTENIL soit une étude le comparant à un corticoïde dont la méthodologie ne permet pas de démontrer son efficacité et une étude de non infériorité dont la validité interne n'est pas assurée par la présence d'un bras placebo ne permet pas à la Commission d'apprécier la quantité d'effet propre à OSTENIL et de confirmer son intérêt thérapeutique.

04.1.1.2.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

La plupart des événements indésirables rapportés dans les études sont des effets locaux du type brûlure et réaction inflammatoire au site d'injection.

Depuis la mise sur le marché en 1998, le demandeur déclare la survenue de 255 cas d'effets indésirables soit une incidence de l'ordre de 2,3 pour 100 000 injections réalisées pour l'ensemble des territoires de commercialisation. Parmi ces cas, 31 ont fait l'objet d'un signalement dont 26 étaient des réactions au niveau de la zone d'injection (essentiellement de type rougeur, douleur, gonflement). Les 5 autres signalements étaient sans lien avec le produit.

Au total, 3 évaluations technologiques, 5 recommandations cliniques et 8 méta-analyses ont été retenues et analysées. La Commission a également auditionné le Conseil national

³⁵ Rapport d'étude n° OSTE-FRA07-01, V10 du 24/03/11 fournie. Bardin T. Essai clinique d'évaluation de l'efficacité d'OSTENIL (acide hyaluronique) versus SYNVISC dans le traitement de la gonarthrose fémoro-tibiale. Non publié

professionnel de Rhumatologie représentant les professionnels en tant que partie prenante et a analysé les données spécifiques d'OSTENIL.

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.

OSTENIL fait partie des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire. Néanmoins, les données cliniques disponibles ne permettent pas de définir la place d'OSTENIL 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 OSTENIL,
- 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 les données disponibles ne permettent pas de confirmer l'intérêt d'OSTENIL 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. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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

Une enquête épidémiologique pilote³⁶ 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 2006³⁷, 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 enquête³⁸ 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.

³⁶ Roux CH, Saraux 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

³⁷ Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES), Enquête Santé Protection Sociale 2006. <http://www.irdes.fr/EspacePresse/CommuniquésDePresse/ComPresseAutre/DossierPresseESPS2006.pdf> [consulté le 23 août 2011]

³⁸ Guillemin F et al. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. Osteoarthritis Cartilage 2011;19:1314-22

	Hommes			Femmes			Ensemble
	Nombre total	% gonarthrose	Nombre gonarthrose	Nombre total	% gonarthrose	Nombre gonarthrose	Nombre gonarthrose
40-49 ans	4 442 535	2,1	93 293	4 572 230	1,6	73 155	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.

04.2.3. IMPACT

OSTENIL, 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 qu'OSTENIL 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 d'OSTENIL 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 d'OSTENIL 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 OSTENIL,
 - du caractère invasif lié à la voie d'administration,
 - de l'audition du Conseil national professionnel de Rhumatologie,
 - de l'absence de détermination de l'intérêt de santé publique d'OSTENIL,
- la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime, après les débats en séance, que les données disponibles ne permettent pas de justifier la prise en charge d'OSTENIL par la collectivité.
- En conclusion, la Commission estime que le Service Rendu d'OSTENIL 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 RESUME TABULE DE L'ETUDE DE NON INFERIORITE

REFERENCE	Rapport d'étude n° OSTE-FRA07-01, version 10 du 24/03/11 fournie. Essai clinique d'évaluation de l'efficacité d'OSTENIL (acide hyaluronique) versus SYNVISCO dans le traitement de la gonarthrose fémoro-tibiale.
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée en double aveugle (le patient et l'évaluateur n'ayant pas connaissance du traitement administré) en groupes parallèles. Étude de non infériorité.
Date et durée de l'étude	Du 19 septembre 2007 au 27 janvier 2010 (28 mois) / Période de recrutement de 2 ans
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité d'OSTENIL par rapport à SYNVISCO dans l'indication de la gonarthrose fémoro-tibiale
METHODE	
Principaux critères d'inclusion / non inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> : - homme ou femme âgé de 40 à 80 ans, - patient atteint de gonarthrose fémoro-tibiale primitive répondant aux critères de l'ACR. - arthrose définie radiologiquement : stade Ib à III suivant la classification radiologique de Kellgren et Lawrence modifié, (c'est-à-dire pincement de l'interligne articulaire compris entre 25% et 75% et ostéophyte certain) sur des clichés datant de moins d'un an. - Patient symptomatique, d'un seul côté, avec un score WOMAC A $\geq$ 40 mm (sur EVA cotée de 0 à 100 mm), ou bien si gonarthrose bilatérale, avec une différence d'au moins 20 mm sur le même score entre le genou controlatéral et celui à évaluer (après wash out pour analgésique ou AINS). - patient douloureux depuis au moins quinze jours dans le mois précédent l'inclusion, <u>Critères de non inclusion</u> : - patient ayant une gonarthrose non ou insuffisamment symptomatique, - gonarthrose bilatérale symptomatique avec la même intensité des deux côtés, - gonarthrose secondaire post traumatique, - gonarthrose de stade radiologique Ia ou IV, - gonarthrose fémoro-patellaire exclusive, ou dont la symptomatologie est principalement d'origine fémoro-patellaire (syndrome rotulien), - hydarthrose très importante (à ponctionner) au moment de l'inclusion, - déformation en varus ou valgus du genou à tester (axe de déformation $\geq$ 15° sur les radiographies), - radiculalgie crurale ou sciatique du membre inférieur, - tendinopathie (périarthrite de hanche), - antécédent de traumatisme sur le genou gonarthrosique dans les six mois précédant l'inclusion, - antécédent de toute intervention chirurgicale, arthroscopie, ostéotomie etc. dans l'année précédant l'inclusion, - chirurgie de l'autre genou ou de la hanche ou tout autre chirurgie programmée pendant la durée de l'essai, - patient atteint de coxarthrose homolatérale symptomatique, - antécédent de traitement par acide hyaluronique intra-articulaire ou par anti-arthrosiques d'action lente (AASAL) durant les 6 derniers mois, injection de corticostéroïdes intra-articulaires dans les 2 derniers mois, traitement en cours par héparine, warfarine ou analgésique (aspirine $\leq$ 325 mg/j ou ticlopidine possibles).
Cadre et lieu de l'étude	64 centres en France avec 1 rhumatologue chargé de l'injection et 1 médecin évaluateur (généraliste ou rhumatologue) dans chaque centre, soit 119 investigateurs (9 données manquantes non renseignées). Le protocole prévoyait le recrutement de 150 investigateurs.
Produits étudiés	OSTENIL, Hyaluronate de sodium 10 mg/ml Comparateur : SYNVISCO, hylane (G-F 20) 16 mg/2ml 1 injection par semaine sur 3 semaines consécutives <u>Traitements concomitants autorisés</u> : - anti-agrégants plaquettaires (aspirine, ticlopidine, clopidogrel) - AINS à courte durée de vie en administration brève (3 à 5 jours par mois) et arrêtés au moins 5 demi-vies avant les visites - Paracétamol jusqu'à 4 g/j avec période de wash-out de 12h avant chaque injection - Traitement par AASAL instaurés depuis plus de 6 mois et à dose stable - Injection de corticoïdes pour une autre pathologie
Critère de jugement principal	Evolution du score moyen de la douleur du WOMAC entre l'inclusion et la visite à 6 mois <i>Score correspondant au domaine « importance de la douleur », coté de 0 à 100 mm sur une échelle visuelle analogique (EVA).</i>

Critères de jugement secondaires	<u>Efficacité</u> : - Indice de Lequesne à J 180 (score de 0 à 24 points classé en 5 degrés de sévérité ; de 1 à 4 points : handicap léger / 14 points et plus : handicap extrême), - Scores WOMAC global et score moyens des échelles de la raideur et de la fonction physique du WOMAC, - Evaluation globale de l'efficacité et de la tolérance par le patient et l'investigateur, - Cotation du statut global du patient en relation avec sa gonarthrose sur EVA. - Consommation concomitante d'antalgiques (paracétamol). - Pourcentage de répondeurs selon les critères OMERACT OARSI (<i>obtenus à partir des indices A et C de WOMAC et de l'évaluation globale du patient</i>). - Echelle de qualité de vie SF-12. <u>Tolérance</u> : - Evènements indésirables, - Evaluation globale de la tolérance par le patient et l'investigateur.																
Taille de l'échantillon	Formulation en non infériorité sur le critère principal <u>Hypothèses retenues pour le calcul du nombre de sujets</u> : - Ecart-type de 24 mm - Risque alpha de 0,05 (test unilatéral) - Puissance de 80% - Différence cliniquement significative : Δ = 8 mm - Limite de non-infériorité : - 8 mm → Effectif théorique de 111 sujets au moins par groupe (222 patients) En estimant les perdus de vue à 15%, il a été décidé d'inclure 256 patients (soit 128 par groupe).																
Méthode de randomisation	Liste de randomisation générée informatiquement sur ordinateur ; Randomisation par bloc de 4, stratifiée sur le centre ; Assignation des traitements par enveloppes scellées.																
Méthode d'analyse des résultats	Analyse du critère de jugement principal d'efficacité sur la population en per protocole (PP). Le critère principal a été mesuré à différents temps. Certains patients ont été perdus de vue à 6 mois et le critère principal à cette date était donc manquant pour ces patients. Analyse des critères de jugement secondaires (dont la tolérance) sur la population en intention de traiter (ITT). Comparaison à l'inclusion sur la population en ITT. Test de Chi² pour les variables qualitatives. Test de Student ou test exact de Fisher pour les variables quantitatives. Méthode d'imputation des données manquantes sur le critère principal de jugement : Analyse comparative avec et sans donnée manquante à 6 mois, imputation multiple sur l'hypothèse que les données manquantes sont manquantes de façon aléatoire, comparaison avec et sans imputation.																
RESULTATS																	
Nombre de sujets analysés	<table><tr><th>POPULATION</th><th>OSTENIL</th><th>SYNVISC</th><th>TOTAL</th></tr><tr><td>Randomisée</td><td>138</td><td>131</td><td>269</td></tr><tr><td>ITT</td><td>132</td><td>124</td><td>256</td></tr><tr><td>PP</td><td>119</td><td>107</td><td>226</td></tr></table>	POPULATION	OSTENIL	SYNVISC	TOTAL	Randomisée	138	131	269	ITT	132	124	256	PP	119	107	226
	POPULATION	OSTENIL	SYNVISC	TOTAL													
	Randomisée	138	131	269													
	ITT	132	124	256													
	PP	119	107	226													
<u>Population en intention de traiter (ITT)</u> - Évaluation de la sécurité : tout patient inclus ayant eu au moins une injection de produit, - Évaluation de l'efficacité : tout patient inclus ayant eu au moins une injection de produit et une évaluation clinique sous traitement (ITT modifié)																	
<u>Population Per Protocole (PP) : analyse principale</u> Population ITT sauf les patients pour lesquels le Conseil scientifique de l'étude a établi qu'il existait une violation majeure au protocole. Sur les 269 patients randomisés, 13 patients (4,8%) ont été exclus de la population en ITT (patients inclus mais n'ayant pas reçu de traitement (n=7), patient ayant reçu un autre traitement à l'étude (n=1), erreur de randomisation (n=1), patient ayant reçu un traitement de l'étude mais n'ayant pas été inclus par le médecin évaluateur (n=4)). Sur les 256 patients en ITT, 30 patients (11,2% des patients randomisés) ont été exclus de l'analyse PP pour écarts majeurs au protocole (non-respect des délais d'injection (n = 15), différence entre les genoux trop faible (n = 1), critère principal initial absent ou trop faible (n = 6), visites de suivi réalisée hors délai (n = 5), combinaison de 2 de ces motifs (n = 3)). Sur les 226 patients en PP, 33 patients (12,3% des patients randomisés) sont sortis d'essai soit respectivement 15 et 18 patients dans le groupe OSTENIL et dans le groupe SYNVISC. (efficacité insuffisante (n=4), effet																	

	indésirable (n=2), perdue de vue (n=9), arrêt du fait du patient, sans raison (n=3), arrêt du fait du patient, avec raison (n=9), traitement interdit (n=1), arrêt du fait de l'investigateur (n=1), autre motif (n=4)).			
Durée du suivi	6 mois (180 jours après la 1 ^{ère} injection)			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques de la population ITT : (les critères n'ont été évalués systématiquement sur la totalité de l'effectif)			
	Caractéristiques	OSTENIL	SYNVISC	
	Age (ans)	64,1 ± 9,3	64,7 ± 9,2	
	Sexe masculin	34,4%	30,9%	
	IMC (kg/m²)	26,9 ± 3,1	26,9 ± 2,8	
	Ancienneté arthrose (ans)	5,4 ± 5,4	6,9 ± 6,7	
	WOMAC A (mm)	58,9 ± 12,4	58,9 ± 11,7	
	Indice de Lequesne	12,3 ± 3,1	11,7 ± 2,8	
	Score SF-12 physique	34,0 ± 6,8	32,2 ± 6,0	
	Score SF-12 moral	44,2 ± 10,7	46,6 ± 10,5	
Evaluation globale de la douleur (EVA, en mm)	63,9 ± 15,5	63,8 ± 15,8		
	Pas de différence entre les groupes sur les critères considérés (p > 0,05) sauf sur le score de qualité de vie SF12 Physique plus faible pour le groupe SYNVISC (p=0,0279).			
	Traitements concomitants : La consommation de paracétamol entre chaque visite de suivi et le respect de la période de wash-out devant précéder la visite sont comparables entre les 2 groupes sur la totalité de l'étude. Les autres traitements concomitants ne sont pas décrits.			
EFFICACITE Résultats inhérents au critère de jugement principal	Variation du WOMAC A à 6 mois entre les 2 groupes (population PP) :			
		OSTENIL (n=108)	SYNVISC (n=94)	DIFFERENCE
	variation moyenne à 6 mois (mm)	28,9 ± 20,8	27,8 ± 22,9	1,0 ± 21,8
	IC 95%	[24,9 ; 32,8]	[23,1 ; 32,5]	[-5,0 ; 7,1]
	→ La borne inférieure de l'intervalle de confiance concernant la différence du score moyen du WOMAC A entre OSTENIL et SYNVISC est de - 5 mm, ce qui est supérieur à la borne de non-infériorité fixée par le protocole à -8 mm.			
	Les résultats obtenus sur l'analyse en ITT et après imputations multiples pour les données manquantes sont également au-dessus de la borne de non infériorité fixée.			
EFFICACITE Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Pas de différence entre les 2 groupes pour : • les scores moyens relatifs aux domaines « raideur » et « fonction » du WOMAC, • le pourcentage de patients répondeurs selon les critères OMERACT OARSI, • le jugement global du patient et de l'investigateur sur l'efficacité du traitement.			
	Evolution entre l'inclusion et le dernier suivi :			
		OSTENIL	SYNVISC	
	Indice de Lequesne	- 4,1 ± 3,8	- 3,4 ± 4,6	
	SF-12 / score physique	+ 6,0 ± 8,9	+ 7,7 ± 10,1	
	SF-12 / score mental	+ 3,9 ± 11,8	+ 2,2 ± 10,0	
Intensité de la douleur spontanée (EVA en mm)	- 22,4 ± 22,7	- 21,5 ± 27,6		
	Pas de différence entre les groupes (p > 0,05)			

TOLERANCE Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Pas de différence entre les 2 groupes pour le jugement global du patient et de l'investigateur sur la tolérance au traitement. <u>19 évènements indésirables ont été signalés :</u> - 9 évènements dans le groupe OSTENIL, - 10 évènements dans le groupe SYNVISCO. La relation des évènements indésirables avec le traitement a été évaluée par les investigateurs de l'étude :			
	OSTENIL (n=132)		SYNVISCO (n=124)	
	Possiblement liés au traitement n=6 (4,5%)	Non liés au traitement	Possiblement liés au traitement n=5 (4,0%)	Non liés au traitement
	Brûlure (n = 1)	Douleur de la hanche (n = 1)	Mal de tête (n = 3)	Asthme-bronchite (n = 2)
	Hydrarthrose (n = 1)	Infection urinaire (n = 1)	Hydrarthrose (n = 2)	Hypertension artérielle (n = 1)
	Pilosité (n = 1)	Réaction locale à l'alcool iodé (n = 1)		Malaise (n = 1)
	Réaction inflammatoire (n = 3)			Mycose (n = 1)
	Aucun décès ou évènement indésirable grave n'a été rapporté.			