

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

20 février 2018

Faisant suite à l’examen du 19 décembre 2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d’avis le 9 janvier 2018.

Ce projet d’avis a fait l’objet d’une phase contradictoire examinée le 20 février 2018.

CONCLUSIONS**HAPPYVISC, Gel viscoélastique d’acide hyaluronique et de mannitol pour injection intra-articulaire**

Demandeur : LABRHA (France)

Fabricant : LABORATOIRES VIVACY (France)

La référence proposée par le demandeur est *HAPPYVISC (3x2ml)*.

Indications revendiquées :	Traitement symptomatique de la gonarthrose de stade radiologique inférieur à 3 (classification radiologique de l'OARSI) après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des sujets non obèses (IMC<30).
-----------------------------------	--

Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de HAPPYVISC.
-------------------------------	--

Données analysées :	– Avis de la CNEDiMTS du 10 mars 2015 sur HAPPYVISC <u>Nouvelles données non spécifiques</u> – Position de l’American Academy of Orthopaedic Surgeons (2015) – Programme de travail de l’European League Against Rheumatism (2016) – Position statement de l’American Medical Society for Sports Medicine (2016) – Recommandations du Pan American League of Associations for Rheumatology osteoarthritis Study Group (2016) – Consensus de l’European Consensus Group for Viscosupplementation EUROVISCO (2015)
----------------------------	---

- Evaluation technologique de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2017)
- Méta-analyse en réseau Bannuru *et al.* (2015)

Nouvelles données spécifiques

- Etude Eymard *et al.* 2017, analyse post-hoc des données de 166 patients issus de l'étude de non infériorité prise en compte dans l'avis de la CNEDiMTS de 2015 visant à identifier des facteurs prédictifs de réponse et d'échec à 6 mois après viscosupplémentation par HAPPYVISC ou EUFLEXXA

Avis 2 définitif

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

La référence proposée par le demandeur est la suivante :
HAPPYVISC (3x2ml)

01.2. CONDITIONNEMENT

Boîte de 3 seringues pré-remplies de 2 ml

01.3. INDICATION REVENDIQUEE ET CONTRE-INDICATIONS

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Traitement symptomatique de la gonarthrose de stade radiologique inférieur à 3 (classification radiologique de l'OARSI) après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des sujets non obèses (IMC<30).

Les contre-indications sont :

- Sensibilité connue à l'un des composants (notamment acide hyaluronique et/ou mannitol) ;
- Infections cutanées préexistantes au niveau du site d'injection prévu ;
- Pathologies aux mécanismes auto-immuns (rhumatisme articulaire aigu, polyarthrite rhumatoïde) ;
- Poussée inflammatoire d'arthrose ;
- Arthrite septique ;
- Trouble de l'hémostase, stase lymphatique ou veineuse.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

EUFLEXXA

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription à la LPPR.

En mars 2015, la Commission avait examiné une première demande d'inscription à la LPPR pour HAPPYVISC et donné un avis défavorable¹ à l'inscription sur la LPPR dans l'indication revendiquée par LABHRA, à savoir : « Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ».

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par DEKRA certification BV (0344), Pays-Bas

¹ Avis de la CNEDiMTS du 10 mars 2015 sur HAPPYVISC [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4785_HAPPYVISC_10_mars_2015_\(4785\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4785_HAPPYVISC_10_mars_2015_(4785)_avis.pdf)

03.2. DESCRIPTION

Solution stérile, apyrogène, viscoélastique de hyaluronate de sodium non réticulé, issue de fermentation bactérienne, hautement purifiée intégrant un agent anti-oxydant (mannitol à 3,5%). Le poids moléculaire moyen du hyaluronate de sodium est de 1,5 millions de daltons et sa concentration est de 15,5 mg/ml (1,55%).

HAPPYVISC 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.

Le mannitol est un excipient, associé à l'acide hyaluronique dans le but de réduire sa dégradation in situ et d'augmenter son temps de contact avec les tissus lésés. En tant qu'anti-oxydant, le mannitol aurait une action sur les radicaux libres oxygénés qui concourent à la dégradation de l'acide hyaluronique par activation de la collagénase.

03.4. ACTE ASSOCIE

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 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. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

La Commission s'est prononcée pour la première fois sur HAPPYVISC dans son avis du 10 mars 2015¹. Elle s'est prononcée pour un service attendu insuffisant, les données disponibles ne permettant pas d'établir son intérêt dans l'indication revendiquée : « traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ».

La commission s'est appuyée, après audition du Conseil national de Rhumatologie représentant les professionnels de santé en tant que partie prenante, sur les données non spécifiques et les données spécifiques disponibles sur HAPPYVISC décrites en suivant :

Données non spécifiques :

- 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,
- 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),
- Méta-analyse de Bannuru *et al.* (2009) comparant la viscosupplémentation aux injections de corticoïdes,
- Méta-analyse de Bannuru *et al.* (2011) évaluant l'effet au cours du temps de la viscosupplémentation dans la gonarthrose,
- Méta-analyse de Colen *et al.* (2012) évaluant l'efficacité d'injections intra-articulaires d'acide hyaluronique dans la gonarthrose,
- Méta-analyse de Rutjes *et al.* (2012) évaluant les bénéfices et les risques de la viscosupplémentation chez l'adulte ayant une gonarthrose symptomatique,
- Méta-analyse de Miller *et al.* (2013) évaluant l'efficacité et la tolérance des injections d'acide hyaluronique approuvés aux USA dans la gonarthrose symptomatique,
- Méta-analyse de Bannuru *et al.* (2014) comparant l'efficacité de la viscosupplémentation à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- Méta-analyse « Affinité Santé » (2013) évaluant l'efficacité versus placebo de la viscosupplémentation dans l'arthrose du genou.

Données spécifiques à HAPPYVISC :

- Rapport d'étude HAV-2012-1, étude de non infériorité comparant l'efficacité sur la douleur de HAPPYVISC *versus* EUFLEXXA sur 226 patients suivis pendant 6 mois (2014).

La Commission a estimé que :

- « 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 »,
- « les sept méta-analyses disponibles ont été réalisées sur un nombre variable d'études cliniques (allant de 5 à 89 études, soit 712 à 12667 patients) de qualité méthodologique variable mais majoritairement faible. Les études incluses étaient hétérogènes, réalisées à différentes périodes, sur des populations hétérogènes, avec des critères d'évaluation, des temps d'analyse de ces critères et des méthodes statistiques très variables. Ceci explique la forte hétérogénéité mise en évidence. Un biais de publication ne peut être écarté même si des données non publiées ont été prises en compte dans certaines méta-analyses. En faisant abstraction de ces limites méthodologiques, la majorité de ces méta-analyses suggère au mieux un effet symptomatique faible des injections d'acide hyaluronique sur la douleur et la gêne fonctionnelle dans la gonarthrose »,
- « La forte hétérogénéité des effets des traitements à base d'acide hyaluronique mise en évidence par ces [méta-]analyses remet en question la pertinence de l'approche méta-analytique et conduit à privilégier une évaluation par produit »,
- « l'analyse des études spécifiques à HAPPYVISC, soit une étude non publiée de non infériorité², ne permet pas à la Commission d'apprécier la quantité d'effet propre à HAPPYVISC et d'établir son intérêt thérapeutique ».

² Rapport d'étude HAV-2012-1, LABRHA, version finale 1 du 16 octobre 2014 - Etude prospective, randomisée, en double aveugle comparant l'efficacité et la tolérance de HAPPYVISC *versus* EUFLEXXA dans la gonarthrose symptomatique, non publié

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

4.1.1.2.1. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES ET RAPPORTS D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Les recommandations professionnelles issues des principales sociétés savantes concernées par la gonarthrose et les rapports technologiques des agences d'évaluation pris en compte lors de la dernière évaluation de HAPPYVISC¹ n'ont pas fait l'objet d'une actualisation (EULAR 2003, ACR 2012, NICE 2014, AAOS 2013, OARSI 2014, AHRQ 2015). Seule l'ESCEO³ confirme en 2016 ses recommandations décrites dans l'avis du 10 mars 2015.

Depuis 2015, on dispose de précisions sur la position de l'AAOS⁴, le programme de travail de l'EULAR⁵, 3 recommandations^{6,7,8} et une évaluation technologique canadienne⁹ :

Position de l'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) 2015⁴

Suite à la remise en cause de la méthodologie suivie pour établir ses recommandations négatives sur la viscosupplémentation¹⁰, l'AAOS n'a pas modifié ses recommandations ; elle a toutefois publié sur son site internet une page d'information à destination des patients (OrthoInfo⁴). Elle y présente la viscosupplémentation comme une option thérapeutique lorsque tous les autres traitements non chirurgicaux ont été essayés et que la douleur continue à limiter les activités. Elle précise que si certains patients sont améliorés en terme de douleur, d'autres ne sont pas soulagés. La viscosupplémentation serait plus efficace en cas d'arthrose légère à modérée, l'AAOS soulignant la nécessité de production de données complémentaires pour le confirmer. Elle note que les études les plus récentes n'ont pas montré son efficacité en termes de douleur, de fonction ni sur le processus de destruction du cartilage.

Programme de travail de l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) 2016⁵

Si l'EULAR n'a pas publié de recommandations générales dans la prise en charge de la gonarthrose depuis 2003, elle a étayé les principes de la prise en charge non pharmacologique¹¹ en recommandant une approche multidisciplinaire centrée sur le patient (2013). En l'absence de traitement pharmacologique efficace, le *study group on Osteoarthritis* de l'EULAR propose une collaboration européenne de recherche fondamentale et translationnelle. Il propose un certain nombre de pistes de recherche physiopathologique telles que l'identification de phénotypes spécifiques et de biomarqueurs de la progression de la maladie ou de la réponse au traitement afin d'identifier des cibles de traitement.

³ Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Maheu E, Rannou F, Branco J, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010

⁴ <https://orthoinfo.aaos.org/en/treatment/viscosupplementation-treatment-for-knee-arthritis/> consulté le 19 décembre 2017

⁵ van der Kraan PM, Berenbaum F, Blanco FJ, Cosimo de B, Lafebvre F, Hauge E, et al. EULAR Study group in OA. Translation of clinical problems in osteoarthritis into pathophysiological research goals. *RMD Open*. 2016 May 26;2(1):

⁶ Henrotin Y, Raman R, Richette P, Bard H, Jerosch J, Conrozier T, Chevalier X, Migliore A. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):140-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.011.

⁷ Trojian TH, Concoff AL, Joy SM, Hatzenbuehler JR, Saulsberry WJ, Coleman CI. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. *Br J Sports Med*. 2016; 50(2):84-92. doi: 10.1136/bjsports-2015-095683

⁸ Rillo O, Riera H, Acosta C et al. PANLAR Consensus Recommendations for the Management in Osteoarthritis of Hand, Hip, and Knee. *J Clin Rheumatol* 2016;22: 345–354)

⁹ Viscosupplementation for Knee Osteoarthritis: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. Ottawa: CADTH; 2017 Jun (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal).

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0895%20Viscosupplementation%20for%20Knee%20Osteoarthritis%20Final.pdf>

¹⁰ Bannuru RR, Vaysbrot EE, McIntyre LF. Did the American Academy of Orthopaedic Surgeons osteoarthritis guidelines miss the mark ? *Arthroscopy*. 2014; 30: 86-9.

¹¹ Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* . *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;72:1125-1135.

Consensus de l'European Consensus Group for Viscosupplementation EUROVISCO 2015 ⁶

EUROVISCO est un groupe de 8 experts européens ayant pour objectif de proposer un consensus sur la viscosupplémentation dans la gonarthrose et les autres articulations. Sur la base d'une revue de la littérature, et la réalisation d'un consensus par cotation à 1 tour, il recommande la viscosupplémentation dans les arthroses légères à modérées, et précise que le traitement peut parfois s'avérer utile dans certaines gonarthroses évoluées, lorsque la chirurgie est impossible ou en cas de comorbidités rendant les traitements par voie générale impossible. Le laboratoire LABRHA a participé à l'organisation de la réunion.

Position statement de l'American Medical Society for Sports Medicine (AMSSM) 2016 ⁷

Sur la base de la réalisation d'une méta-analyse en réseau comparant les injections d'acide hyaluronique, aux injections de corticoïdes et de placebo en termes de réponse aux critères OMERACT-OARSI¹⁷ et d'une analyse de la littérature disponible de 1960 à 2014, l'AMSSM recommande l'usage de la viscosupplémentation chez les patients ayant une gonarthrose de grade II et III (classification de Kellgren et Laurence) de plus de 60 ans. La méthodologie de l'élaboration de la recommandation n'est pas décrite.

Recommandations du Pan American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) osteoarthritis Study Group 2016 ⁸

La PANLAR a émis des recommandations sur la prise en charge de l'arthrose de la main, de la hanche et du genou, sur la base d'une recherche de la littérature de 2008 à 2014 et de l'avis des experts de 18 pays du continent américain. Elle précise que la spécificité des pays d'Amérique Latine en termes d'éducation thérapeutique et de disponibilité des produits a été prise en compte. La viscosupplémentation est citée parmi les traitements pharmacologiques ayant fait la preuve de leur efficacité dans la gonarthrose sur la base d'une référence bibliographique (méta-analyse Miller 2013). Parmi les traitements pharmacologiques, l'administration orale d'acide hyaluronique est également citée en tant que piste de traitement sur la base d'une référence (Tashiro 2012).

Evaluation technologique de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2017 ⁹

En 2017, l'agence d'évaluation canadienne, CADTH, a publié un rapport technologique sur la viscosupplémentation dans la gonarthrose. Sur la base d'une évaluation systématique des données disponibles (prise en compte des recommandations fondées sur les preuves, rapports d'évaluation technologique, méta-analyses, revues systématiques et évaluations économiques), la CADTH conclut que « le corpus de données disponibles sur la viscosupplémentation dans la gonarthrose est important, mais les preuves de l'efficacité sont contradictoires. La littérature rapporte d'importantes limites méthodologiques, telles que des insuffisances dans le protocole des études et la présentation des résultats, l'effet placebo notable des injections intra-articulaires, des conflits d'intérêts potentiels ainsi que des disparités en termes de doses, schémas d'administration et composition moléculaire des produits étudiés. La pertinence clinique est discutée par certains. D'autres soutiennent, sur la base de preuves solides mais limitées, que deux types de produits à base d'acide hyaluronique sont coût-efficaces dans la gonarthrose par rapport aux autres interventions (AINS, analgésiques, physiothérapie, perte de poids et aide à la marche). La majorité des recommandations ne dispose pas de preuves suffisantes pour formuler des recommandations, favorables ou défavorables. Deux recommandations ne recommandent pas la viscosupplémentation. D'autres guidelines recommandent la viscosupplémentation après échec des autres traitements ou chez les personnes âgées à un certain stade de gonarthrose ».

La CADTH n'émet pas de recommandations sur la place de la viscosupplémentation dans la prise en charge de la gonarthrose.

Dans son avis du 10 mars 2015¹ relatif à HAPPYVISC, la Commission avait retenu que les évaluations technologiques et les recommandations professionnelles disponibles sur la place

de la viscosupplémentation dans la prise en charge de la gonarthrose étaient nuancées voire défavorables pour certaines d'entre elles. Ces recommandations et évaluations technologiques n'ont pas été modifiées (EULAR 2003, ACR 2012, NICE 2014, AAOS 2013, OARSI 2014, ESCEO 2014/2016, AHRQ 2015).

Ces éléments ainsi que les nouvelles recommandations professionnelles et évaluations technologiques disponibles sur la place de la viscosupplémentation n'étant pas concordants, aucun consensus ne permet de déterminer l'intérêt de la viscosupplémentation dans le traitement symptomatique de la gonarthrose.

4.1.1.2.2. META-ANALYSES

Depuis la dernière évaluation de HAPPYVISC par la Commission en 2015, une méta-analyse en réseau a été publiée.

Méta-analyse en réseau Bannuru 2015

Une méta-analyse¹² 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.

Depuis la dernière évaluation de HAPPYVISC, les nouvelles données méta-analytiques prises en compte présentent des biais méthodologiques déjà rapportés dans les précédentes études. Cette nouvelle méta-analyse n'est pas de nature à lever les incertitudes relatives à la pertinence de l'approche méta-analytique pour l'évaluation de ces produits et conduit à continuer à privilégier l'évaluation spécifique du produit.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

La demande repose sur les résultats publiés¹³ de l'étude de non infériorité comparant HAPPYVISC à EUFLEXXA, déjà prise en compte dans l'avis du 10 mars 2015, sur la base du rapport d'étude HAV-2012-1² ainsi que sur une analyse post-hoc de ces résultats visant à identifier des facteurs prédictifs de réponse et d'échec¹⁴, et venant à l'appui de la revendication d'indication restreinte (à la gonarthrose de stade radiologique OARSI inférieur à 3 chez des sujets non obèses (IMC<30)).

Une analyse post-hoc ayant pour objectif de comparer la rapidité d'action entre HAPPYVISC et EUFLEXXA est également fournie en annexe du dossier mais n'est pas exploitée par le demandeur pour soutenir sa demande. Cet élément n'est donc pas retenu.

Rappel sur l'étude de non infériorité^{2,13} comparant l'efficacité sur la douleur de HAPPYVISC versus EUFLEXXA

¹² 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.

¹³ Conrozier T, Eymard F, Afif N, Balblanc JC, Legré-Boyer V, Chevalier X; Happyvisc Study Group. Safety and efficacy of intra-articular injections of a combination of hyaluronic acid and mannitol [HAnOX-M] in patients with symptomatic knee osteoarthritis: Results of a double-blind, controlled, multicenter, randomized trial. *Knee*. 2016;23[5]:842-8. doi: 10.1016/j.knee.2016.05.015.

¹⁴ Eymard F, Chevalier X, Conrozier T. Obesity and radiological severity are associated with viscosupplementation failure in patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2017. doi: 10.1002/jor.23529.

Cette étude multicentrique randomisée visait à démontrer la non-infériorité de HAPPYVISC *versus* EUFLEXXA sur la diminution de sous-score douleur de l'index de WOMAC à 26 semaines. L'analyse principale en per-protocole sur laquelle a reposé l'analyse en infériorité avait été conduite sur 171 patients parmi les 226 initialement randomisés, soit plus de 24% des patients randomisés non pris en compte. Pour mémoire, les causes d'exclusion ou de sortie prématurée de l'étude sont répertoriées dans le tableau ci-dessous :

Causes d'exclusion ou de sortie prématurée	Patients (n)
Retrait du consentement	4
Exclusion post randomisation pour non-respect des critères d'inclusion	17
Sortie par l'investigateur et le comité scientifique après déviation du protocole dont :	20
<i>non-respect ou levée de l'aveugle</i>	8
<i>Traitement interdit</i>	12
Patient perdu de vue	8
Patient ayant décidé d'arrêter sa participation	2
Aggravation importante des symptômes cliniques de la gonarthrose	2
autre	2
Total	55

L'analyse en per-protocole a conclu à la non-infériorité d'HAPPYVISC par rapport à EUFLEXXA avec une borne supérieure de non-infériorité (1,34 mm) à la limite de la borne de non-infériorité fixée par le protocole à 1,35 mm. Le pourcentage élevé d'exclusions et de sorties d'essai limite la validité des conclusions.

Les résultats de l'analyse en intention de traiter étaient également discutables dans la mesure où la population dite en ITT n'était pas constituée de l'ensemble de la population randomisée, 17 sur 226 (7,5%) ayant été exclus d'emblée pour non-respect des critères d'inclusion/exclusion. Une gestion des données manquantes par imputation multiple n'avait pas été menée pour compléter l'analyse.

Etude des facteurs prédictifs de réponse¹⁵ sur la base des résultats de l'étude de non-infériorité HAPPYVISC *versus* EUFLEXXA

L'objectif de cette analyse post-hoc était de rechercher les facteurs démographiques, cliniques ou radiologiques associés à une réponse thérapeutique, 6 mois après viscosupplémentation par HAPPYVISC ou EUFLEXXA, sur la base des données de l'étude de non-infériorité déjà décrite.

La réponse thérapeutique était définie selon le statut des patients en tant que « répondeurs » ou « non répondeurs » aux critères de l'OMERACT-OARSI¹⁶ à 6 mois. Le critère OMERACT-OARSI étant un critère composite, les pourcentages de « répondeurs » / « non répondeurs » ont été calculés à partir des données sur le critère de jugement principal (sous-score douleur de l'index WOMAC) et les critères secondaires (sous-score fonction de l'index de WOMAC et satisfaction globale) de l'étude de non infériorité déjà menée.

¹⁵ Rapport complémentaire d'analyse statistique, protocole HAPPYVISC HAV-2012-1, Analyse complémentaire : Etude des facteurs prédictifs de réponse au traitement, version 1 du 28 juin 2017

¹⁶ Le critère OMERACT-OARSI est un critère composite prenant en compte les sous-scores douleur et fonction de l'index WOMAC (A et C) et le score de satisfaction globale. Les patients sont considérés comme répondeurs OMERACT-OARSI si :

- diminution de la douleur ou de l'altération de la fonction d'au moins 50% et d'au moins 20 mm sur EVA
- ou si 2 des 3 items suivants étaient atteints :
 - Diminution de la douleur d'au moins 20% et au moins 10 mm sur l'EVA
 - Diminution de l'altération de la fonction d'au moins 20% ou d'au moins 10 mm sur l'EVA
 - Augmentation du score de satisfaction globale d'au moins 20% et d'au moins 10 mm sur l'EVA

Une première analyse, ayant fait l'objet d'une publication¹⁴, a été conduite sur 166 patients, issus de la population dite en ITT, pour lesquels la totalité des données était disponible, en poolant des 2 groupes de traitement (HAPPYVISC et EUFLEXA). A 6 mois, cent-treize (68,1%) patients ont été considérés comme « répondeurs » tandis que 53 (31,9%) étaient « non-répondeurs ».

Dans cette nouvelle analyse de l'étude de non-infériorité ont été exclus, d'une part 21 participants qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude et d'autre part, 39 participants pour lesquels l'un au moins des 3 paramètres permettant d'évaluer le critère OMERACT-OARSI de « répondeur » était manquant à 6 mois.

Les principaux résultats de l'analyse univariée testant la corrélation entre les facteurs prédictifs et la réponse thérapeutique sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Facteurs prédictifs testés (test de Mann-Whitney ou Khi2)	Répondeurs (n=113) n (%) ou moyenne (IC 95%)	Non-répondeurs (n=53) n (%) ou moyenne (IC 95%)	p
Age (ans)	64,5 (62,5-66,4)	66,8 (64,3-69,4)	0,158
Sexe (femme)	67 (59,3)	34 (64,2)	0,550
IMC (kg/m ²)	26,8 (25,9-27,6)	29,8 (28,2-31,4)	0,002
Obésité (IMC≥30)	22 (19,5)	25 (47,2)	0,0002
Durée de la maladie (mois)	50,3 (37,0-63,6)	45,2 (30,0-60,3)	0,684
Stade OARSI : 3 vs 1-2	40 (35,4)	33 (62,3)	0,001
Stade Kellgren-Lawrence : 4 vs 3	25 (22,1)	25 (47,2)	0,001
Gonarthrose femoro-patellaire	22 (19,5)	9 (17,0)	0,701
évaluation globale du patient JO	6,2 (5,9-6,5)	6,1 (5,7-6,5)	0,621
WOMAC douleur JO	9,9 (9,3-10,5)	9,7 (8,8-10,6)	0,753
WOMAC fonction JO	27,3 (25,2-29,4)	28,0 (24,3-31,7)	0,662
Prise d'analgésiques ou AINS	68 (57,6)	31 (64,6)	0,408
Présence d'épanchement (≥5ml)	20 (17,7)	9 (17,0)	0,910

Ces résultats rapportent que les facteurs prédictifs associés à une non-réponse, en analyse univariée, sont :

- un stade radiologique de l'OARSI plus avancé (p<0,05),
- un stade de Kellgren-Lawrence plus avancé (p<0,05),
- un index de masse corporelle (IMC) plus élevé (p<0,05),
- l'obésité définie par un IMC≥30 (p<0,05).

Les autres facteurs prédictifs testés tels que l'âge, le sexe, l'ancienneté de la maladie, les symptômes à l'inclusion (évaluation globale du patient, sous-scores douleur et fonction de l'index WOMAC), le recours à des analgésiques ou AINS et la présence d'un épanchement ne sont pas significativement corrélés à la réponse thérapeutique.

Les principaux résultats de l'analyse multivariée (variables prises en compte dans l'analyse non précisées dans la publication) sont rapportés dans le tableau ci-dessous et montrent qu'un IMC élevé et un stade radiologique 3 de l'OARSI sont associés à la non réponse aux critères OMERACT-OARSI :

Facteurs prédictifs testés (régression logistique)	Odds ratio (IC 95%)	p
Sexe (femme)	0,67 (0,31-1,44)	0,300
âge	0,98 (0,94-1,02)	0,237
BMI (kg/m ²)	0,89 (0,82-0,95)	0,001
Stade OARSI : 3 vs 1-2	0,38 (0,18-0,77)	0,008

Un second modèle a été réalisé en remplaçant l'IMC par l'obésité et rapporte que l'obésité est associée à une non réponse (OR=0,23 (0,10-0,51) ; p=0,0003).

L'impact du cumul des 2 facteurs d'échec, stade radio avancé et obésité, a également été analysé. Les résultats montrent que le cumul de ces 2 facteurs d'échec réduit le taux de

réponse (41,7% de répondeurs avec les 2 facteurs d'échec, 58,3% de répondeurs avec un facteur d'échec *versus* 87,1% de répondeurs sans ces 2 facteurs de risque).

Les auteurs de la publication concluent que l'obésité et un stade radiologique OARSI de 3 sont des facteurs prédictifs négatifs de la réponse à la viscosupplémentation. Ils précisent que des études complémentaires doivent être mises en œuvre pour exclure le biais relatif à un risque accru d'injection extra-articulaire dû à la présence excessive de tissu adipeux parapatellaire.

Une deuxième analyse, non publiée, a été conduite selon la même méthodologie mais a distingué les 2 groupes de traitement HAPPYVISC (n=83) et EUFLEXXA (n=83). Cette analyse par sous-groupe de traitement identifie les mêmes facteurs d'échec que l'analyse poolée. Toutefois, l'efficacité sur le critère principal de jugement d'HAPPYVISC *versus* EUFLEXXA n'a pas été testée dans le sous-groupe identifié (non obèse, stade radiologique 1-2).

Les auteurs du rapport concluent que « l'obésité et le stade radiologique avancé (stade 3 de l'OARSI ou stade IV de Kellgren) sont des facteurs indépendants de moindre réponse à la viscosupplémentation, en particulier quand ils sont cumulés ».

Ces conclusions sont à considérer avec les réserves méthodologiques suivantes :

- Il s'agit d'une analyse rétrospective des facteurs prédictifs de réponse ; cette analyse n'ayant pas été prévue au protocole, elle multiplie le nombre de tests statistiques et expose à une inflation du risque alpha (conclure à tort à une différence significative),
- Le critère de réponse thérapeutique (répondeurs OARSI) n'était pas un critère de jugement de l'étude de non-infériorité et a été calculé pour cette analyse,
- L'analyse a porté sur 166 patients parmi les 226 patients randomisés ; plus de 24% des patients randomisés n'ont ainsi pas été pris en compte,
- L'analyse réalisée sur les données poolées des 2 groupes de traitement s'est appuyée sur la non-infériorité d'HAPPYVISC par rapport EUFLEXXA dont les limites ont été précédemment décrites.

Des données cliniques spécifiques à d'autres viscosuppléments sont également apportées pour argumenter la demande :

- Des données cliniques relatives à EUFLEXXA, le comparateur retenu dans l'étude de non infériorité. Ces études spécifiques à EUFLEXXA (Kirchner et al, 2006 ; Altman et al, 2009 et Altman et al, 2011) ont été prises en compte dans le cadre de l'évaluation de EUFLEXXA, dans l'avis de la CNEDIMTS du 5 mai 2015¹⁷. Cet avis conclut que la quantité d'effet rapportée ne permet pas de confirmer l'intérêt de EUFLEXXA dans le traitement de la gonarthrose après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- L'étude Altman et al. 2016, analyse post-hoc des facteurs pronostic de réponse à EUFLEXXA. Cette étude ne peut être retenue dans le cadre de l'évaluation de HAPPYVISC.

Plusieurs études observationnelles, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un viscosupplément autre que HAPPYVISC associé soit à un isomère du mannitol (sorbitol) soit à du mannitol ont également été fournies à l'appui de la demande. Elles n'ont pas été retenues dans le cadre de l'évaluation de HAPPYVISC.

Au total, depuis l'avis du 10 mars 2015¹ relatif à HAPPYVISC, on dispose d'une nouvelle analyse post-hoc des résultats d'une étude de non infériorité comparant HAPPYVISC à EUFLEXXA déjà prise en compte. Cette analyse vise à identifier des facteurs prédictifs de réponse et d'échec au traitement par HAPPYVISC afin d'appuyer la revendication d'indication du demandeur (gonarthrose de stade radiologique OARSI inférieur à 3 chez des

¹⁷ [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4791_EUFLEXXA_05_mai_2015_\(4791\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4791_EUFLEXXA_05_mai_2015_(4791)_avis.pdf)

sujets non obèses (IMC<30)). Cette analyse ne permet pas à la Commission d'apprécier l'intérêt thérapeutique de HAPPYVISC, le comparateur n'ayant lui-même pas fait la preuve de son intérêt. L'analyse rétrospective des facteurs prédictifs de réponse tend, si l'on fait abstraction des réserves méthodologiques liées aux exclusions et sorties d'essai, à identifier comme facteurs d'échec, le stade radiologique 3 de l'OARSI et l'obésité, et pourrait permettre de générer de nouvelles hypothèses pour sélectionner des patients éligibles au traitement. Ces hypothèses nécessitent d'être vérifiées de manière prospective comparative dans un essai ad hoc visant à démontrer l'intérêt thérapeutique de HAPPYVISC dans la sous-population identifiée.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Sur la base des données de matériovigilance issues d'une revue de la littérature de 2012 à mi-2017, des bases [non référencées] de l'ANSM, de la HAS et de la FDA, le laboratoire LABRHA conclut que *"les solutions viscoélastiques, à base d'acide hyaluronique, indiquées pour les injections intra-articulaires sont largement utilisées aujourd'hui. Le gonflement, l'allergie et l'infection sont connus et reconnus comme effets indésirables potentiels, même si, à partir de cette revue de la littérature, aucun taux d'occurrence n'a été défini."*

Depuis la commercialisation de HAPPYVISC, le demandeur indique que le suivi post-marketing du fabricant n'a pas mis en évidence d'événement indésirable grave ou inattendu imputable au produit.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, des précisions sur la position de l'AAOS, le programme de travail de l'EULAR, 3 recommandations, une évaluation technologique et une méta-analyse ont été retenus et analysés. La Commission a également pris en compte les données spécifiques de HAPPYVISC, soit une étude de non-infériorité et une analyse post-hoc des facteurs prédictifs d'échec au traitement.

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.

D'après le Conseil national professionnel de Rhumatologie, auditionné par la Commission en 2015 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. Selon l'enquête nationale sur les réalités de l'arthrose (2012-2013) présentée dans le livre blanc des états généraux de l'arthrose

2015-2016¹⁸, plus d'un patient sur 4 ayant répondu à l'enquête a eu recours à la viscosupplémentation.

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

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu de l'absence de consensus sur l'intérêt de la viscosupplémentation, des incertitudes relatives à la pertinence de l'approche méta-analytique conduisant à privilégier l'évaluation spécifique par produit et de l'absence de nouvelles données spécifiques à HAPPYVISC, la Commission estime que les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de HAPPYVISC dans le traitement de la gonarthrose de stade radiologique inférieur à 3 (classification radiologique de l'OARSI) après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des sujets non obèses (IMC<30).

La Commission souligne néanmoins l'intérêt d'une évaluation prospective comparative de l'efficacité de HAPPYVISC dans la sous-population identifiée.

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 important¹⁹.

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 pilote²⁰ 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 2006²¹, 9,6 % des hommes et 17,3 % des femmes déclarent avoir de l'arthrose. En se basant sur les données

¹⁸ Livre blanc des Etats Généraux de l'arthrose : <http://www.aflar.org/livre-blanc-sur-l-arthrose>

¹⁹ Breville P, Le Quintrec JL, Cadet C, Verlhac B, Vetel JM, Levy-Raynaud O et al. Le fardeau de l'arthrose. Cah Année Gérontol 2015;7:45-51

²⁰ 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

²¹ 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]

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 enquête²² épidémiologique française sur l'arthrose a été réalisée entre 2007 et 2009 par questionnaire téléphonique auprès de 63 232 personnes. Au total, 9 621 patients arthrosiques âgés de 40 à 75 ont été sélectionnés. Le diagnostic a été confirmé pour 1 010 patients après consultation et analyse radiographique. Le tableau suivant rapporte la prévalence de la gonarthrose, en adaptant les pourcentages aux données INSEE de la population française au 1er janvier 2011. D'après cette estimation, la population de patients atteints de gonarthrose de plus de 40 ans représenterait pour l'année 2010 près de 2,3 millions de personnes.

	Hommes			Femmes			Ensemble
	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.

On ne dispose pas de données épidémiologiques plus récentes pour actualiser cette estimation¹⁸.

04.2.3. IMPACT

Le demandeur revendique pour HAPPYVISC une place dans l'arsenal thérapeutique conservateur dans la gonarthrose, en tant qu'agent de viscosupplémentation.

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. Des propositions en ce sens ont été formulées dans le livre blanc des Etats Généraux de l'arthrose 2015-2016. Toutefois, la réponse à ce besoin ne se limite pas à la prise en charge par les produits de santé.

Les études cliniques disponibles ne permettent pas de démontrer que HAPPYVISC entraîne une diminution de la consommation d'antalgiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les études cliniques disponibles ne permettent pas de définir l'impact de HAPPYVISC sur la chirurgie prothétique.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de HAPPYVISC 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 dans l'indication suivante : « traitement symptomatique de la gonarthrose de stade radiologique inférieur à 3 (classification radiologique de l'OARSI) après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des sujets non obèses (IMC<30). »