HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

04 octobre 2016

Faisant suite à l'examen du 14 juin 2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 28 juin 2016.
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 04/10/2016.

CONCLUSIONS

IALURIL PREFILL, solution stérile d'hyaluronate de sodium et de chondroïtine sulfate sodique pour instillation intra vésicale

Demandeur : Laboratoires GENEVRIER SA (France)

Fabricant : IBSA Farmaceutici Italia Srl (Italie)

Modèle et référence : IALURIL PREFILL, seringue pré-remplie de 50 ml avec raccord Luer-lock

Indications revendiquées :	Cystite Interstitielle / Syndrome de douleur vésicale (CI/SDV)
Service Attendu (SA) :	**Insuffisant.** Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt thérapeutique de IALURIL PREFILL.

Données analysées :	Données spécifiques : - Etude multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de IALURIL PREFILL comparée à RIMSO-50 chez 110 patientes souffrant de CI/SDV suivies pendant 6 mois, le critère de jugement principal retenu étant la réduction de la douleur mesurée sur une échelle visuelle analogique.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le modèle et référence proposé par le demandeur est le suivant :

- IALURIL PREFILL, seringue pré-remplie de 50 ml avec raccord Luer-lock

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire en seringue pré-remplie de 50 ml stérile, avec un raccord Luer-Lock stérile.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes : « Cystite Interstitielle / Syndrome de douleur vésicale (CI/SDV) ».

01.4. COMPARATEUR(S) REVENDIQUE(S)

- RIMSO-50 en instillation intra-vésicale (Diméthyl-sulfoxide (DMSO) dosé à 50%)

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de IALURIL PREFILL.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par Organismo Notificato 0373 Sezione Presso O.N.DI.CO. (n°0373), Italie.

03.2. DESCRIPTION

Solution stérile d'hyaluronate de sodium et de chondroïtine sulfate sodique :

	%	Seringue de 50 ml Dosage unitaire 50,5 g
Eau purifiée	Qs 100 %	48,26 g
Sel d'acide hyaluronique sodique produit par fermentation bactérienne PM : 1400 à 2000 kDa	1,6 %	0,80 g
Chlorure de calcium dihydraté	0,87 %	0,44 g
Chondroïtine sulfate sodique injectable Origine bovine*	2,0 %	1,00 g

*conformité à la réglementation UE 722 du 8 août 2012 fixant des procédures spécifiques relatives aux exigences de la directive 93/42/EEC relative aux dispositifs médicaux fabriqués avec des tissus d'origine animale, au règlement (CE) N° 1069/2009 du 21 octobre 2009 fixant les règles en ce qui concerne les sous-produits animaux et produits dérivés non destinés à la consommation humaine et abrogeant le règlement (CE) N° 1774/2002, au règlement (CE) N° 999/2001 du 22 mai 2001 fixant les règles pour la prévention, le contrôle et l'éradication de certaines encéphalopathies spongiformes transmissibles

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Restauration, par injection exogène, de la couche de GlygosAminoGlycane (GAG) qui protège l'urothélium des agressions par les infections, les solutés urinaires et les toxines.
D'après une des hypothèses étayées dans la littérature selon laquelle la physiopathologie de la CI/SDV est liée à une altération de la perméabilité membranaire de la vessie (couche de GAG).

03.4. ACTES ASSOCIES

Les actes associés sont référencés dans la Nomenclature Générale des Actes Professionnels dans le chapitre 1, article 6 « Soins portant sur l'appareil génito-urinaire » :

Cathétérisme urétral chez la femme	3	AMI ou SFI
instillation et/ou lavage vésical (sonde en place)	1,25	AMI ou SFI

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Le dossier repose sur les données issues du rapport d'étude Cervigni M. et al de 2014[1], étude en supériorité comparant l'efficacité de IALURIL[2] à RIMSO-50.

Cette étude multicentrique, contrôlée, randomisée, réalisée en ouvert avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de IALURIL comparée au Diméthylsulfoxide (RIMSO-50) chez 110 patientes souffrant de CI/SDV. Ont été incluses des patientes en 1ère intention ou des patientes non répondeuses aux traitements non invasifs de 1ère intention. Le schéma thérapeutique consistait en une instillation hebdomadaire pendant 3 mois. Le critère de jugement principal était l'évaluation de la variation de la douleur mesurée sur une échelle visuelle analogique (EVA, cotée de 0 à 100) entre l'inclusion et 6 mois.
Sur 110 patientes analysées en intention de traiter (ITT), les 74 patientes du groupe IALURIL sont passées d'un score EVA moyen de 65,5 [21,0] à 26,4 [23,0] à 6 mois et les 36 patientes du groupe RIMSO-50 sont passées de 64,6 [20,5] à 34,2 [28,3]. Les variations moyennes ajustées du score EVA sont de -38,9 dans le groupe IALURIL (n=74) et de -30,9 dans le groupe RIMSO-50 (n=36). La différence inter-groupe est de 8,1 [IC 95% :-17,9 ; 1,9], statistiquement non significative (p=ns). Elle est de 7,1 [IC 95% :-17,3 ; 3,2], statistiquement non significative (p=ns), dans la population per protocole (PP, n=104).
Le protocole ne prévoyait pas d'exclure les patientes ayant pris un traitement de la CI/SVD dans les 3 mois précédents ou en cours d'étude. Un sous-groupe correspondant à ces patientes (ayant terminé l'étude (PP) et n'ayant reçu aucun traitement recommandé de grade A ou B dans les 3 mois précédents ou en cours d'étude) a été défini *a posteriori*. Dans ce

[1] Protocole et rapport d'étude version finale v.1.0, 9 janvier 2015 fournis, IBSA Farmaceutici Italia. Les résultats de cette étude ainsi que des données économiques non disponibles dans le rapport fourni ont fait l'objet d'une publication : Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostardo E, Giammo A et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome / Interstitial Cystitis. Neurourol. Urodynam. 2016 ; mis en ligne le 21 septembre 2016.
[2] IALURIL et IALURIL PREFILL (qui fait l'objet de la demande) ne se distinguent que par leur conditionnement : IALURIL est conditionné en flacon et nécessite un transfert préalable dans une seringue pour être instillé via un cathéter dans la vessie ; IALURIL PREFILL est conditionné en seringue pré-remplie pouvant être directement connectée au cathéter positionné dans la vessie. Ce changement de conditionnement a été proposé afin de limiter les risques de contamination.

sous-groupe, les variations moyennes ajustées du score EVA sont de -43,99 dans le sous-groupe IALURIL (n=61) et de -30,65 dans le sous-groupe RIMSO-50 (n=27). La différence entre groupe est de 13,34 [IC 95% :-24,40 ; 2,28], statistiquement significative en faveur de IALURIL (p<0,05). Les conclusions sur ce sous-groupe, issues d'une analyse post-hoc, non prévue au protocole, ne peuvent avoir qu'une valeur exploratoire.
Parmi les critères secondaires évalués, une amélioration est observée entre le début de l'étude et à 3 ou 6 mois dans chaque groupe sur les scores EVA et les scores des questionnaires de symptômes et de gêne O'Leary-Sant[3], des questionnaires PUF[4] et sur l'échelle Visuelle Analogique Euro Qualité de vie[5].
Une analyse stratifiée selon le stade de la maladie (patientes nouvellement diagnostiquées / patientes non répondeuses) montre, dans le groupe IALURIL, une diminution de la douleur dès 3 mois pour les patientes nouvellement diagnostiquées (n=51) par rapport aux patientes non répondeuses aux autres traitements (n=23). Dans le groupe RIMSO-50, il n'y a pas de différence sur le score EVA entre les patientes nouvellement diagnostiquées (n=24) et les patientes non répondeuses aux autres traitements (n=12).

04.1.1.2. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Dans l'étude Cervigni M. et al de 2014, vingt-deux (22) patientes ont signalé un ou plusieurs effets indésirables, pour un total de 91 effets indésirables. Aucun effet indésirable grave n'est rapporté. Le pourcentage de patientes rapportant des effets indésirables est de 14,86% dans le groupe IALURIL et de 30,56% dans le groupe RIMSO-50. Le nombre d'effets indésirables liés au traitement est plus faible dans le groupe IALURIL que dans le groupe RIMSO-50 (IALURIL : n=1 ; RIMSO-50 : n=12). Les évènements indésirables signalés sont des évènements en lien avec une « irritation ou douleur de la vessie » dont des infections urinaires.
Les données de sécurité post-commercialisation recensées depuis le 1er janvier 2009 jusqu'au 31 décembre 2015 rapportent 2 évènements indésirables graves et 22 évènements indésirables non graves pour une exposition mondiale de 28949 patients exposés.
Le 1er cas grave est associé à un patient ayant un cancer de la vessie traité par BCG et ayant développé une tuberculose ; IALURIL serait associé à une augmentation de la fréquence urinaire. Le 2ème cas chez une patiente ayant développé une thrombopénie idiopathique n'a pas été reconnu comme en relation avec IALURIL.

Au total, l'étude Cervigni 2014, étude multicentrique, contrôlée, randomisée, ne rapporte pas d'amélioration significative de la douleur (EVA) à 6 mois avec IALURIL par rapport à RIMSO-50 chez les patientes souffrant de CI/SDV. Une amélioration de la douleur entre le début et la fin de l'étude est observée pour chaque traitement. Une analyse post-hoc des résultats suggère une différence significative sur la douleur en faveur de IALURIL sur un sous-groupe de patientes ayant terminé l'étude (PP) et n'ayant reçu aucun traitement recommandé de grade A ou B dans les 3 mois précédents ou en cours d'étude. Cette tendance ne peut être considérée qu'à titre exploratoire et nécessite d'être confirmée par une nouvelle étude qui comparerait IALURIL PREFILL au produit de référence dans cette population.
Aucun effet indésirable grave n'est rapporté. Le nombre d'effets indésirables liés au traitement (n=13) est plus faible dans le groupe IALURIL que dans le groupe DMSO.

[3] Questionnaire O'Leary-Sant de symptômes et de gêne dans la CI (IC Symptom Index (ICSI) and IC Problem Index (ICPI) coté de 0-101 : autoquestionnaires à 8 questions évaluant douleur et symptômes. Le score max de 101 reflète la sévérité de la maladie.
[4] Questionnaire PUF : Pelvic pain and urgency/frequency patient symptom scale, coté de 0 à 35 mesure la douleur, l'urgence et la fréquence et la gêne engendrée au patient
[5] L'échelle Visuelle Analogique Euro Qualité de vie est une mesure standardisée de l'état de santé élaborée par le Groupe EuroQol afin de fournir une mesure simple, générique de la santé pour une évaluation clinique et économique.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations les plus récentes pour la prise en charge de la Cystite Interstitielle / Syndrome de douleur vésicale sont celles émises par l'Association Européenne d'Urologie (EAU), en mars 2016[6]. Sur la base d'une revue systématique de la littérature et de l'avis d'un panel d'experts, la stratégie thérapeutique proposée par l'EAU est la suivante :

Recommandations, édition mars 2016	grade
L'approche thérapeutique doit être orientée en fonction du phénotype clinique et de la classification de l'ESSIC (sous-types selon les données endoscopiques et histologiques)	A
Une approche multimodale incluant les thérapies comportementales, rééducatives, psychologiques doit toujours être envisagée parallèlement aux traitements oraux ou plus invasifs	A
L'amitriptiline est recommandée	A
Le pentosane-polysulfate oral est recommandé	A
L'association de pentosane-polysulfate et l'injection sous-cutanée d'héparine est recommandée en particulier chez les patients faibles répondeurs au pentosane-polysulfate isolé	A
Les instillations de lidocaïne plus bicarbonate de sodium doivent être réalisées avant d'envisager des traitements plus invasifs	A
Les instillations de pentosane-polysulfate, seul ou en association avec l'administration par voie orale doivent être réalisées avant d'envisager des traitements plus invasifs	A
L'injection sous-muqueuse de toxine botulique A associée à une hydrodistension doit être réalisée si les instillations vésicales ont échouées	A
L'ablation chirurgicale représente l'option thérapeutique de dernier recours pour les seuls chirurgiens expérimentés	A
Les instillations d'acide hyaluronique doivent être réalisées avant d'envisager des traitements plus invasifs	B
Les instillations de chondroïtine sulfate doivent être réalisées avant d'envisager des traitements plus invasifs	B
La résection trans-uréthrale (coagulation ou fulguration au laser) des lésions vésicales est une option uniquement en cas de syndrome douloureux vésical de type 3C	B
La neuromodulation est à envisager avant toute thérapeutique plus invasive	B
Des conseils diététiques doivent être proposés	C
Les instillations d'héparine, isolée ou en association avec d'autres médicaments doivent être réalisées avant d'envisager des traitements plus invasifs	C
L'injection dans la paroi vésicale de toxine botulique A doit être réalisée si les instillations vésicales ont échouées	C
Les corticoïdes au long cours ne sont pas recommandés	C
L'hydrodistension vésicale n'est pas recommandée	C

Ainsi, l'EAU recommande les instillations d'acide hyaluronique et les instillations de chondroïtine sulfate avant d'envisager des traitements plus invasifs (grade B), sur la base d'études non contrôlées et de faibles effectifs. L'instillation d'une association d'acide hyaluronique et de chondroïtine sulfate n'est pas évoquée dans ces recommandations.

L'Association Française d'Urologie (AFU) n'a pas publié de recommandations dans la CI/SVD. Elle propose une traduction française des recommandations sur la douleur pelvienne chronique de l'Association Européenne d'Urologie (EAU) de 2012[7].

En pratique, d'après l'AFU auditionnée dans le cadre de cette évaluation, la prise en charge thérapeutique de la CI/SVD repose sur une approche thérapeutique multimodale selon les résultats de la cystoscopie sous hydrodistension, de la biopsie et de la symptomatologie.

[6] EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain, European Association of Urology, edition 2016, https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/ consulté le 14/04/2016

[7] AFU, Synthèse des guidelines de l'EAU face aux particularités françaises, Douleurs pelviennes chroniques, 2012, http://urofrance.org/fileadmin/medias/recommandations/synthese-guidelines-eau-fr-2012.pdf consulté le 14/04/2016

La prise en charge combine des conseils d'ordre diététique afin d'adapter le régime alimentaire et des traitements médicamenteux, avant de recourir en dernière intention à la chirurgie (cystectomie sus-trigonale et agrandissement de vessie, voire cystectomie totale avec dérivation).
Pour ce qui concerne les traitements conservateurs, des traitements oraux sont proposés aux patientes en première intention : le polysulfate de pentosane sodique disponible sous ATU (ELMIRON), l'amitriptyline, la cyclosporine (problème de tolérance) et la cimétidine ; mais ces traitements ne disposent pas de l'AMM dans cette indication et ont fait l'objet d'études de niveau de preuves variable.
Les traitements en instillation vésicale sont proposés en 2ème intention : diméthylsulfoxide (DMSO), acide hyaluronique, chondroïtine sulfate, lidocaïne et sulfate d'héparine. Ces traitements disposent de peu de données cliniques et ont peu d'effet à long terme.
La toxine botulique, la stimulation du nerf tibial ou la neuromodulation sont réservées à la troisième intention.

La Commission estime que les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir la place de IALURIL PREFILL dans la stratégie thérapeutique de la cystite interstitielle/syndrome de douleur vésicale.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission considère que les données cliniques soutenant la demande sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt du IALURIL PREFILL dans le traitement de la cystite interstitielle/syndrome de douleur vésicale.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La définition de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical (CI/SVD) adoptée par l'European Association of Urology (EAU) est celle proposée par l'European Society for the Study of IC/PBS (ESSIC) en 2008[8]. Il s'agit d'une douleur pelvienne chronique évoluant depuis plus de six mois, avec une pression ou un inconfort perçu en relation avec la vessie, et accompagné par au moins un symptôme urinaire : envie persistante et forte d'uriner ou pollakiurie[9,10].
L'étiologie de cette pathologie n'est pas connue.
Le diagnostic est un diagnostic difficile symptomatique d'exclusion, basé sur l'analyse des caractéristiques de la douleur qui est le symptôme clé de la maladie, l'examen clinique, l'ECBU, des cytologies urinaires, une cystoscopie avec hydrodistension et biopsies vésicales, un calendrier mictionnel[9].
Selon les critères ESSIC 2008, le diagnostic est confirmé par la présence d'au moins des glomérulations de grade 2-3 ou une lésion de Hunner ou les deux. Les signes à la biopsie en faveur du diagnostic sont une infiltration inflammatoire et/ou une infiltration de mastocytes dans le muscle vésical et/ou une fibrose intra-fasciculaire et/ou un tissu de granulation[10].

La cystite interstitielle/syndrome de douleur vésicale est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

[8] van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic Criteria, Classification, and Nomenclature for Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis: An ESSIC Proposal. Eur Urol 2008;53:60-67
[9] AFU, Synthèse des guidelines de l'EAU face aux particularités françaises, Douleurs pelviennes chroniques, 2012, http://urofrance.org/fileadmin/medias/recommandations/synthese-guidelines-eau-fr-2012.pdf consulté le 14/04/2016
[10] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Approche Symptomatique des douleurs vésicales chroniques. Progrès en Urologie 2010;20(12):930-9

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En Europe, la prévalence de la cystite interstitielle/syndrome de douleur vésicale est estimée entre un cas sur 12500 personnes à un cas sur 1500. Aux Etats-Unis, la prévalence est estimée à un individu sur 1500 environ[11] . Les estimations varient de 0,06 à 30%[6] selon que l'on considère l'hypersensibilité vésicale ou le syndrome douloureux vésical.
La CI/SDV concerne à 90% des femmes.

04.2.3. IMPACT

L'intérêt revendiqué dans la cystite interstitielle/syndrome de douleur vésicale répond à un besoin partiellement couvert.

Le traitement de la cystite interstitielle/syndrome de douleur vésicale présente un intérêt pour la santé publique compte tenu du retentissement sur la qualité de vie de cette pathologie.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le traitement de la cystite interstitielle/syndrome de douleur vésicale a un intérêt pour la santé publique. Néanmoins, l'intérêt spécifique de IALURIL PREFILL pour la santé publique ne peut être établi en l'absence de données spécifiques suffisantes.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de IALURIL PREFILL est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

[11] Orphanet, consulté le 11 avril 2016

ANNEXE I DONNEES CLINIQUES

Référence	**Etude ID : IBSA 01-2010** **Cervigni M, Sommariva M, Porru D, Ostardo E, Tenaglia R, Giamm A et al.** Open, randomized, multicentre phase III study on the assessment of efficacy and tolerability of IALURIL (Sodium hyaluronate-Chondroitin sulphate) vs Dimethyl sulfoxide (DMSO) in women with Bladder Pain Syndrome / Interstitial Cystitis (BPS/IC). Rapport d'étude, IBSA Farmaceutici Italia, version v.1.0 9 janvier 2015.
Type de l'étude	Etude multicentrique, contrôlée, en groupes parallèles, randomisée, en ouvert (odeur caractéristique de RIMSO-50 rendant impossible l'aveugle). Etude de supériorité.
Date et durée de l'étude	Entre le 30 juin 2011 et le 30 septembre 2013.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de IALURIL *versus* RIMSO-50 chez des patientes souffrant de CI/SDV *Dans le protocole, l'objectif de l'étude limitait l'évaluation de l'efficacité aux patientes non répondeuses aux traitements non invasifs de 1ère intention.*
METHODE	
Critères de sélection	**Critères d'inclusion** - Patientes âgées de 18 ans ou plus - Diagnostic de CI/SVD pour des patientes non répondeuses aux traitements non invasifs de 1ère intention (non précisés), ou 1er diagnostic (« first observation ») - Présence de douleur de la vessie (pression ou inconfort pelvien) avec au moins un autre symptôme urinaire tel que fréquente envie urgente d'uriner ou fréquence de miction depuis au moins six mois - Inconfort ou douleur lors de rapports sexuels; les femmes sexuellement inactives peuvent également être inscrites et dans ce cas ce critère d'inclusion sera considéré comme "non applicable" - Les femmes en âge de procréer seront soumises à un test de grossesse dont le résultat doit être négatif **Critères de non-inclusion** - Patientes de moins de 18 ans, patientes enceintes et / ou allaitantes - Patients masculins - Présence de maladies confusantes comme principales causes des symptômes urinaires - Traitements antérieurs intra vésicaux de CI/SVD
Cadre et lieu de l'étude	7 centres (dont 6 ont recruté) en Italie.
Produits étudiés	• IALURIL, 60 ml de solution stérile de hyaluronate de sodium (1,6%) et de chondroïtine sulfate (2%), en instillation de 60 minutes, conditionné en flacon, nécessitant une étape intermédiaire de transfert dans une seringue avant connexion au cathéter positionné dans la vessie • RIMSO-50, 50 ml de solution aqueuse stérile et non pyrogène à 50% de Diméthylesulfoxyde (DMSO), en instillation de 15 minutes. Instillations intra-vésicales, une fois par semaine pendant 3 mois (13 instillations).
Critère de jugement principal	Evolution de l'intensité de la douleur mesurée sur une EVA (0-100) entre l'inclusion et à 6 mois.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Score EVA : Changement moyen à 3 mois du score EVA sur la douleur Evaluation des questionnaires du début de l'étude et à 3 et 6 mois - Questionnaire O'Leary-Sant de symptômes et de gêne dans la CI[12] - Questionnaire Pelvic Pain and urgency/frequency (PUF)[13]

[12] Questionnaire O'Leary-Sant de symptômes et de gêne dans la CI (IC Symptom Index and IC Problem Index)

<table>
<tr><td></td><td>- Mesure de l'état de santé par l'échelle de qualité de vie (EQ-5D-3L)[14]
<u>Paramètres de mictions à 3 mois</u>
- Fréquence quotidienne des mictions, capacité de la vessie.</td></tr>
<tr><td>Taille de l'échantillon</td><td><u>Hypothèses retenues pour le calcul du nombre de sujets nécessaires</u> :
- Différence absolue cliniquement pertinente sur EVA (0-100) : 20 points (selon recommandations IMMPACT 2008)
- Différence attendue : effect size = 0,6
- Risque α=5% - Intervalle de confiance bilatéral à 95%
- Puissance de 80%
Nombre de sujets nécessaires théorique : n(IALURIL)= 60 et n(RIMSO-50)= 30
Nombre de sujets nécessaires retenu avec taux d'abandon estimé à 20%:
n (IALURIL) = 72 et n (RIMSO-50) = 36 soit 108 au total</td></tr>
<tr><td>Méthode de randomisation</td><td>Ratio de randomisation (IALURIL : RIMSO-50) de 2:1.
Randomisation centralisée. La randomisation a été stratifiée en tranches selon le stade de la maladie (patientes « first observation » vs patientes non répondeuses aux traitements de 1ère intention non invasifs) et par centre.</td></tr>
<tr><td>Méthode d'analyse des résultats</td><td>En supériorité.
Analyse principale en ITT et en PP.
Analyse post-hoc sur le critère principal sur un sous-groupe de patientes en PP correspondant à des patientes n'ayant reçu aucun traitement recommandé de grade A et/ou B pour la CI/SDV dans les 3 mois précédent l'étude ou au cours de l'étude. Cette population a été définie de façon rétrospective et les résultats font partie d'un addendum au rapport statistique.
Analyse secondaire en ITT.
Analyse de la tolérance en ITT.
Paramètres d'efficacité (EVA, questionnaires, calendrier mictionnel) : analyses descriptives (moyenne et erreur standard de la moyenne, écart-type, médiane et interquartile), analyse de covariance pour le critère principal (douleur à l'état basal en covariable) et analyse de la variance pour les mesures répétées.
Paramètres de tolérance : fréquences absolues et relatives, test bilatéral du chi^2 pour évaluer l'hypothèse de l'équivalence des deux traitements.
Gestion des données manquantes par mBOCF (Baseline Observation Carried Forward) : donnée remplacée par la valeur de cette donnée à l'inclusion (si sortie d'essai pour perte d'efficacité ou effets indésirables) ou par la dernière valeur disponible (si autre raison).</td></tr>
<tr><td colspan="2">RESULTATS</td></tr>
<tr><td>Nombre de sujets analysés</td><td>110 patientes randomisées
<table>
<tr><th></th><th>IALURIL</th><th>RIMSO-50</th></tr>
<tr><td>patientes randomisées</td><td>74</td><td>36</td></tr>
<tr><td>patientes ITT</td><td>74</td><td>36</td></tr>
<tr><td>Patientes PP</td><td>70</td><td>34</td></tr>
<tr><td>Patientes sous-groupe PP (défini post-hoc)</td><td>61</td><td>27</td></tr>
<tr><td>Arrêt prématuré dans les 3 mois de traitement :</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Inefficacité</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Effet indésirable</td><td>1</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Non compliance au protocole</td><td>1</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Abandon volontaire</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Abandon dans les 3 mois suivant le traitement (période de suivi) :</td><td>10</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Perdues de vue</td><td>6</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Abandon volontaire</td><td>4</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Déviations majeures (exclues du PP) :</td><td>4</td><td>2</td></tr>
<tr><td>- Critère d'inclusion non respecté</td><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>- Prise de médication non autorisée</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>- Sortie prématurée d'essai</td><td>2</td><td>1</td></tr>
<tr><td>- Non observance au protocole</td><td>1</td><td>0</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

[13] Questionnaire PUF : Pelvic pain and urgency/frequency patient symptom scale, mesure la douleur, l'urgence et la fréquence et la gêne engendrée au patient

[14] L'échelle Visuelle Analogique Euro Qualité de vie est une mesure standardisée de l'état de santé élaboré par le Groupe EuroQol afin de fournir une mesure simple, générique de la santé pour une évaluation clinique et économique.

<table>
<tr><td></td><td>Patientes ITT : patientes randomisées ayant reçu au moins une dose de traitement
Patientes PP : patientes en ITT ayant terminé l'étude sans déviation majeure
Patientes sous-groupe PP : sous-groupe de patientes ayant terminé l'étude et n'ayant reçu aucun traitement recommandé de grade A ou B pour la CI/SDV dans les 3 mois précédent l'étude ou au cours de l'étude, ce sous-groupe n'avait pas été prévu au protocole et a été défini après la fin de l'étude.</td></tr>
<tr><td>Durée du suivi</td><td>6 mois</td></tr>
<tr><td>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</td><td>
<table>
<tr><th>Caractéristiques</th><th>IALURIL (n=74)</th><th>RIMSO-50 (n=36)</th><th>p</th></tr>
<tr><td>Age (ans) (moyenne ± SD)</td><td>50,95 (14,97)</td><td>48,78 (17,70)</td><td>ns</td></tr>
<tr><td>IMC (kg/m^2) (moyenne ± SD)</td><td>23,26 (3,26)</td><td>23,27 (5)</td><td>ns</td></tr>
<tr><td>1er diagnostic de CI/SVD n (%) (« first observation »)</td><td>51 (68,92%)</td><td>24 (66,67%)</td><td rowspan="2">ns</td></tr>
<tr><td>Non répondeuse n (%) (résistance aux traitements de 1ère intention)</td><td>23 (31,08%)</td><td>12 (33,33%)</td></tr>
<tr><td>Durée de la CI/SVD (ans) (moyenne ± SD)</td><td>2,97 (4.10)</td><td>3,96 (8.54)</td><td>ns</td></tr>
<tr><td>Score initial moyen de douleur (VAS)</td><td>65.53 (21.00)</td><td>64.58 (20.53)</td><td>-</td></tr>
</table>
Pas de différence significative entre les groupes sur les critères testés à l'inclusion.
</td></tr>
<tr><td>Résultats inhérents au critère de jugement principal</td><td>
<u>Evolution de l'intensité de la douleur mesurée sur une EVA (0-100) entre l'inclusion et à 6 mois</u> :
<table>
<tr><th>population ITT</th><th>IALURIL (n=74)</th><th>RIMSO-50 (n=36)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Moyenne du score EVA [SD] à l'état basal</td><td>65,53 [21,00]</td><td>64,58 [20,53]</td></tr>
<tr><td>Moyenne du score EVA [SD] à 6 mois</td><td>26,38 [22,99]</td><td>34,22 [28,33]</td></tr>
<tr><td>Réduction moyenne du score EVA [SD] à 6 mois par rapport à l'état basal</td><td>-39,15 [-45,90 ; -32,40]</td><td>-30,36 [-40,69 ; -20,03]</td></tr>
<tr><td>Réduction moyenne ajustée* du score EVA à 6 mois par rapport à l'état basal</td><td>-38,9</td><td>-30,87</td></tr>
<tr><td>Différence intergroupe de la réduction moyenne ajustée du score douleur (EVA) à 6 mois [IC 95%], p</td><td colspan="2">8,035 [-17,947 ; 1,877] ; p=0,1110</td></tr>
<tr><td>population PP</td><td>IALURIL (n=70)</td><td>RIMSO-50 (n=34)</td></tr>
<tr><td>Moyenne [SD] à l'état basal</td><td>67,11 [19,32]</td><td>64,56 [20,82]</td></tr>
<tr><td>Moyenne [SD] à 6 mois</td><td>26,09 [23,04]</td><td>32,71 [28,00]</td></tr>
<tr><td>Réduction moyenne du score EVA [SD] à 6 mois par rapport à l'état basal</td><td>-41,03 [-47,89 ;-34,17]</td><td>-31,85 [-42,58 ;-21,12]</td></tr>
<tr><td>Réduction moyenne ajustée* du score EVA à 6 mois par rapport à l'état basal</td><td>-40,34</td><td>-33,27</td></tr>
<tr><td>Différence intergroupe de la réduction moyenne ajustée du score douleur (EVA) à 6 mois [IC 95%], p</td><td colspan="2">7,07 [-17,30 ; 3,16] ; p=0,1733</td></tr>
</table>
* analyse de covariance pour la comparaison intergroupe

Analyse post hoc sur la population sous-groupe PP (n'ayant reçu aucun traitement recommandé de grade A ou B dans les 3 mois précédent l'étude ou au cours de l'étude) :
</td></tr>
</table>

Population sous-groupe PP	IALURIL (n=61)	RIMSO-50 (n=27)
Réduction moyenne ajustée du score EVA à 6 mois par rapport à l'état basal	-43,99	-30,65
Différence intergroupe de la réduction du score douleur (EVA) à 6 mois [IC 95%], p	**13,34 [-24,40 ; 2,28] ; p=0,0186**	

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Evolution de l'intensité de la douleur mesurée sur EVA entre l'inclusion et à 3 mois :

population ITT	IALURIL (n=74)	RIMSO-50 (n=36)
Réduction moyenne ajustée du score EVA entre 0 et 3 mois	-39,08	-31,39

Proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50% de l'intensité de la douleur à 3 mois (période de traitement) et 6 mois (période de suivi) (non prévu au protocole) **:**

Proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50% de l'intensité de la douleur - en ITT	IALURIL (n=74)	RIMSO-50 (n=36)
à 3 Mois : n (%)	52 (70,27%)	20 (55,56%)
à 6 mois : n (%)	47 (63,51%)	27 (36,49%)

Changements moyens des scores EVA à 3 et 6 mois stratifiés par le stade de la maladie (patientes « first observation» *versus* patientes non répondeuses) (non prévu au protocole) **:**

IALURIL (n=74)	n	3 mois	6 mois
Patientes « first observation »	51	-43,02 (22,03)	-45 (24,56)
Patientes non répondeuses	23	-30,96 (28,06)	-26,17 (34,53)
p		**0,049**	**0,009**

RIMSO-50 (n=36)	n	3 mois	6 mois
Patientes « first observation »	24	-34,13 (26,92)	- 34,71 (32,49)
Patientes non répondeuses	12	-24,75 (25,22)	-21,67 (25,18)
p		**0,322**	**0,232**

=> Les auteurs rapportent une différence significative de diminution de la douleur entre les sous-groupes (patientes « first observation» et non répondeuses) avec IALURIL, pas de différence entre les 2 sous-groupes avec RIMSO-50 (chaque sous-groupe « first observation » et non répondeuses des 2 groupes de traitement IALURIL ou DMSO n'ont pas été testés entre eux).

Questionnaire de symptômes O'Leary-Sant :
- Diminution du score à 3 mois par rapport à l'état basal dans chacun des 2 groupes (idem à 6 mois)
- Pas de différence entre les groupes sur la réduction moyenne ajustée des scores à 3 mois (idem à 6 mois)
- Pas de différence entre les groupes sur les proportions moyennes ajustées de patientes avec une réduction d'au moins 30% du score à 3 mois (idem à 6 mois)
- Pas de différence entre les groupes sur les proportions moyennes ajustées de patientes avec une réduction d'au moins 50% du score à 3 mois (idem à 6 mois)

Questionnaire de gêne O'Leary-Sant :
- Diminution du score à 3 mois par rapport à l'état basal dans chacun des 2 groupes (idem à 6 mois)
- Pas de différence entre les groupes quel que soit le critère (idem questionnaire de symptômes ci-dessus) à 3 et 6 mois

Questionnaire de l'évaluation de la douleur pelvienne PUF :
- Diminution du score à 3 mois par rapport à l'état basal dans chacun des 2 groupes (idem à 6 mois)
- Pas de différence entre les groupes quel que soit le critère (idem questionnaire de symptômes ci-dessus) à 3 et 6 mois

Euro Qualité de vie Echelle Visuelle Analogique : EQ-5D-3L, mesure de l'état de santé :
- Amélioration du score à 3 mois par rapport à l'état basal dans chacun des 2 groupes (idem à 6 mois)
- Pas de différence entre les groupes sur l'amélioration moyenne ajustée du score à 3 mois (idem à 6 mois)

Paramètres de mictions

Fréquence quotidienne des mictions à 3 mois : réduction à 3 mois dans chacun des 2 groupes mais pas de différence entre les groupes

Capacité de la vessie à 3 mois : l'écart de 30ml entre les groupes est jugé par les auteurs comme cliniquement pertinent (non référencé).

	IALURIL (n=74)	RIMSO-50 (n=36)
Variation moyenne (ml)	42,6234	12,5928

Effets indésirables

	IALURIL (n=74)		**RIMSO-50 (n=36)**	
	n* (%)	Evts**	n* (%)	Evts**
Effets indésirables	11 (14,86)	52	11 (30,56)	39
Effets indésirables liés au traitement	1 (1,35)	1	8 (22,22%)	12
Effets indésirables conduisant à l'abandon	1		2	
Effets indésirables graves	0		0	

N* : nombre de patients
Evts** : nombre d'évènements

=> différence sur le nombre d'EI liés au traitement en faveur de IALURIL
Les évènements indésirables liés au traitement les plus courant sont des "Troubles rénaux et urinaires" et en particulier "irritation ou douleur de la vessie, cystite interstitielle, dysurie et strangurie".