

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

17 avril 2018

Faisant suite à l'examen du 3 avril 2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 17 avril 2018.

CONCLUSIONS

OSTENIL PLUS, solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 20 mg/ml pour injection intra-articulaire

Demandeur : TRB CHEMEDICA SAS (France)

Fabricant : TRB CHEMEDICA AG (France)

La référence proposée par le demandeur est *OSTENIL PLUS (1x2ml)*.

Indications revendiquées :	Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens
Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt d'OSTENIL PLUS.

Données analysées :	<p><u>Avis de la CNEDiMTS du 21 avril 2015 sur OSTENIL</u></p> <p><u>Nouvelles données non spécifiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – 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)
---------------------	--

Nouvelles données spécifiques

- Etude Lertwanich et Lamsam 2016, étude pilote randomisée en ouvert (20 patients) comparant une injection unique d'OSTENIL PLUS à l'absence d'intervention, dans un groupe témoin, et évaluant les sous-scores douleur, raideur et fonction du l'index de WOMAC et la consommation de diclofénac à 24 semaines,
- Etude Duymus et *al.* 2017, étude monocentrique randomisée contrôlée ouverte (120 patients) visant à comparer l'efficacité sur la douleur à 12 mois des injections de plasma riche en plaquettes, d'OSTENIL PLUS et d'ozone,
- Etude Collaud Basset et *al.* 2017, étude multicentrique, randomisée en double aveugle visant à démontrer la non infériorité d'OSTENIL PLUS par rapport à SYNVISCO ONE sur le WOMAC douleur à 6 mois, chez 292 patients,
- Etude Andre et *al.* 2015, analyse post-hoc des données de l'étude de non infériorité précédente, visant à identifier les patients répondeurs selon 13 définitions différentes de la réponse clinique et à rechercher les facteurs éventuellement associés à une réponse thérapeutique.

Avis 1 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. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

La référence proposée par le demandeur est la suivante :
OSTENIL PLUS (1 x 2 ml).

01.2. CONDITIONNEMENT

Boîte de 1 seringue pré-remplie de 2 ml

01.3. INDICATION REVENDIQUÉE ET CONTRE-INDICATIONS

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :
Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les contre-indications sont :

« OSTENIL PLUS ne devrait pas être utilisé chez les patients avec des antécédents d'hypersensibilité à l'un des constituants. »

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUÉ

SYNVISC-ONE

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription à la LPPR pour le conditionnement proposé.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par TÜV Product Service GmbH (0123), Allemagne

03.2. DESCRIPTION

Solution stérile, viscoélastique de hyaluronate de sodium non réticulé, issue de fermentation bactérienne. Elle intègre un agent anti-oxydant (mannitol à 0,5%). Le poids moléculaire moyen est de 1,6 million de daltons et la concentration est de 20 mg/ml (2%).

OSTENIL PLUS est injecté par voie intra-articulaire à l'aide d'une aiguille stérile de taille appropriée à raison d'une seule injection.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

03.4. ACTE ASSOCIÉ

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. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION POUR UN AUTRE PRODUIT DE LA GAMME OSTENIL

En 2015, la Commission a examiné OSTENIL, boîte de 3 seringues et proposé dans la même indication qu'OSTENIL PLUS, boîte de 1 seringue. Les 2 produits se distinguent en termes de concentration en hyaluronate de sodium (OSTENIL, solution à 10 mg/ml et OSTENIL PLUS, solution à 20 mg/ml) et de schéma d'administration (en 3 injections pour OSTENIL, versus une injection unique pour OSTENIL PLUS).

Dans son avis relatif à OSTENIL du 21 avril 2015¹, la CNEDIMTS a octroyé un service rendu insuffisant, car les données disponibles ne permettaient 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 OSTENIL.

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 approuvées 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,

¹ Avis de la CNEDIMTS du 21 avril 2015 sur OSTENIL : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2030389/fr/ostenil-3-seringues

- 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 à OSTENIL :

- 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.

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 huit méta-analyses disponibles ont été réalisées sur un nombre variable d'études cliniques (allant de 5 à 89 études, soit 712 à 12 667 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 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. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

4.1.1.2.1. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES ET RAPPORTS D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

En 2015, la Commission avait retenu que les recommandations professionnelles issues des principales sociétés savantes et les rapports technologiques des agences d'évaluation disponibles sur la place de la viscosupplémentation dans la prise en charge de la gonarthrose étaient nuancées (ACR 2012, OARSI 2014) voire défavorables pour certaines d'entre elles (AAOS 2013, NICE 2014).

Depuis 2015, ces recommandations professionnelles et rapports d'évaluation technologique n'ont pas fait l'objet d'une actualisation (EULAR 2003, ACR 2012, NICE 2014, AAOS 2013,

OARSI 2014, AHRQ 2015). Seule l'ESCEO² confirme en 2016 ses recommandations émises en 2014.

On dispose par ailleurs de précisions sur la position de l'AAOS³, le programme de travail de l'EULAR⁴, 3 recommandations^{5,6,7} et une évaluation technologique canadienne⁸ :

Position de l'American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2015³

Suite à la remise en cause de la méthodologie suivie pour établir ses recommandations négatives sur la viscosupplémentation⁹, l'AAOS n'a pas modifié ses recommandations ; elle a toutefois publié sur son site internet une page d'information à destination des patients (OrthoInfo³). 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) 2016⁴

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 pharmacologique¹⁰ 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.

Consensus de l'European Consensus Group for Viscosupplementation EUROVISCO 2015⁷

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 l'obtention 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

² 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 : L'ESCEO confirme la place des injections d'acide hyaluronique au même titre que les corticostéroïdes lorsque les patients sont toujours symptomatiques après les traitements non pharmacologiques, le paracétamol, les anti-arthrosiques d'action lente, les AINS topiques et les AINS oraux.

³ <https://orthoinfo.aaos.org/en/treatment/viscosupplementation-treatment-for-knee-arthritis/> consulté le 3 avril 2018

⁴ van der Kraan PM, Berenbaum F, Blanco FJ, Cosimo de B, Lafeber 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):

⁵ Trojan 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

⁶ 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)

⁷ 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.

⁸ 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>

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

¹⁰ 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.* 2013;72:1125-1135.

chirurgie est impossible ou en cas de comorbidités rendant les traitements par voie générale impossible.

Position statement de l'American Medical Society for Sports Medicine (AMSSM) 2016⁵

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-OARSI²⁴ 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 2016⁶

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) 2017⁸

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.

En 2015, 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. MÉTA-ANALYSES

En 2015, la Commission avait pris en compte 8 méta-analyses publiées entre 2009 et 2015. Ces méta-analyses étaient réalisées sur des études cliniques très hétérogènes et de qualité méthodologique majoritairement faible. La Commission avait estimé que la forte hétérogénéité des effets des traitements mise en évidence par ces méta-analyses remettait en question la pertinence de l'approche méta-analytique et conduisait à privilégier une évaluation par produit.

Le demandeur a fourni 9 nouvelles méta-analyses pour soutenir sa demande.

Parmi les méta-analyses comparant les injections d'acide hyaluronique au placebo,

- l'étude Jevsevar et al. 2015¹¹ est une méta-analyse exploratoire dont la qualité méthodologique des essais n'a pas été évaluée,
- l'étude O'Hanlon et al. 2016¹² est un avis d'auteur comparant 2 méta-analyses,
- l'étude Trojian et al. 2016⁵ est déjà prise en compte dans les recommandations de l'American Medical Society for Sports Medicine (AMSSM),
- l'étude Xing et al. 2016¹³ est une revue systématisée de méta-analyses déjà prises en compte.

Parmi les méta-analyses comparant les injections d'acide hyaluronique à un autre traitement,

- les études Wang et al. 2015¹⁴ et He et al. 2017¹⁵ comparent les injections d'acide hyaluronique aux injections de corticoïdes ; ces 2 traitements n'ayant toutefois pas la même indication, les corticoïdes étant réservés à la phase congestive des poussées de gonarthrose,
- l'étude Monticone et al. 2016¹⁶ compare les effets de la thérapie physique et de réhabilitation à la viscosupplémentation alors que ces prises en charge ne sont pas positionnées au même niveau dans la stratégie thérapeutique,
- les études Zhao et al. 2016¹⁷ et Stitik et al. 2017¹⁸ sont des études comparant différents acides hyaluroniques entre eux.

Ces études ne sont pas de nature à éclairer la Commission sur la place de la viscosupplémentation dans la prise en charge de la gonarthrose.

Les données non spécifiques apportées par le demandeur ne permettent pas de lever les incertitudes relatives à la pertinence de l'approche méta-analytique pour l'évaluation des

¹¹ Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A systematic review of the evidence. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(24):2047-60

¹² O'Hanlon CE, Newberry SJ, Booth M, Grant S, Motala A, Maglione MA, et al. Hyaluronic acid injection therapy for osteoarthritis of the knee: concordant efficacy and conflicting serious adverse events in two systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):186

¹³ Xing D, Wang B, Liu Q, Ke Y, Xu Y, Li Z, et al. Intra-articular hyaluronic acid in treating knee osteoarthritis: a PRISMA-compliant systematic review of overlapping meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6(32790)

¹⁴ Wang F, He X. Intra-articular hyaluronic acid and corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015;9(2):493-500

¹⁵ He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;39:95-103

¹⁶ Monticone M, Frizziero A, Rovere G, Vittadini F, Uliano D, La Bruna S, et al. Hyaluronic acid intra-articular injection and exercise therapy: effects on pain and disability in subjects affected by lower limb joints osteoarthritis. A systematic review by the Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine (SIMFER). *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52(3):389-99

¹⁷ Zhao H, Liu H, Liang X, Li Y, Wang J, Liu C. Hylan G-F 20 versus low molecular weight hyaluronic acids for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Biodrugs.* 2016;30(5):387-96

¹⁸ Stitik TP, Issac SM, Modi S, Nasir S, Kulinets I. Effectiveness of 3 weekly injections compared with 5 weekly injections of intra-articular sodium hyaluronate on pain relief of knee osteoarthritis or 3 weekly injections of other hyaluronan products: A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(5):1042-50

produits de viscosupplémentation. La Commission estime qu'il convient de continuer à privilégier l'évaluation spécifique par produit.

04.1.1.3. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Les éléments de preuve spécifiques à OSTENIL PLUS reposent sur :

- Une étude¹⁹ comparant OSTENIL PLUS à un groupe sans intervention,
- Une étude²⁰ comparant OSTENIL PLUS, au plasma riche en plaquettes et à l'ozone,
- Une étude²¹ comparant OSTENIL PLUS à SYNVISCO ONE,
- Une analyse²² complémentaire des facteurs associés à une bonne réponse clinique selon différentes définitions d'un répondeur.

Etude Lertwanich et Lamsam 2016¹⁹

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée pilote réalisée en ouvert sur 20 patients au total. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une injection unique d'OSTENIL PLUS par rapport à un groupe témoin, sans intervention, dans la gonarthrose symptomatique. Le recours au diclofénac était autorisé à une dose quotidienne maximale de 150 mg dans les 2 groupes. Les critères de jugement étaient l'amélioration des sous-scores douleur, raideur et fonction de l'index Western Ontario McMaster University Osteoarthritis (WOMAC, version modifiée thaïe) et la consommation de diclofénac sur 24 semaines.

Les auteurs rapportent une amélioration des 3 sous-scores WOMAC dans le groupe OSTENIL PLUS, ainsi qu'une diminution de la consommation du diclofénac par rapport au groupe témoin. Aucun événement indésirable grave lié à l'intervention n'est décrit.

Compte-tenu des faiblesses méthodologiques, notamment le caractère monocentrique, l'absence de procédure d'évaluation en aveugle, le nombre limité de patients (10 patients par groupe) et l'absence de formulation d'hypothèses pour le calcul du nombre de sujets nécessaires (critère de jugement principal, différence attendue, puissance), les résultats de cette étude ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'efficacité d'OSTENIL PLUS.

Etude Duymus 2017²⁰

Il s'agit d'une étude monocentrique randomisée contrôlée ouverte visant à comparer l'efficacité sur 12 mois de 3 traitements : i) plasma riche en plaquettes (PRP) (2 injections intra-articulaires à 1 mois d'intervalle, n=41), ii) OSTENIL PLUS (1 injection intra-articulaire, n=40) ; iii) ozone (4 injections intra-articulaires à 1 semaine d'intervalle, n=39) dans la gonarthrose symptomatique (cf résumé tabulé en annexe).

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la variation de la douleur mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) cotée de 0 à 10 mm à 1, 3, 6 et 12 mois. Le critère de jugement secondaire était l'évolution des sous-scores douleur, raideur et fonction physique de l'index de WOMAC (échelle de Lickert à 5 niveaux) à 1, 3, 6 et 12 mois. Le protocole prévoyait une différence attendue entre les traitements de 0,3 mm à 12 mois. Sur les 120 patients randomisés, 102 patients ont été évalués à 12 mois. A l'inclusion, les groupes étaient comparables sur les critères démographiques, ainsi que sur les scores WOMAC ; le groupe OSTENIL PLUS avait un score EVA moyen significativement plus élevé que les 2 autres groupes (8,3 +/- 0,4 versus 7,4 +/- 1,0 et 7,2 +/- 1,1, p<0,001).

¹⁹ Lertwanich P, Lamsam C. Efficacy of a single intra-articular injection of 2% sodium hyaluronate Plus 0,5% mannitol in patients with symptomatic osteoarthritis of the knee: A preliminary report. J Med Assoc Thai 2016. 2016;99(10):1094-101

²⁰ Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(2):485-92.

²¹ Collaud Basset S, Dreiser LR, Avouac B, Bardin T. Essai clinique d'évaluation de l'efficacité d'OSTENIL PLUS versus SYNVISCO-ONE dans le traitement de la gonarthrose fémoro-tibiale. Etude en double aveugle randomisée contrôlée de deux groupes parallèles de patients suivis pendant six mois. Genève, Suisse : TRB Chemedica SAS; 2017 Jun 30. Rapport n° OSTP-EUR-10-01 fourni, étude non publiée

²² Andre K, Maheu E, Collaud Basset S. Evaluation de l'efficacité d'OSTENIL PLUS versus SYNVISCO-ONE dans le traitement de la gonarthrose fémoro-tibiale : Analyse complémentaire des facteurs associés à une bonne réponse clinique selon différentes définitions d'un « répondeur ». Sèvres, France : Groupe Clinact ; 2015 Oct 5, rapport fourni, non publié

A 1 mois de suivi, une amélioration des scores EVA et WOMAC est observée dans les 3 groupes par rapport à l'inclusion.

A 12 mois, les résultats sur la douleur mesurée par EVA rapportent une différence statistiquement significative entre les 3 groupes, en faveur du groupe PRP ($p < 0,001$).

A noter qu'à 3 et 6 mois, il n'y avait pas de différence sur les scores EVA et WOMAC entre les groupes PRP et OSTENIL, tous deux statistiquement supérieurs au groupe ozone ($p < 0,001$).

Cette étude conclut à la supériorité sur la douleur des injections de plasma riche en plaquettes à 12 mois par rapport à une injection unique d'OSTENIL PLUS et les injections d'ozone.

Outre son caractère monocentrique, les principales limites méthodologiques de cette étude sont l'analyse en per protocole sans analyse par imputation des données manquantes et le choix non argumenté d'un test non paramétrique pour l'analyse statistique principale.

Etude Collaud Basset 2017²¹ (non publiée)

Cette étude multicentrique, randomisée, non publiée vise à démontrer la non-infériorité d'une injection unique d'OSTENIL PLUS par rapport à SYNVISCO-ONE dans la gonarthrose fémoro-tibiale symptomatique (cf résumé tabulé en annexe). Le critère de jugement principal était la diminution du sous-score WOMAC douleur à 6 mois, coté entre 0 et 100 mm. La borne de non-infériorité a été fixée à - 8 mm.

Sur les 292 patients randomisés, 225 ont été analysés dans la population per-protocole (77,1%). Il a été rapporté 26/292 (8,9%) sorties d'essai et 67/292 (22,9%) écarts majeurs au protocole. Il n'y avait pas de différence entre les groupes à l'inclusion sur les critères considérés, à l'exception de la proportion d'hommes plus importante dans le groupe SYNVISCO ONE ($p < 0,05$).

Dans l'analyse principale en per-protocole, l'amélioration du sous-score WOMAC douleur à 6 mois était de $34,3 \pm 19,0$ mm dans le groupe OSTENIL PLUS ($n=113$) et de $36,2 \pm 22,0$ mm dans le groupe SYNVISCO ONE ($n=112$). La différence entre les évolutions du sous-score WOMAC était de 1,9 [-7,3 ; 3,5]. La borne inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à la borne de non-infériorité fixée par le protocole à -8 mm. La non infériorité est démontrée. En revanche, l'intervalle incluant 0, la supériorité n'est pas démontrée. Ce résultat est confirmé par l'analyse en population FAS 2, c'est-à-dire chez les patients pour lesquels au moins une évaluation post-injection du sous-score WOMAC douleur est disponible (soit 280 patients sur les 292 patients randomisés). L'analyse dans la population en intention de traiter avec remplacement des données manquantes n'est pas fournie.

L'analyse des critères secondaires ne rapportent pas de différence significative entre les 2 groupes.

La fréquence et la dose totale de paracétamol consommé sont comparables dans les 2 groupes, la fréquence de consommation atteignant plus de 50% au cours du suivi.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 21,8% des patients du groupe OSTENIL PLUS et 26,0% des patients du groupe SYNVISCO ONE. La plupart étaient des affections musculo-squelettiques dont 20 arthralgies sur le genou étudié (11 dans le groupe OSTENIL PLUS et 9 dans le groupe SYNVISCO ONE). Le profil de tolérance était comparable dans les deux groupes.

Les résultats décrits vont dans le sens d'une non-infériorité d'OSTENIL PLUS par rapport à SYNVISCO ONE sur le critère douleur. Toutefois, les limites méthodologiques de cette étude sont :

- le nombre non négligeable d'écarts majeurs au protocole (22,9%) et de sorties d'essai (8,9%) qui remet en cause la validité interne de l'étude,
- la fréquence de consommation de paracétamol de plus de 50% au cours du suivi qui peut avoir un impact direct sur la douleur, le suivi de la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, prévu au protocole, n'ayant par ailleurs pas été rapporté,

- l'effet propre d'OSTENIL PLUS ne pouvant pas être individualisé du fait de ces traitements concomitants,
- l'absence d'un bras contrôle avec placebo ne permettant pas de garantir la validité externe de l'étude, le comparateur choisi n'ayant lui-même pas fait la preuve de son efficacité²³,
- l'absence de mise en évidence d'un avantage d'OSTENIL PLUS par rapport à SYNVISCO ONE qui permettrait de contrebalancer la perte d'efficacité consentie dans l'analyse en non-infériorité.

Analyse²² complémentaire des facteurs associés à une bonne réponse clinique selon différentes définitions d'un répondeur (non publiée)

L'objectif de cette analyse complémentaire était d'identifier les patients répondeurs selon différentes définitions de la réponse clinique et de rechercher les facteurs éventuellement associés à une réponse thérapeutique. Cette analyse a été conduite *a posteriori* sur la base des données cliniques de l'étude de non-infériorité comparant OSTENIL PLUS à SYNVISCO ONE (étude Collaud-Basset 2017). L'analyse a été conduite sur la population PP soit 225 patients et sur la population FAS 2 soit 280 patients (sans remplacement des données manquantes).

L'analyse principale a consisté à évaluer le pourcentage de patients répondeurs à J180 ou à la dernière visite réalisée, selon 13 définitions différentes de la réponse thérapeutique. La réponse au traitement a été successivement calculée selon :

- les critères de l'OMERACT-OARSI²⁴,
- le PASS²⁵ douleur : EVA A1 (douleur à la marche sur une surface plane) ≤ 40 mm,
- le PASS gêne fonctionnelle : WOMAC C ≤ 40 mm,
- le PASS gêne fonctionnelle : indice de Lequesne ≤ 40 mm,
- le PASS opinion globale du patient : EVA ≤ 40 mm,
- le MCII²⁶ absolue douleur : amélioration EVA A1 ≤ 15 mm par rapport à J0,
- le MCII absolue gêne fonctionnelle : amélioration WOMAC C ≤ 15 mm,
- le MCII absolue gêne fonctionnelle : amélioration indice de Lequesne ≤ 15 mm,
- le MCII opinion globale du patient : amélioration EVA ≤ 15 mm par rapport à J0,
- le MCII relative douleur : amélioration EVA A1 $\geq 20\%$ par rapport à J0,
- le MCII relative gêne fonctionnelle : amélioration WOMAC C $\geq 20\%$,
- le MCII relative gêne fonctionnelle : amélioration indice de Lequesne $\geq 20\%$,
- le MCII relative opinion globale du patient : amélioration EVA $\geq 20\%$.

L'analyse des facteurs considérés comme potentiellement associés à la réponse a porté sur l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, l'ancienneté du diagnostic, le côté de la gonarthrose, une gonarthrose fémoro-patellaire associée, le stade radiologique de Kellgren-Lawrence, la douleur initiale, la gêne fonctionnelle et l'opinion globale du patient à J0 concernant sa gonarthrose.

Selon les définitions de la réponse thérapeutique, le taux de patients répondeurs étaient compris entre 58,5% (MCII absolue gêne fonctionnelle Lequesne) et 83,6% (MCII relative douleur) dans la population PP et entre 55,9% et 81,1% dans la population FAS2.

Les analyses sur les facteurs prédictifs de réponse rapportent des résultats très variables selon les définitions de la réponse thérapeutique retenues et les auteurs ne concluent pas sur ce point.

²³ Avis de la CNEDIMTS du 21 avril 2015 sur SYNVISCO ONE : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2030383/fr/synvisco-one

²⁴ 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

²⁵ Patient Acceptable Symptom State

²⁶ Minimally Clinically Important Improvement

Compte tenu du fait que cette analyse n'était pas prévue au protocole et de la multiplicité des critères de réponse thérapeutique analysés, cette analyse ne permet pas à la Commission de conclure quant à l'identification de facteurs pronostics de réponse. Elle ne peut être considérée qu'à titre exploratoire pour conduire une étude sur la population la plus à même de tirer un bénéfice du traitement.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Depuis la commercialisation d'OSTENIL PLUS en 2009 jusqu'au 30 juin 2017, les données de matériovigilance rapportent 50 événements indésirables sur un total de plus de 1,2 million d'unités vendues (données France et international), soit 0,004%. La majorité des cas étaient des réactions au site d'injection, essentiellement de type douleur.

Au total :

- *en termes de données non spécifiques, depuis l'avis de 2015 émis par la Commission sur un produit de la gamme OSTENIL, la Commission a retenu et analysé des précisions sur la position de l'AAOS, le programme de travail de l'EULAR, trois recommandations et une évaluation technologique,*
- *en termes de données spécifiques à OSTENIL PLUS, la Commission a pris en compte une étude pilote versus l'absence de traitement, une étude comparant les injections de plasma riche et plaquettes à OSTENIL PLUS et à l'ozone, une étude de non-infériorité versus SYNVISCO-ONE et une analyse post-hoc visant à identifier des facteurs prédictifs de réponse au traitement.*

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE 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 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

2015-2016²⁷, 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.

OSTENIL PLUS 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 PLUS dans la stratégie thérapeutique.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT 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 des limites méthodologiques des études spécifiques à OSTENIL PLUS, la Commission estime que les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt d'OSTENIL PLUS dans le traitement de la gonarthrose après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. L'évolution de cette affection se caractérise par les symptômes suivants : douleur, craquements, raideur. L'arthrose peut conduire à une gêne fonctionnelle et à des déformations. Coxarthrose et gonarthrose sont responsables d'une diminution de la qualité de vie et leur retentissement psychologique est important²⁸.

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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

Une enquête épidémiologique pilote²⁹ 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 2006³⁰, 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

²⁷ Livre blanc des Etats Généraux de l'arthrose 2015-2016 : <http://www.aflar.org/livre-blanc-sur-l-arthrose>

²⁸ 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

²⁹ 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

³⁰ 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]

population de patients atteints de gonarthrose de plus de 65 ans représenterait donc environ 2,5 millions de personnes en 2010.

Une enquête³¹ épidémiologique française sur l'arthrose a été réalisée entre 2007 et 2009 par questionnaire téléphonique auprès de 63 232 personnes³². 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 2018. D'après cette estimation, la population de patients atteints de gonarthrose de plus de 40 ans représenterait pour l'année 2017 près de 2,5 millions de personnes.

	Hommes			Femmes			Ensemble
	Nombre total	% gonarthrose	Nombre gonarthrose	Nombre total	% gonarthrose	Nombre gonarthrose	Nombre gonarthrose
40-49 ans	4 345 021	2,1	91 245	4 436 200	1,6	70 979	162 224
50-59 ans	4 310 825	4,7	202 609	4 511 835	5,9	266 198	468 807
60-69 ans	3 811 129	6,8	259 157	4 214 571	10,5	442 530	701 687
+70 ans	3 794 016	10,1	383 196	5 399 399	15,0	809 910	1 193 106
TOTAL	16 260 991		936 207	18 562 005		1 589 617	2 525 824

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 2 et 2,5 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France en 2017.

04.2.3. IMPACT

Le demandeur revendique une place dans l'arsenal thérapeutique conservateur dans la gonarthrose pour OSTENIL PLUS, 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 qu'OSTENIL PLUS 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 PLUS sur la chirurgie prothétique.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ 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 d'OSTENIL PLUS n'étant pas établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

³¹ Guillemin F et al. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1314-22

³² On ne dispose pas de données épidémiologiques plus récentes pour actualiser cette estimation (cf. Livre blanc des Etats Généraux de l'arthrose 2015-2016)

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu d'OSTENIL PLUS 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 après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. »

ANNEXE I Résumé tabulé - Etudes Contrôlées randomisées

Référence	Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(2):485-92
Type de l'étude	Etude monocentrique contrôlée, randomisée, ouverte. Etude de supériorité.
Date et durée de l'étude	Entre février 2014 et septembre 2015.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité du plasma riche en plaquettes (PRP), d'OSTENIL PLUS et de l'ozone dans le traitement de la gonarthrose de sévérité légère à modérée
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 47 à 80 ans et avec un index de masse corporelle < 30, ayant une gonarthrose symptomatique : <ul style="list-style-type: none"> • stade radiologique 2 ou 3 selon classification de Kellgren & Lawrence • confirmée par radiographie. - Patients ayant une douleur datant de plus d'un an, et score supérieur ou égal à 4 évalué sur une EVA (0-10 mm) - Genou stable et sans désaxation. <p><u>Critères de non inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epanchement articulaire à l'IRM - Gonarthrose sévère, âge > 80 ans, traumatisme du genou récent, arthrose sévère de la hanche concomitante, pathologie rhumatismale, maladie systémique ou métabolique, traitement anticoagulant ou immunosuppresseur, procédure invasive sur le genou, injection intra-articulaire de corticoïdes dans le genou dans les 12 mois précédent, antécédent d'infection articulaire
Cadre et lieu de l'étude	Monocentrique, polyclinique d'Istanbul, Turquie
Produits étudiés	<p>PLASMA RICHE EN PLAQUETTES (PRP) : 2 injections intra-articulaires à 1 mois d'intervalle</p> <p>OSTENIL PLUS : 1 injection intra-articulaire</p> <p>OZONE : 4 injections intra-articulaires à 1 semaine d'intervalle</p> <p>Traitement analgésique concomitant autorisé : paracétamol (trois fois par jour) et application de glace au point d'injection – AINS et corticoïdes interdits</p>
Critère de jugement principal	Evaluation de la variation de la douleur, mesurée avec une échelle EVA 0-10 mm (0=pas de douleur ; 100=douleur extrême) à 12 mois.
Critères de jugement secondaires	Evaluation de la variation de la douleur, mesurée avec une échelle EVA 0-10 mm à 1, 3, 6 mois. Evaluation de la variation des sous-scores douleur, raideur et fonction physique de l'index de WOMAC (échelle de Lickert à 5 niveaux) à 1, 3, 6 et 12 mois
Taille de l'échantillon	<p>Hypothèses retenues pour le calcul du nombre de sujets nécessaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance de 80%, - Intervalle de confiance bilatéral à 95% - risque alpha 5%, - Différence attendue à 12 mois : 0,30 mm, - Sorties d'étude estimées à 20% à 12 mois. <p>Nombre de sujets nécessaires : n=40 patients par bras.</p>
Méthode de randomisation	Allocation informatisée (monocentrique)
Méthode d'analyse des résultats	<p>en supériorité - Analyse principale en per protocole – pas d'analyse en ITT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables quantitatives : test de Wilcoxon et Kruskal-Wallis - Variables ordinales : test de Mann-Whitney (± correction Bonferroni) - Variables qualitatives : test du χ^2.

RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	120 patients randomisés				
		PRP	OSTENIL PLUS	OZONE	
	patients randomisés	41	40	39	
	patients analysés (PP)	33	34	35	
	Sortis d'étude	8	6	4	
- Patients randomisés mais non traités	2	1	0		
- Perdus de vue	6	5	4		
Durée du suivi	12 mois				
Caractéristiques des patients comparabilité des groupes	Caractéristiques	PRP n = 33	OSTENIL PLUS n = 34	OZONE n = 35	p
	Age moyen ± déviation standard (années)	60,4 ± 5,1	60,3 ± 9,1	59,4 ± 5,7	ns
	Sexe (n,%) - homme - femme	1 (97%) 32 (3%)	1 (3%) 33 (97%)	4 (11,4%) 31 (88,6%)	ns
	Indice de Masse Corporelle	27,6 ± 4,6	28,4 ± 3,6	27,6 ± 4,4	ns
	Stade radiologique de Kellgren et Lawrence :				ns
	- Stade II (n,%)	22 (66,7%)	24 (61,8%)	23 (65,8%)	
	- Stade III (n,%)	11 (33,3%)	10 (38,2%)	12 (34,2%)	
	Score initial moyen de douleur (EVA) mm	7,4 ± 1,0	8,3 ± 0,4	7,2 ± 1,1	< 0,001
Score initial WOMAC					
- douleur	15,4 ± 2,0	16,6 ± 1,1	16,0 ± 2,7	ns	
- raideur	6,1 ± 0,9	6,0 ± 0,8	6,4 ± 1,0	ns	
- fonction	54,5 ± 6,7	54,3 ± 1,8	53,5 ± 8,7	ns	
- total	71,1 ± 9,4	77,0 ± 2,5	76,0 ± 11,9	ns	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Variation de la douleur, EVA à 12 mois (Analyse en PP)				
		PRP n = 33	OSTENIL PLUS n = 34	OZONE n=35	p *
	Score moyen (écart-type) EVA à J0	7,4 ± 1,0 mm	8,3 ± 0,4 mm	7,2 ± 1,1 mm	<0,001
	Score moyen (écart-type) EVA à M12	5,1 ± 1,3 mm	6,8 ± 0,1 mm	7,6 ± 1,1 mm	
* test de Kruskal-Wallis					

A 1 mois de suivi, une amélioration des scores EVA et WOMAC est observée dans les 3 groupes par rapport à l'inclusion

Variation de la douleur, EVA à 1, 3 et 6 mois (Analyse en PP) :

	PRP n = 33	OSTENIL PLUS n = 34	OZONE n=35	p
Score moyen (écart-type) EVA à M1	2,5 ± 0,7 mm	2,6 ± 1,2 mm	3,5 ± 1,5 mm	<0,001
Score moyen (écart-type) EVA à M3	2,9 ± 0,7 mm	3,1 ± 0,9 mm	5,7 ± 1,2 mm	<0,001
Score moyen (écart-type) EVA à M6	4,0 ± 1,3 mm	4,3 ± 1,3 mm	7,3 ± 1,03 mm	<0,001

Variation des sous-scores douleur, raideur, fonction de l'index de WOMAC à 1, 3, 6 et 12 mois :

	PRP n = 33	OSTENIL PLUS n = 34	OZONE n=35	p
WOMAC Douleur				
Score moyen (écart-type) à M1	6,8 ± 1,8 mm	6,1 ± 2,4 mm	6,6 ± 3,5 mm	ns
Score moyen (écart-type) à M3	7,24 ± 2,37 mm	7,00 ± 1,74 mm	11,1 ± 3,4 mm	<0,001
Score moyen (écart-type) à M6	9,4 ± 1,7 mm	9,7 ± 1,6 mm	16,0 ± 2,9 mm	<0,001
Score moyen (écart-type) à M12	11,4 ± 2,4 mm	14,2 ± 1,1 mm	16,2 ± 2,8 mm	<0,001
WOMAC Raideur				
Score moyen (écart-type) à M1	2,8 ± 0,8 mm	2,7 ± 1,1 mm	2,7 ± 1,6 mm	ns
Score moyen (écart-type) à M3	3,0 ± 1,1 mm	3,2 ± 1,0 mm	4,2 ± 1,3 mm	ns
Score moyen (écart-type) à M6	3,6 ± 0,7 mm	3,8 ± 1,1 mm	6,4 ± 1,0 mm	<0,001
Score moyen (écart-type) à M12	4,7 ± 1,2 mm	5,4 ± 0,7 mm	6,5 ± 0,1 mm	<0,001
WOMAC Fonction				
Score moyen (écart-type) à M1	19,7 ± 7,1 mm	24,3 ± 9,5 mm	21,7 ± 8,6 mm	ns
Score moyen (écart-type) à M3	22,0 ± 5,4 mm	25,1 ± 8,9 mm	38,7 ± 12,2mm	<0,001
Score moyen (écart-type) à M6	29,6 ± 5,7 mm	30,1 ± 5,7 mm	54,1 ± 7,3 mm	<0,001
Score moyen (écart-type) à M12	38,6 ± 7,7 mm	49,6 ± 3,3 mm	54,2 ± 7,9 mm	<0,001
WOMAC Total				
Score moyen (écart-type) à M1	26,4 ± 9,5 mm	33,2 ± 12,2 mm	31,1 ± 12,9mm	ns
Score moyen (écart-type) à M3	32,2 ± 7,8 mm	35,3 ± 10,5 mm	53,1 ± 15,9mm	<0,001
Score moyen (écart-type) à M6	42,8 ± 7,1 mm	44,5 ± 6,6 mm	76,6 ± 10,7mm	<0,001
Score moyen (écart-type) à M12	54,9 ± 10,8 mm	69,3 ± 4,3 mm	77,0 ± 10,1mm	<0,001

Résultats inhérents
aux critères de
jugement
secondaires

Référence	Collaud Basset S, Dreiser LR, Avouac B, Bardin T. Essai clinique d'évaluation de l'efficacité d'OSTENIL PLUS versus SYNVISCO-ONE dans le traitement de la gonarthrose fémoro-tibiale. Etude en double aveugle randomisée contrôlée de deux groupes parallèles de patients suivis pendant six mois. Geneva, Switzerland: TRB Chemedica SAS; 2017 Jun 30. Report No.: OSTP-EUR-10-01, étude non publiée Enregistrée sur ClinicalTrials.gov le 29 juin 2017
Type de l'étude	Multicentrique, randomisée en deux groupes parallèles, double aveugle (l'évaluateur et le patient n'avaient pas connaissance du traitement administré).
Date et durée de l'étude	Juin 2011 à novembre 2012
Objectifs de l'étude	Démontrer la non-infériorité en terme d'efficacité d'OSTENIL PLUS par rapport à SYNVISCO-ONE dans la gonarthrose fémoro-tibiale symptomatique.
METHODE	
Critères d'inclusion	<p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - homme ou femme âgé de 40 à 85 ans - présentant une gonarthrose fémoro-tibiale primitive répondant aux critères de l'ACR (douleur mécanique du genou, + au moins un des 3 critères suivants : âge>50 ans, raideur matinale<30 minutes, craquements du genou aux mouvements actifs + ostéophytes à la radiographie des 2 genoux de face) - 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 moyen 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 15 jours dans le mois précédent l'inclusion - patient nécessitant un traitement par injection d'acide hyaluronique après échec ou intolérance des antalgiques de 1^{ère} intention et des AINS <p><u>Critères de non inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 I, Ia ou IV, - gonarthrose fémoro-patellaire exclusive, ou dont la symptomatologie est principalement d'origine fémoro-patellaire (syndrome rotulien), - patient atteint de coxarthrose homolatérale symptomatique, - déformation en varus ou valgus du genou à tester (axe de déformation \geq 15° sur les radiographies), - hydarthrose très importante (à ponctionner) au moment de l'inclusion, - patient atteint d'un rhumatisme inflammatoire, - antécédent de traumatisme sur le genou gonarthrosique dans les six mois précédant l'inclusion, - plaie ou affection cutanée du genou sélectionné, - sténose veineuse ou lymphatique du membre inférieur, - radiculalgie crurale ou sciatique du membre inférieur, - tendinopathie (périarthrite de hanche), - antécédent de traitement par acide hyaluronique intra-articulaire durant les 6 derniers mois ou par antiarthrosiques d'action lente (AASAL) et/ou complément alimentaire à visée anti-arthrosique instauré depuis moins de 3 mois ou dont la dose a été modifiée dans les 3 derniers mois, injection de corticostéroïdes intra-articulaires dans les 2 derniers mois, traitement en cours par héparine et warfarine (antiagrégant plaquettaire tel que aspirine \leq 325 mg/j, ticlopidine ou clopidogrel possibles). - chirurgie de l'autre genou ou de la hanche ou tout autre chirurgie programmée pendant la durée de l'essai, antécédent de toute intervention chirurgicale, arthroscopie, ostéotomie etc. dans l'année précédant l'inclusion, - patient obèse (imc\geq30) ; patient avec une hypersensibilité à l'acide hyaluronique ou au mannitol
Cadre et lieu de l'étude	Multicentrique, France : 83 cabinets médicaux français sur les 129 centres prévus L'injecteur et l'évaluateur sont distincts.
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - OSTENIL PLUS : 1 injection intra-articulaire, - SYNVISCO-ONE : 1 injection intra-articulaire, <p>Après une période de 2 à 5 jours de sevrage d'AINS (alors que 4 jours étaient préconisés dans le protocole) <u>Traitements concomitants autorisés</u> : Paracétamol jusqu'à 4 g/j, le traitement devant être interrompu au moins 12h avant chaque visite (de préférence 24h) ; pour une autre affection : AINS en brève administration (3 à 5 jours / mois) devant être arrêtés au moins 5 demi-vies avant chaque visite ; AINS topiques (sevrage 2 jours) ; corticoïdes PO (sevrage 2 jours).</p>
Critère de jugement principal	Variation moyenne du sous-score de douleur de l'index WOMAC (WOMAC A, composé de 5 items) de J0 à J180, selon une échelle visuelle analogique cotée de 0 à 100 mm
Critère(s) de jugement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ variation moyenne des WOMAC douleur (A), raideur (B) et fonction physique (C) à J30, J90 et J180 ▪ variation moyenne de l'indice fonctionnel de Lequesne à J30, J90 et J180

secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cotation du statut global du patient en relation avec sa gonarthrose (EVA) à J30, J90 et J180, ▪ évaluation de l'efficacité globale du traitement par le patient et l'investigateur sur échelle à 5 points (1=très bonne ; 5=très mauvaise) à J30, J90 et J180, ▪ pourcentage de patients répondeurs selon les critères de l'OMERACT OARS1 (à partir des sous-scores WOMAC A et C et de l'efficacité globale du traitement jugée par le patient) à J180 ▪ pourcentage de patients n'ayant pas eu besoin de recourir à une thérapie locale, ▪ consommation d'antalgiques et d'AINS (consommation de paracétamol à J30, J90 et J180) ▪ Evaluation de la tolérance globale par le patient et l'investigateur (échelle à 5 points) à J30, J90 et J180 ▪ Evaluation de la tolérance locale par le patient et par l'investigateur (échelle à 5 points) à J30 ▪ Recueil des évènements indésirables 																												
Taille de l'échantillon	<p><u>Paramètres utilisés 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 : $\Delta = 8$ mm Limite de non-infériorité : - 8 mm → Effectif théorique de 111 sujets au moins par groupe (222 patients) Effectif retenu avec un taux de perte de 15% : 260 patients au total</p>																												
Méthode de randomisation	Randomisation informatisée par bloc de 4 traitements 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). 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 Chi ² pour les variables qualitatives. Test de Student et analyse de variance 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	<p>Populations d'analyse définies dans le protocole : <u>Population en intention de traiter (ITT) :</u> - Évaluation de la comparabilité initiale entre les groupes et 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 (WOMAC A) sous traitement sans déviation grave (ITT modifié) <u>Population Per Protocole (PP) : analyse principale</u> Patients pour lesquels l'évaluation du WOMAC A à J180 est disponible, sauf ceux pour lesquels le Conseil scientifique de l'étude a établi qu'il existait une violation majeure au protocole.</p> <p>Populations d'analyse définies dans le plan d'analyse statistique après revue des données en aveugle par coordinateur et comité scientifique : <u>Population tolérance</u> : tout patient recruté avec au moins une visite, même si non inclus, randomisé => analyse des EI <u>Full analysis Set 1</u> : tout patient inclus, même si non injecté (ITT stricte) => données démographiques <u>Full analysis Set 2</u> : tout patient injecté ayant au moins une évaluation du WOMAC A post-injection => analyses secondaires d'efficacité <u>Population Per Protocole (PP)</u> : tout patient ayant au moins une évaluation du WOMAC A sans écart majeur => analyse principale d'efficacité</p> <table border="1" data-bbox="432 1574 1441 1924"> <thead> <tr> <th>POPULATION</th> <th>OSTENIL PLUS</th> <th>SYNISC-ONE</th> <th>TOTAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tolérance (Randomisée)</td> <td>144</td> <td>148</td> <td>292</td> </tr> <tr> <td>FAS 1 (ITT stricte)</td> <td>143</td> <td>147</td> <td>290</td> </tr> <tr> <td>FAS 2</td> <td>139</td> <td>141</td> <td>280</td> </tr> <tr> <td>PP</td> <td>113</td> <td>112</td> <td>225</td> </tr> <tr> <td>Sorties d'essai*</td> <td>10</td> <td>16</td> <td>26 (8,9%)</td> </tr> <tr> <td>Écarts majeurs au protocole** (en nombre de patients)</td> <td>31</td> <td>36</td> <td>67 (22,9%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Sorties d'essai : patients non injectés ou arrêts prématurés (n=26/292) **Écarts majeurs au protocole : déviations sévères (critère d'inclusion non respecté), déviations majeures+ (critère principal absent, non-compliance au traitement), déviations majeures (critère d'inclusion non respecté, traitement interdit, visite de suivi hors délai, visite de suivi non effectuée, washout non respecté) (67/292)</p>	POPULATION	OSTENIL PLUS	SYNISC-ONE	TOTAL	Tolérance (Randomisée)	144	148	292	FAS 1 (ITT stricte)	143	147	290	FAS 2	139	141	280	PP	113	112	225	Sorties d'essai*	10	16	26 (8,9%)	Écarts majeurs au protocole** (en nombre de patients)	31	36	67 (22,9%)
POPULATION	OSTENIL PLUS	SYNISC-ONE	TOTAL																										
Tolérance (Randomisée)	144	148	292																										
FAS 1 (ITT stricte)	143	147	290																										
FAS 2	139	141	280																										
PP	113	112	225																										
Sorties d'essai*	10	16	26 (8,9%)																										
Écarts majeurs au protocole** (en nombre de patients)	31	36	67 (22,9%)																										

Durée du suivi	OSTENIL PLUS : 176 +/- 46 jours SYNVISC-ONE : 171 +/- 51 jours																															
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	sur la population en FAS 1																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques</th> <th>OSTENIL PLUS (n=143)</th> <th>SYNVISC-ONE (n=147)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age moyen (ans)</td> <td>67,1 +/- 9,7</td> <td>66,6 +/- 10,7</td> </tr> <tr> <td>sexe masculin</td> <td>27,3%</td> <td>39,5%</td> </tr> <tr> <td>IMC (kg/m²)</td> <td>26,4 +/- 3,00</td> <td>26,3 +/- 2,9</td> </tr> <tr> <td>Etat global du patient en relation avec sa gonarthrose (EVA, mm)</td> <td>59,6 +/- 16,2</td> <td>59,9 +/- 17,9</td> </tr> <tr> <td>Stades radiologiques de Kellgren et Lawrence modifié : genou cible</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Ib</td> <td>14,7%</td> <td>17,0%</td> </tr> <tr> <td> II</td> <td>53,8%</td> <td>59,2%</td> </tr> <tr> <td> III</td> <td>31,5%</td> <td>23,8%</td> </tr> <tr> <td>WOMAC A moyen J0 (mm)</td> <td>58,4 +/- 11,5</td> <td>58,3 +/- 12,0</td> </tr> </tbody> </table>	Caractéristiques	OSTENIL PLUS (n=143)	SYNVISC-ONE (n=147)	Age moyen (ans)	67,1 +/- 9,7	66,6 +/- 10,7	sexe masculin	27,3%	39,5%	IMC (kg/m ²)	26,4 +/- 3,00	26,3 +/- 2,9	Etat global du patient en relation avec sa gonarthrose (EVA, mm)	59,6 +/- 16,2	59,9 +/- 17,9	Stades radiologiques de Kellgren et Lawrence modifié : genou cible			Ib	14,7%	17,0%	II	53,8%	59,2%	III	31,5%	23,8%	WOMAC A moyen J0 (mm)	58,4 +/- 11,5	58,3 +/- 12,0	
Caractéristiques	OSTENIL PLUS (n=143)	SYNVISC-ONE (n=147)																														
Age moyen (ans)	67,1 +/- 9,7	66,6 +/- 10,7																														
sexe masculin	27,3%	39,5%																														
IMC (kg/m ²)	26,4 +/- 3,00	26,3 +/- 2,9																														
Etat global du patient en relation avec sa gonarthrose (EVA, mm)	59,6 +/- 16,2	59,9 +/- 17,9																														
Stades radiologiques de Kellgren et Lawrence modifié : genou cible																																
Ib	14,7%	17,0%																														
II	53,8%	59,2%																														
III	31,5%	23,8%																														
WOMAC A moyen J0 (mm)	58,4 +/- 11,5	58,3 +/- 12,0																														
Pas de différence entre les groupes sur les critères considérés sauf sur le sexe (p<0,05) (proportion plus importante d'hommes dans le groupe SYNVISC-ONE)																																
Résultats inhérents au de critère jugement principal	<u>Variation du WOMAC A à J180 entre les 2 groupes (population PP) :</u>																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Population PP</th> <th>OSTENIL PLUS n=113</th> <th>SYNVISC-ONE n=112</th> <th>DIFFERENCE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Variation moyenne à 6 mois (mm)</td> <td>-34,3 ± 19,0</td> <td>-36,2 ± 22,0</td> <td>-1,9 ± 2,7</td> </tr> <tr> <td>IC 95%</td> <td>[-37,8 ; -30,7]</td> <td>[-40,3 ; -32,0]</td> <td>[-7,3 ; 3,5]</td> </tr> </tbody> </table>	Population PP	OSTENIL PLUS n=113	SYNVISC-ONE n=112	DIFFERENCE	Variation moyenne à 6 mois (mm)	-34,3 ± 19,0	-36,2 ± 22,0	-1,9 ± 2,7	IC 95%	[-37,8 ; -30,7]	[-40,3 ; -32,0]	[-7,3 ; 3,5]																			
Population PP	OSTENIL PLUS n=113	SYNVISC-ONE n=112	DIFFERENCE																													
Variation moyenne à 6 mois (mm)	-34,3 ± 19,0	-36,2 ± 22,0	-1,9 ± 2,7																													
IC 95%	[-37,8 ; -30,7]	[-40,3 ; -32,0]	[-7,3 ; 3,5]																													
→ A 6 mois, la borne inférieure de l'intervalle de confiance concernant la différence du score moyen du WOMAC A entre OSTENIL PLUS et SYNVISC ONE est de -7,3, ce qui est supérieur à la borne de non-infériorité fixée par le protocole à -8 mm. la non infériorité est démontrée.																																
<u>Variation du WOMAC A à J180 entre les 2 groupes (population FAS 2, sans les 16 patients pour lesquels le WOMAC A à J180 est manquant) :</u>																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Population FAS2</th> <th>OSTENIL PLUS n=133</th> <th>SYNVISC-ONE n=131</th> <th>DIFFERENCE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Variation moyenne à 6 mois (mm)</td> <td>-33,2 ± 20,1</td> <td>-36,1 ± 21,5</td> <td>-2,9 ± 2,6</td> </tr> <tr> <td>IC 95%</td> <td>[-36,7 ; -29,8]</td> <td>[-39,8 ; -32,4]</td> <td>[-7,9 ; 2,2]</td> </tr> </tbody> </table>	Population FAS2	OSTENIL PLUS n=133	SYNVISC-ONE n=131	DIFFERENCE	Variation moyenne à 6 mois (mm)	-33,2 ± 20,1	-36,1 ± 21,5	-2,9 ± 2,6	IC 95%	[-36,7 ; -29,8]	[-39,8 ; -32,4]	[-7,9 ; 2,2]																				
Population FAS2	OSTENIL PLUS n=133	SYNVISC-ONE n=131	DIFFERENCE																													
Variation moyenne à 6 mois (mm)	-33,2 ± 20,1	-36,1 ± 21,5	-2,9 ± 2,6																													
IC 95%	[-36,7 ; -29,8]	[-39,8 ; -32,4]	[-7,9 ; 2,2]																													
→ Les résultats obtenus sur l'analyse en FAS 2 sont également au-dessus (à la limite) de la borne de non infériorité fixée (borne inférieure de l'intervalle de confiance à -7,9 pour une borne de non-infériorité fixée à -8) L'analyse par imputation multiple des 16 données manquantes à J180 (dans la population FAS 2) rapporte des résultats concordants (-2,3 [-7,3 ; 2,7]).																																
Absence d'analyse en ITT (12 patients ayant été exclus de la population FAS 2, pas d'analyse par remplacement des données manquantes)																																

<p>Résultats d'efficacité inhérents aux critères secondaires.</p>	<p>Pas de différence significative entre les 2 groupes pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ score moyen du WOMAC douleur (A) à J0, à J30, J90 et J180 dans la population PP et FAS2 (évolution du score entre les visites testée dans la population FAS2) ▪ score moyen des WOMAC raideur (B) et fonction physique (C) à J0, à J30, J90 et J180 dans la population PP et FAS2 (évolution du score entre les visites non testée) ▪ valeur moyenne de l'indice algo-fonctionnel de Lequesne à J30, J90 et J180 dans la population PP et FAS2 ▪ cotation du statut global du patient en relation avec sa gonarthrose (EVA) à J30, J90 et J180 ▪ évaluation de l'efficacité globale du traitement par le patient et l'investigateur sur échelle à 5 points à J30, J90 et J180 à l'exception de l'évaluation par le patient à J180 (dans la population PP, non confirmé en FAS2) ▪ pourcentage de patients répondeurs selon les critères de l'OMERACT OARSI à J180 ▪ consommation de paracétamol à J30, J90 et J180 en termes de fréquence de consommation et de dose totale consommée <p><u>fréquence de consommation de paracétamol au cours du suivi (PP) :</u></p> <table border="1" data-bbox="408 651 1465 824"> <thead> <tr> <th>Période</th> <th>OSTENIL PLUS n=113</th> <th>SYNVISC-ONE n=112</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>J0 à J2</td> <td>13,3%</td> <td>12,5%</td> </tr> <tr> <td>J2 à J30</td> <td>61,1%</td> <td>53,6%</td> </tr> <tr> <td>J30 à J90</td> <td>58,9%</td> <td>47,7%</td> </tr> <tr> <td>J90 à J180</td> <td>54,0%</td> <td>48,2%</td> </tr> </tbody> </table>	Période	OSTENIL PLUS n=113	SYNVISC-ONE n=112	J0 à J2	13,3%	12,5%	J2 à J30	61,1%	53,6%	J30 à J90	58,9%	47,7%	J90 à J180	54,0%	48,2%
Période	OSTENIL PLUS n=113	SYNVISC-ONE n=112														
J0 à J2	13,3%	12,5%														
J2 à J30	61,1%	53,6%														
J30 à J90	58,9%	47,7%														
J90 à J180	54,0%	48,2%														
<p>Tolérance</p>	<p>Soixante-neuf patients (69/292), soit 23,6%, ont rapporté 93 événements indésirables OSTENIL PLUS : 31 patients ont eu 43 EI /142 patients (21,8%) SYNVISC-ONE : 38 patients ont eu 50 EI /146 (26%) 4 événements indésirables graves dont le lien de causalité a été exclu ou considéré comme improbable mais parmi eux, un patient a subi une arthroplastie du genou (groupe SYNVISC ONE)</p> <table border="1" data-bbox="408 1043 1465 1240"> <thead> <tr> <th>En nombre de patients</th> <th>OSTENIL PLUS n=142</th> <th>SYNVISC-ONE n=146</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections musculo-squelettiques dont</td> <td>21</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td><i>arthralgie sur genou étudié</i></td> <td>11</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td><i>poussée d'arthrose</i></td> <td>1</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td><i>dorsalgie</i></td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pas de différence significative entre les 2 groupes pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluation de la tolérance globale par le patient et l'investigateur (échelle à 5 points) à J30, J90 et J180 ▪ Evaluation de la tolérance locale par le patient et par l'investigateur (échelle à 5 points) à J30 	En nombre de patients	OSTENIL PLUS n=142	SYNVISC-ONE n=146	Affections musculo-squelettiques dont	21	28	<i>arthralgie sur genou étudié</i>	11	9	<i>poussée d'arthrose</i>	1	5	<i>dorsalgie</i>	4	6
En nombre de patients	OSTENIL PLUS n=142	SYNVISC-ONE n=146														
Affections musculo-squelettiques dont	21	28														
<i>arthralgie sur genou étudié</i>	11	9														
<i>poussée d'arthrose</i>	1	5														
<i>dorsalgie</i>	4	6														