

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****19 novembre 2014**

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 28 mai 2014
a fait l'objet d'une audition le 15 octobre 2014,
l'avis définitif a été adopté le 19 novembre 2014.*

**HYALGAN 20 mg/2 ml, solution injectable pour voie intra-articulaire
en seringue pré-remplie****B/1 (CIP : 34009 335 657 1 8)**

Laboratoire EXPANSCIENCE

DCI	Hyaluronate de sodium
Code ATC (2014)	M09AX01 (anti-arthrosique)
Motifs de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale Renouvellement d'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication remboursable	« Traitement des patients atteints de gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ».

SMR	Faible dans le traitement des poussées douloureuses de gonarthrose, après échec ou intolérance des antalgiques et des AINS
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	HYALGAN a une place limitée dans la stratégie de prise en charge des poussées de gonarthrose des patients chez lesquels les traitements antalgiques usuels et les AINS se sont révélés inefficaces ou en cas d'intolérance à ces traitements (cf. paragraphe 08.2).
Recommandations	Avis favorable au maintien de son inscription sur la liste des spécialités remboursables et agréées aux collectivités.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	08/10/1992 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I La prise en charge ou le remboursement par l'assurance maladie s'effectue sous condition que la prescription et la réalisation de ces injections soient effectuées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation, et dans la limite de trois injections par an et par genou.

Classification ATC	M M09AX M09AX01	Muscle et squelette Autres médicaments des désordres musculo- squelettiques Acide hyaluronique
--------------------	-----------------------	--

02 CONTEXTE ET HISTORIQUE DE L'EVALUATION

Examen de la spécialité HYALGAN réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 12/01/2010 (tacite reconduction).

La spécialité HYALGAN est la seule solution injectable par voie intra-articulaire d'acide hyaluronique ayant le statut de médicament indiquée dans la gonarthrose avec épanchement.

Dix (10) autres solutions visco-élastiques d'acide hyaluronique de poids moléculaire variable ont le statut de dispositifs médicaux (DM) et sont inscrits sur la liste des produits et prestations (LPPR).

L'indication remboursable¹ de HYALGAN est similaire à celle des dispositifs médicaux à base d'acide hyaluronique : « traitement des patients atteints de gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS ».

En effet, en 2004, la Commission a émis un avis favorable à l'inscription de HYALGAN sur la liste des spécialités remboursables par la sécurité sociale et les collectivités « sous réserve que :

- le nombre d'injections remboursables soit limité à 3 par an et par genou,
- les injections soient prescrites et réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation.»

Le service médical rendu de HYALGAN a été jugé important.

Concernant sa place dans la stratégie thérapeutique, la Commission l'a considéré comme un traitement de deuxième intention : « les acides hyaluroniques sont plus particulièrement utilisés dans les gonarthroses douloureuses, en cas d'échec ou de contre-indication aux traitements donnés par voie orale. HYALGAN est un traitement de deuxième intention dont le bon usage réclame l'intervention d'un médecin compétent et expérimenté dans la prise en charge de l'arthrose et la réalisation d'injections intra-articulaires. Il n'y a aucune démonstration de l'utilité de réaliser plusieurs cures de HYALGAN par an. Ces traitements locaux sont particulièrement utiles pour éviter la consommation continue d'AINS, notamment chez les sujets à risque digestif ».

¹ JO du 12 janvier 2005

Concernant l'ASMR, l'avis indiquait : « L'efficacité de HYALGAN est de l'ordre de celle des dispositifs médicaux contenant de l'acide hyaluronique et indiqués dans la gonarthrose. Par ailleurs, sa sécurité d'emploi, ayant fait l'objet des études exigées pour le développement d'un médicament, semble mieux établie. »

Les données d'efficacité prises en compte étaient les suivantes² :

- Étude Carrabba 1995 ayant comparé, en double aveugle, HYALGAN au placebo et à l'arthrocenthèse chez 100 patients atteints de gonarthrose avec épanchement (20 patients par groupe) pour le soulagement de la douleur à J35 et J60 (critère principal). La supériorité de HYALGAN (3 injections et 5 injections) par rapport au placebo a été démontrée (différence entre J0 et J60 de -4,6 dans le groupe placebo, -1,3 dans le groupe arthrocenthèse, -8,3 dans le groupe HYALGAN 1 injection, -16,3 dans le groupe HYALGAN 3 injections (soit une différence de 11,7 points versus placebo) et -21,2 dans le groupe HYALGAN 5 injections.
- Etude Altman 1998, aucune différence n'a été mise en évidence entre le naproxène 1 g par jour et 5 injections de HYALGAN en termes de douleur à la marche évaluée à S26 pour les patients ayant terminé l'étude (333/495), l'analyse n'a pas été réalisée en ITT.
- Etude Jones 1995, l'efficacité de HYALGAN 5 injections a été comparée à celle de l'hexacétonide de triamcinolone 20 mg chez 63 patients. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes sur la douleur évaluée à S4 et à S29 (analyse ITT).
- Etude Sala 1995 chez 36 patients qui a montré la supériorité de HYALGAN versus placebo pour le soulagement de la douleur sur l'EVA à partir de J90.

Il convient de préciser que sur la base des standards actuels de l'évaluation de la Commission le niveau de preuve des résultats de ces études ayant conduit la Commission à attribuer le SMR important à HYALGAN apparaît très faible.

En 2010, dans le cadre du renouvellement quinquennal réglementaire de son inscription sur la liste des spécialités remboursables, la Commission de la transparence, en l'état des connaissances sur l'intérêt de cette spécialité dans la prise en charge de la gonarthrose, s'était interrogée sur le maintien ou non d'un service médical rendu important au regard et en cohérence avec les appréciations portées sur des médicaments de performances comparables, c'est-à-dire moyennes, dans des maladies de gravité « moyenne ». L'attribution d'un service médical rendu non important, paraissait dès lors scientifiquement logique et étayée, mais aurait entraîné automatiquement une iniquité de traitement entre les différentes technologies de santé à base d'acide hyaluronique en recommandant un taux de remboursement inférieur à celui des dispositifs médicaux. Or, l'efficacité de HYALGAN n'étant pas inférieure aux meilleurs dispositifs médicaux disponibles remboursés à 65% du fait d'un service attendu « suffisant » attribué par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS), il risquait d'en résulter une inégalité de traitement de ces différents moyens thérapeutiques pourtant équivalents, et une rupture de concurrence. Une note avait été adressée à la Direction de la Sécurité Sociale pour l'en alerter.

Compte tenu de ce contexte, la Commission par souci d'équité de traitement avec les dispositifs médicaux à base d'acide hyaluronique avait maintenu à HYALGAN un SMR important.

Les données cliniques prises en compte dans cet avis étaient les suivantes³ :

- La méta-analyse Bellamy de 2006 qui a comparé les acides hyaluroniques (HYALGAN et DM) au placebo, aux corticoïdes injectables et aux AINS. La supériorité de HYALGAN (3-5 injections) au placebo a été confirmée avec une différence de 6,2 points sur l'EVA à 100 mm (non cliniquement significative) et de 1,5 points sur l'indice de Lequesne. Du fait de la faible qualité méthodologique des études aucune conclusion n'a pu être tirée de la comparaison de HYALGAN aux corticoïdes injectables. Une seule étude comparant HYALGAN à un AINS (étude Altman et al prise en compte en 2004) a été retenue. Les résultats de cette méta-analyse sont à interpréter avec prudence en raison de réserves

² Avis de la Commission de la transparence du 22 décembre 2004

³ Avis de la Commission de la transparence du 28 avril 2010

méthodologiques (niveau de preuve faible des études incluses, absence de test d'hétérogénéité).

- La méta-analyse Reinchenbach qui n'a pas montré de différence entre HYALGAN et un DM SYNVISC sur la douleur .
- Les résultats d'une étude clinique versus placebo (Tsai et al 2003) réalisée dans une population tawainaise entre 2001 et 2002 chez 198 patients dans le cadre de l'obtention de l'AMM à Taiwan en 2003 avaient été fournis. La supériorité de HYALGAN au placebo a été démontrée sur le critère principal qui était la douleur à la marche sur 15 m (EVA 0-100 mm). Une différence de 8,07 mm (IC95% [2,98 ; 13,16] ; p=0,002) a été mise en évidence par rapport au placebo.

En novembre 2013, la CNEDiMITS a rendu un avis défavorable au maintien du remboursement (SMR insuffisant) des dispositifs médicaux à base d'acide hyaluronique indiqués dans l'arthrose du genou.

Suite à cet avis et en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, le bureau de la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu de HYALGAN en application de l'article R.163-21.

Depuis la précédente évaluation de la Commission de la transparence, de nouvelles données, dont des méta-analyses susceptibles de modifier l'appréciation de la Commission, ont été publiées. C'est dans ce contexte que, la Commission de la transparence s'est auto-saisie pour réévaluer le SMR de HYALGAN.

En raison d'un défaut de procédure, la CNEDiMITS poursuit son évaluation des dispositifs médicaux à base d'acide hyaluronique.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement symptomatique de la gonarthrose douloureuse avec épanchement. »

La seule indication donnant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie est limitée au :

« Traitement des patients atteints de gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) »

04 POSOLOGIE

« Voie intra-articulaire. Réservé à l'adulte.

Les injections doivent être faites d'une façon rigoureusement aseptique. Il est important d'aspirer avant d'injecter, afin de s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau.

La posologie est d'une infiltration intra-articulaire de 20 mg/2 ml par semaine, pendant 5 semaines maximum. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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 médicaments tels le sulfate de chondroïtine, les insaponifiables d'huile d'avocat et de soja, la diacérhéine et la glucosamine ont des effets minimes uniquement sur la douleur et sur l'incapacité fonctionnelle. Ils n'ont pas démontré qu'ils permettaient de réduire la consommation d'AINS qui sont à l'origine d'effets indésirables très notables et souvent graves, en particulier chez les sujets âgés. Par conséquent, ils n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique. La Commission de la transparence a émis un avis favorable à leur radiation de la liste des spécialités remboursables.

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

Il n'y a donc pas à ce jour de traitement de fond permettant de modifier l'évolution de l'arthrose.

En conclusion, il existe un besoin médical dans la prise en charge de l'arthrose.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autre médicament à base d'acide hyaluronique inscrit sur la liste des spécialités remboursables.

Si on tient compte de son indication AMM, les autres médicaments comparables à HYALGAN sont les autres traitements symptomatiques de la gonarthrose inscrits sur la liste des spécialités remboursables : antalgiques, AINS, corticoïdes en injection intra-articulaire.

Si on tient compte de son indication remboursable (deuxième intention après échec des AINS et des antalgiques), les corticoïdes injectables étant réservés selon les recommandations aux poussées congestives d'arthrose (caractérisées par des douleurs plus inflammatoires, par la présence d'un épanchement articulaire et par un risque de chondrolyse rapide), il n'y a pas d'alternative médicamenteuse à HYALGAN.

06.2 Autres technologies de santé

Les comparateurs les plus pertinents sont les autres solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injection intra articulaire, qui ont le statut de dispositifs médicaux (DM). Ces produits sont indiqués dans le « traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS ». Cette indication correspond à l'indication remboursable de HYALGAN (mais pas à son indication AMM qui est plus large) dont le poids moléculaire est compris entre 0,5 et 0,7 million de Daltons.

Produit	Description/composition/ poids moléculaire	Laboratoire exploitant
ADANT	solution viscoélastique d'acide hyaluronique 10 mg/ml en seringue pré-remplie de 2,5 ml poids moléculaire de 0,6 à 1,2 million de Daltons	DAIICHI SANKYO FRANCE S.A.S.
ARTHRUM	solution d'acide hyaluronique à 20 mg/ml pour injection intra-articulaire poids moléculaire de 2,3 à 3,3 millions de Daltons	LCA S.A.
DUROLANE	viscosupplément mono-injection d'acide hyaluronique d'origine non animale (NASHA) à 20 mg/ml 90- acide hyaluronique réticulé	BIOVENTUS
EUFLEXXA	solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 10 mg/ml pour injection intra-articulaire poids moléculaire de 2,4 à 3,6 millions de Daltons	BIO-TECHNOLOGY GENERAL Ltd
GO ON	solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 10 mg/ml poids moléculaire de 1,4 million de Daltons	ROTTAPHARM S.A.R.L
OSTENIL	acide hyaluronique pour injection intra-articulaire à 10 mg/ml poids moléculaire de 1,2 million de Daltons	TRB CHEMEDICA S.A.S.
SINOVIAL	solution de hyaluronate de Sodium pour injection intra-articulaire à 8 mg/ml poids moléculaire de 0,8 à 1,2 millions de Daltons	LABORATOIRE GENEVRIER
STRUCTOVIAL	solution d'acide hyaluronique injectable par voie intra-articulaire poids moléculaire de 2,2 à 2,7 millions de Daltons	PIERRE FABRE MEDICAMENT
SYNOCROM	solution viscoélastique d'acide hyaluronique à 10 mg/ml pour injection intra-articulaire poids moléculaire de 1,6 million de Daltons	CROMA
SYNVISCO ONE ⁴	acide hyaluronique à 8 mg/ml 6-acide hyaluronique réticulé	GENZYME SAS

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres acides hyaluroniques ayant le statut de dispositif médical.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire, HYALGAN n'est remboursé que dans les 6 pays européens suivants : Royaume-Uni*, Grèce, Hongrie, Irlande, Slovaquie, République Tchèque.

A noter toutefois que la recommandation du NICE de 2014¹⁹ est en défaveur de la prise en charge des acides hyaluroniques et que HYALGAN n'est pas pris en charge dans 22 pays européens dont l'Allemagne, les Pays-Bas, la Belgique, l'Espagne et l'Italie.

⁴ Non encore réévalué par la CNEDIMTS

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans l'avis de 2004 d'inscription de HYALGAN, les conclusions de la Commission sur les données d'efficacité et de tolérance fournies avaient été les suivantes :

« Le soulagement de la douleur au mouvement a été plus important dans les groupes HYALGAN 3 et 5 injections que dans les groupes placebo et arthrocenthèse.

Il existe un gain d'efficacité de HYALGAN 5 injections par rapport à HYALGAN 3 injections mais il est à mettre au regard de la contrainte et des risques potentiels liés aux injections supplémentaires.

Il n'y a pas eu de différence entre le groupe HYALGAN et le groupe naproxène pour l'évaluation de la douleur à la marche de 50 pas.

Il n'y a pas eu de différence d'efficacité sur la douleur pour une activité définie par le malade entre HYALGAN et l'hexacétonide de triamcinolone à 4 semaines. Les résultats à 29 semaines, favorables à HYALGAN dans l'analyse per protocole, sont cependant difficilement interprétables en raison d'un nombre de sorties d'essai élevé dans l'étude. »

Dans le dernier avis rendu par la Commission en 2010, les données fournies montraient une efficacité de HYALGAN modeste. Les conclusions de la Commission avaient été les suivantes :

« Les nouvelles données disponibles, sous réserve de leurs limites méthodologiques, confirment :

- la supériorité de HYALGAN par rapport au placebo dans le traitement de la gonarthrose. La différence sur l'EVA 0-100 mm a été modeste, non cliniquement significative (6,2 mm) ;
- l'efficacité de HYALGAN qui est de l'ordre de celle des dispositifs médicaux contenant de l'acide hyaluronique, qui ont été évalués dans la gonarthrose, et admis au remboursement. »

Depuis cette évaluation, plusieurs revues systématiques et méta-analyses évaluant l'efficacité de l'ensemble des acides hyaluroniques ainsi que quatre études cliniques comportant un groupe traité par HYALGAN sont disponibles.

08.1 Efficacité

Les nouvelles données d'efficacité fournies par le laboratoire sont constituées par :

- **cinq (5) méta-analyses ou revues systématiques**
 - o Miller et al 2013⁵
 - o Colen 2012⁶
 - o Rutjes et al. 2012⁷
 - o Bannuru et al. 2011⁸ et ;
 - o Bannuru et al. 2009⁹.
- **deux (2) études cliniques**
 - o une étude clinique indépendante du laboratoire EXPANSCIENCE (Jorgensen A et al 2010¹⁰) qui a comparé HYALGAN au placebo dont les résultats sont négatifs et,

⁵ Miller LE, Block JE et al. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2013;6: 57-63.

⁶ Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M et al. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. BioDrugs .2012; 26:257-68.

⁷ Rutjes AWS, Juni P, da Costa BR et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Ann Int Med.2012; 157:180-91.

⁸ Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis-meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage . 2011; 19:611-9.

⁹ Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009 ; 61:1704-11.

¹⁰ Jorgensen A, Stengaard-Petersen K, Simonsen O, et al. Intra-articular hyaluronan is without clinical effect in knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study of 337 patients followed for 1 year. Annals Rheum Dis 2010;69:1097-102.

- o une étude de non-infériorité ayant comparé le GO-ON (un dispositif médical à base d'acide hyaluronique) à HYALGAN¹¹.

Deux autres études et deux méta-analyses ont été identifiées par le service évaluation des médicaments de la HAS :

- une étude de non-infériorité (non publiée mais évaluée en juillet 2009 par la CEPP actuelle CNEDIMTS) ayant comparé le dispositif médical ARTHRUM à HYALGAN ;
- une étude¹² de non-infériorité ayant comparé le dispositif médical SYNVISIC à HYALGAN,
- une méta-analyse non publiée fournie à la HAS dans le cadre de l'évaluation de la CNEDIMTS a aussi été prise en compte « méta-analyse Affinité santé »¹³ ;
- une méta-analyse Bannuru 2013¹⁴ qui a comparé les acides hyaluroniques aux AINS.

Les études de non-infériorité ayant comparé des dispositifs médicaux à HYALGAN ont fait suite à la demande de données post-inscription formulée par la CNEDIMTS.

A noter qu'aucune nouvelle étude n'a été réalisée par le laboratoire exploitant la spécialité HYALGAN.

Les études publiées évaluant des acides hyaluroniques autres que HYALGAN et celles pour lesquels l'acide hyaluronique évalué n'était pas précisé n'ont pas été prises en compte en particulier :

- l'étude Petrella 2010 dans laquelle l'acide hyaluronique évalué n'a pas été spécifié ;
- une étude récente japonaise négative publiée en 2014, la non-infériorité d'un acide hyaluronique de haut poids moléculaire (2,700 kDa) de Chugai Pharmaceutical par rapport à un AINS (loxoprofen) n'a pas été démontrée chez 200 patients.
- les résultats d'une étude disponible uniquement sous forme d'abstract ayant comparé un acide hyaluronique particulier (Fermatron plus, poids moléculaire 2,2M Dalton) au placebo, la supériorité de 3 injections n'a pas été démontrée par rapport au placebo, les auteurs ne recommandent donc pas l'utilisation de 3 injections d'acide hyaluroniques chez les patients ayant une gonarthrose légère à modérée.

8.1.1 Résultats des méta-analyses et revues systématiques

Elles sont décrites des plus récentes au plus anciennes.

- Méta-analyse « Affinité Santé » de 2013 non publiée¹⁵ évaluant l'effet des acides hyaluroniques versus placebo fournie à la CNEDIMTS.

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité *versus* placebo de la viscosupplémentation dans l'arthrose du genou en intégrant les essais *versus* placebo et les essais *versus* contrôle actif.

Le critère de jugement principal était la douleur évaluée 3 mois après la fin du traitement ou à défaut, à la mesure la plus proche.

11 Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, et Al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1454-60

12 Raman R et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee - a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008 ; 15:318-24

13 Cette méta-analyse a été réalisée par Michel Cucherat à la demande d'un groupe d'industriels afin de répondre à la MA Rutjes (ayant servi de base principale à la réévaluation CNEDIMTS) qui selon eux a pris en compte toutes les études quelle que soit leur qualité méthodologique et pas les dernières études post-inscription.

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

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

Ont été inclus des études contrôlées, randomisées de haute qualité méthodologique définie par une randomisation imprévisible¹⁶ et l'aveugle¹⁷ des patients et des évaluateurs.

La méta-analyse a porté sur **14 études**. Parmi les 14 études retenues, 8 évaluaient un traitement de viscosupplémentation *versus* placebo et 6 évaluaient un traitement de viscosupplémentation *versus* un autre traitement de viscosupplémentation. Les données de tolérance n'ont pas été documentées.

8 essais *versus* placebo :

Essai	Traitement évalué	Effectifs randomisés	Nbre d'injections hebdo
Shichikawa 1983	Non spécifié	114 / 114	5
Puhl 1993	ARTZAL	102 / 107	5
Altman 2004	DUROLANE	172 / 174	1
Petrella 2006	Non spécifié	53 / 53	3
Lundsgaard 2008	HYALGAN	84 / 84	4
Altman 2009	EUFLEXXA	293 / 295	3
Chevalier 2010	SYNVISC	124 / 129	1
Navarro-Sarrabia 2011	ADANT	149 / 152	5

6 essais de non-infériorité (*versus* autre traitement de viscosupplémentation) :

Essai	Traitement évalué	Comparateur	Effectifs randomisés	Nbre d'injections hebdo
Kirchner 2006	EUFLEXXA	SYNVISC	160 / 161	3
Berenbaum 2012	GO-ON	HYALGAN	217 / 209	3
Ostenil study (nov 11) *	OSTENIL	SYNVISC	116 / 106	3
Pavelka 2011	SINOVIAL	SYNVISC	192 / 189	3
Maheu 2011	STRUCTOVIAL	SYNVISC	139 / 140	3
Durolane study (oct 12) *	DUROLANE	ARTZAL	175 / 174	1 / 5

* étude non publiée

Cent (100) études n'ont pas été incluses, principalement pour des raisons de qualité méthodologique. A noter que certaines de ces études ont toutefois été incluses dans d'autres méta-analyses publiées décrites ci-après.

Les résultats ne sont pas présentés par produit mais de manière globale. Sur la comparaison directe *versus* placebo, l'analyse globale du critère douleur rapporte une quantité d'effet faible de la viscosupplémentation (-0,21 [IC 95%, -0,32 à -0,10]). Une extrapolation de l'efficacité du traitement évalué par rapport au placebo à partir des résultats de l'essai de non infériorité du traitement évalué *versus* contrôle actif et des résultats de l'essai du traitement actif *versus* placebo (méthode de Bucher) a été réalisée. Cette comparaison indirecte (type placebo putatif) a conduit les auteurs à associer la viscosupplémentation à une réduction de la douleur après la fin du traitement correspondant à une taille d'effet de -0,30 [IC 95%, -0,44 à -0,16]. La pertinence clinique de cette taille d'effet est faible.

Si on s'intéresse spécifiquement à HYALGAN, une seule étude *versus* placebo (Lundsgaard 2008¹⁸) a été retenue dans cette méta-analyse car satisfaisant les critères de qualité

¹⁶ Pour être la plus efficace possible, la randomisation doit être imprévisible. Autrement, il existe un risque de biais de sélection. Par exemple, si la nature du traitement que recevra le prochain patient est prévisible, l'investigateur a la possibilité de retarder le moment de l'inclusion d'un patient jusqu'à ce qu'il reçoive le traitement que consciemment ou inconsciemment il souhaite pour lui. Les listes ou les enveloppes donnant en clair la nature du traitement exposent à ce genre de problème. Seule une procédure centralisée de randomisation garantit son imprévisibilité.

¹⁷ Le double aveugle évite les biais dus à l'observateur (interprétation subjective des résultats et hétéro suggestion) et au patient (autosuggestion).

méthodologiques prédéfinis mais elle n'est pas concluante. Ceci est cohérent avec la récente recommandation du NICE¹⁹ relative à l'arthrose qui a considéré que seule l'étude Lundsgaard ne comportait pas de biais sérieux pour apprécier l'effet de HYALGAN versus placebo en termes de pourcentage de répondeurs dans la gonarthrose. A noter que dans cette étude, la proportion des patients ayant une gonarthrose de stade IV selon la classification de Kellgren et Laurence (qui ne correspond pas à la population cible principale des acides hyaluroniques) était de 36,9% dans le groupe HYALGAN, 32,5% dans le groupe sérum physiologique 2 ml et 38,8% dans le groupe sérum physiologique 20 ml. En plus de cette étude versus placebo, une étude¹¹ comparative versus un dispositif médical (GO-ON) a été retenue (elle est décrite plus bas).

Parmi les études versus placebo non retenues dans cette méta-analyse faute de qualité méthodologique suffisante pour HYALGAN on note :

- les études Grecomoro 1987, Bragantini de 1987, Corrado 1995 et Sala 1995 en raison de l'aveugle patient, l'aveugle de l'évaluateur et l'imprévisibilité de la randomisation non évaluables
- les études Cohen de 1994, Creamer 1994, Huskisson 1999, Bunyaratavej de 2001, Jubb 2003, l'étude Tsai 2003 et Huang de 2011 en raison de l'aveugle patient et l'imprévisibilité de la randomisation non évaluables
- les études Henderson 1994, Altman de 1998 et Carrabba de 1995 en raison de l'imprévisibilité de la randomisation non évaluable ;
- l'étude Dougados de 1993, l'évaluateur n'était pas en aveugle;
- l'étude Huang de 2005, le patient n'était pas en aveugle et l'imprévisibilité de la randomisation n'était pas évaluable ;
- l'étude Jorgensen 2010, l'imprévisibilité de la randomisation n'était pas évaluable ;
- l'étude Listrat 1997, le patient et l'évaluateur n'étaient pas en aveugle et l'imprévisibilité de la randomisation n'était pas évaluable.

Une étude comparative n'a pas été retenue : l'étude Roman 2008 comparant ADANT (n = 30) à HYALGAN (n=19) en raison de l'aveugle patient, l'aveugle de l'évaluateur et l'imprévisibilité de la randomisation non évaluables.

Au total, les résultats de cette méta-analyse ne permettent pas de conclure à l'efficacité de HYALGAN dans la prise en charge de la gonarthrose.

➤ Revue systématique et méta-analyse Miller et al 2013⁵

Cette revue systématique et méta-analyse (MA), a porté sur **29 études, dont 18, réalisées avec HYALGAN** et avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des injections des acides hyaluroniques approuvés aux USA²⁰ dans la gonarthrose symptomatique.

Les critères de jugement étaient la douleur et la fonction évaluées à 2 temps : 4-13 semaines et 14-26 semaines. La tolérance a également été évaluée.

Les résultats sur le critère douleur ont rapporté une différence moyenne standardisée de 0,43 (IC à 95% : 0,26 à 0,60) à 4-13 semaines et de 0,38 (IC à 95% : 0,21 à 0,55) à 14-26 semaines par rapport au placebo (p<0,001). Les résultats sur le critère fonction ont rapporté une différence moyenne standardisée de 0,34 (IC à 95% : 0,16 à 0,51) à 4-13 semaines et de 0,32 (IC à 95% : 0,18 à 0,45) à 14-26 semaines par rapport au placebo (p<0,001).

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

¹⁸ Lundsgaard et al. Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for painful knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. Scand J Rheumatol 2008;37:142-50

¹⁹ NICE. Osteoarthritis, care and management in adults - février 2014.

²⁰ Ce travail a été financé par une coalition de laboratoire commercialisant la viscosupplémentation aux US

Toutefois, la qualité méthodologique des études a été jugée moyenne (score JADAD de 3 [2-5]) sachant que 0 (très faible) à 5 (rigoureux). Une hétérogénéité modérée à importante (importante sur le critère douleur ($I^2=73$ à 75%) et modérée sur le critère fonction ($I^2=54$ à 69%) ainsi qu'un biais de publication (seuls les articles publiés en anglais comparant des acides hyaluroniques approuvés aux US versus placebo ont été pris en compte pour le critère douleur) ont été mis en évidence. Il n'y a pas eu d'analyse de sensibilité. En ce qui concerne les effets indésirables, l'analyse effectuée à partir des seules publications des essais paraît peu pertinente, un processus d'analyse de l'imputabilité indépendante et en aveugle des traitements reçus aurait dû être réalisé (avec utilisation d'une classification pertinente pour les EI sévères).

Compte tenu de ces limites méthodologiques, cette revue systématique et méta-analyse ne permet pas de tirer de conclusion formelle sur l'efficacité et la tolérance des injections d'acide hyaluronique dans le traitement de la gonarthrose.

➤ Revue systématique et méta-analyse Bannuru 2013¹⁴ (effet versus AINS)

Cette revue systématique et méta-analyse a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de la viscosupplémentation comparativement à celle des AINS dans le traitement de la gonarthrose. Elle a porté sur **5 études cliniques dont une seule ayant évalué HYALGAN** (avec le schéma posologique de 5 injections, ce qui ne correspond pas à celui validé).

Cette revue systématique a suggéré l'absence de différence d'efficacité entre les acides hyaluroniques et les AINS. Cependant, la qualité méthodologique des études était faible, la randomisation a été jugée acceptable pour une seule étude. Concernant la seule étude ayant évalué HYALGAN retenue, les auteurs ont considéré que le risque de biais n'était « pas clair » en raison d'une randomisation et d'une réalisation de l'analyse en ITT « non claires ».

➤ Revue systématique et méta-analyse Rutjes 2012⁷

Cette revue systématique et méta-analyse avait pour objectif d'évaluer les bénéfices et les risques de la viscosupplémentation chez l'adulte ayant une gonarthrose symptomatique.

Le critère de jugement principal d'efficacité était la douleur à ± 3 mois (évaluée 3 mois après la fin du traitement ou à défaut, à la mesure la plus proche) et le critère de jugement principal de tolérance était la survenue de poussées inflammatoires. **Elle a porté sur 89 études cliniques** (le nombre d'études relatives à HYALGAN n'est pas indiqué). A noter que 81 essais inclus dans cette MA ont été exclus de la MA précédente (Affinité santé) en raison de problème de qualité méthodologique.

L'analyse principale sur le critère réduction de la douleur a suggéré une quantité d'effet modérée de la viscosupplémentation (-0,37 [95% IC, -0,46 à -0,28]). Ce résultat était à la limite de la valeur minimale de la différence cliniquement pertinente définie *a priori* (taille d'effet de -0,37 correspondant à 9 mm sur une échelle visuelle analogique (EVA) à 100 mm).

L'évaluation de la tolérance a suggéré que le risque de poussées inflammatoires évalué dans 6 études cliniques, était augmenté mais non statistiquement significatif (risque relatif de 1,51[0,84 ; 2,72]. Cependant, le risque était statistiquement augmenté en termes d'EI graves (1,41 [95 % IC, 1,02-1,97], $p=0,039$), d'arrêts de traitement pour EI (1,33 [1,01-1,74] $p=0,04$) et d'effets indésirables locaux (1,34 [1,13-1,60] $p=0,001$) sans que l'on puisse en comprendre le mécanisme avec les données disponibles (14 études). L'imputabilité au traitement n'a pas été discutée.

Des limites méthodologiques liées principalement à la faible qualité des études incluses ont été relevées. En effet, les critères de sélection des études définis par les auteurs étaient : les suivants « études randomisées ou quasi-randomisées ». Ainsi, seules 13 études incluses sur les 89 (15%) ont rapporté un secret d'attribution du traitement adéquat, 17 études (19%) ont analysé les résultats en ITT, dans 16 (18%) le patient était en aveugle de manière adéquate et dans 48 (54%) l'évaluation a été faite en aveugle de manière adéquate.

Une hétérogénéité a été mise en évidence entre les études incluses dans la méta-analyse (test d'hétérogénéité significatif, $p<0,001$). Des tests d'interaction ont été mis en œuvre et ont mis en évidence une corrélation entre la taille de l'effet et la taille de l'étude (la taille de l'effet était nulle dès lors que la taille de l'étude était grande, plus de 100 patients par groupe) et entre la taille de

l'effet et l'évaluation en aveugle du critère principal (la taille de l'effet était nulle dès lors que l'évaluation était faite à l'aveugle).

Une analyse restreinte aux essais de grande taille (plus de 100 patients par bras) évalués en aveugle (soit 18 études de 5094 patients au total) a montré une quantité d'effet inférieure à la valeur de la différence minimale cliniquement pertinente (-0,11 IC à 95 % [-0,18 à -0,04]) avec disparition de l'hétérogénéité entre études.

Un biais de publication a aussi été mis en évidence (funnel plot asymétrique).

Les données de tolérance ont été peu rapportées dans les études cliniques, ce qui limite la portée des conclusions en termes de tolérance.

Au total, les résultats de cette méta-analyse ne permettent pas de tirer de conclusion formelle sur l'efficacité et la tolérance des acides hyaluroniques dont HYALGAN dans le traitement de la gonarthrose compte tenu des nombreuses limites méthodologiques identifiées.

➤ Revue systématique et méta-analyse Colen 2012⁶

L'objectif de cette revue systématique et méta-analyse était de comparer l'efficacité dans la gonarthrose d'injections intra-articulaires d'acide hyaluronique au placebo dans des études contrôlées randomisées sur le critère principal douleur évalué sur une EVA à 3 mois de suivi. Elle a porté sur **74 études cliniques** dont **25 ayant évalué HYALGAN**. La réduction de la douleur obtenue après traitement par acide hyaluronique a été de 40 à 50% à 3 mois et importante après injection intra-articulaire de placebo, de l'ordre de 30% (variant de 16 à 44%), ce qui fait que la différence moyenne observée a été modeste (-10,20 [-15,97 ; -4.42]), sa pertinence clinique a été jugée comme discutable par les auteurs. Une forte hétérogénéité des études incluses a toutefois été identifiée ($I^2 = 92\%$).

Les données disponibles ont suggéré une efficacité au mieux faible versus placebo de HYALGAN et de SYNVISIC (qui sont les 2 acides hyaluroniques les plus évalués) :

- la taille d'effet de HYALGAN²¹ versus placebo a été évaluée à -0,61[-0,92 ; -0,29], avec toutefois une forte hétérogénéité identifiée ($I^2 = 86\%$)
- celle de SYNVISIC, a été à -0,89[-1,98 ; 0,21], avec aussi une forte hétérogénéité identifiée ($I^2 = 97\%$).

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

Compte tenu des limites identifiées à cette revue systématique notamment la forte hétérogénéité des études analysées (des études ouvertes, simple aveugle pouvaient être incluses dans la mesure où le double aveugle n'était pas défini comme un critère de sélection des études) et la durée de suivi limité à 3 mois, les résultats de cette méta-analyse ne permettent pas de faire de distinction entre les acides hyaluroniques dont l'efficacité est au mieux faible par rapport au placebo.

➤ Méta-analyse Bannuru 2011 (effet versus placebo)⁸

Elle avait pour objectif d'évaluer l'effet de la viscosupplémentation versus placebo chez des patients ayant une gonarthrose.

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

²¹ 11 études publiées entre 1987 et 2010, 734 patients traités par HYALGAN et 732 par placebo

Elle a porté sur **54 études cliniques** (le nombre d'études portant sur HYALGAN n'est pas spécifié de manière précise). Les résultats ont suggéré une amélioration clinique modeste de la douleur par les acides hyaluroniques à partir de la 4^{ème} semaine (effet standardisé de 0,31 IC 95 % [0,17 - 0,45]) avec un pic à 8 semaines (0,46, IC 95 % [0,28 - 0,65] puis une tendance à la diminution de l'effet (0,25, IC 95 % [0,15 - 0,36] à 12 semaines, et un effet résiduel détectable à 24 semaines (0,21, IC 95 % [0,10 - 0,31]).

La qualité des études retenues a été jugée très variable : seules 16 études (30%) remplissaient les critères définis par les auteurs pour les qualifier « de bonne qualité méthodologique » (inclusion de plus de 100 patients, procédure de double aveugle et randomisation adéquates, analyse en intention de traiter).

Une hétérogénéité élevée a été mise en évidence y compris dans l'analyse restreinte aux « études de bonne qualité méthodologique ». Un biais de publication ne peut pas être écarté, en l'absence de funnel plot. La tolérance n'a pas été évaluée dans cette méta-analyse.

Au total, les résultats de cette méta-analyse ne permettent pas de tirer de conclusion formelle sur l'efficacité et la tolérance des acides hyaluroniques dont HYALGAN dans le traitement de la gonarthrose compte tenu des nombreuses limites méthodologiques identifiées.

➤ Revue systématique et méta-analyse Bannuru 2009 (effet versus corticoïdes)⁹

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

Elle a porté sur **7 études cliniques** (606 patients) dont 5 réalisées avec HYALGAN, 4 ont comparé HYALGAN à l'acétate de méthylprednisolone, 1 étude comparé HYALGAN à l'hexacétonide de triamcinolone, dans les 2 autres études l'acide hyaluronique était ORTHOVISC et SYNVISIC.

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

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

Au total, cette méta-analyse comparant l'acide hyaluronique aux corticoïdes en injection intra-articulaire pour le traitement la gonarthrose a inclus des études de qualité méthodologique insuffisante, ce qui rend ses conclusions peu valides.

Conclusion générale sur les méta-analyses et revues systématiques

Les sept méta-analyses disponibles ont été réalisées sur un nombre variable d'études cliniques (allant de 5 à 89) 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 suggèrent au mieux un effet symptomatique faible des injections d'acide hyaluronique dont HYALGAN sur la douleur et la gêne fonctionnelle dans la gonarthrose.**

➤ Résultats des études cliniques

Quatre nouvelles études cliniques dont une étude versus placebo, 3 études évaluant la non-infériorité d'un dispositif médical (DM) : GO-ON, ARTHRUM ou SYNVISIC à HYALGAN ont été réalisées depuis le dernier avis de la Commission de la transparence.

La recherche bibliographique a permis d'identifier :

- des études non publiées comparant des dispositifs médicaux à HYALGAN fournie à la CEPP (ancienne CNEDIMTS)

Etude Danoise indépendante HYALGAN versus placebo, Jorgensen et al 2010¹⁰

Dans cette étude contrôlée, randomisée en double aveugle, 337 patients ayant une gonarthrose symptomatique avec un score de Lequesne ≥ 10 ont été randomisés pour recevoir une injection intra-articulaire par semaine de HYALGAN (n =167) ou de placebo (solution saline, n =170) pendant 5 semaines et ont été suivis jusqu'à 1 an. Le critère principal de jugement était le délai jusqu'à la rechute (délai entre la réduction d'1 point du Lequesne²² par rapport à l'inclusion et le moment où le score du Lequesne (ré) augmente d'1 point). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre HYALGAN et le placebo (172,2 jours avec HYALGAN versus 204,3 jours avec placebo). A noter que le délai avant la rechute n'a pas pu être évalué pour 53% des patients du groupe HYALGAN et 59% des patients du groupe placebo car ces patients étaient pour la plupart considérés comme encore améliorés à la fin de l'étude (à un an). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes sur les critères secondaires notamment la réduction de la douleur évaluée sur une EVA à 50 mm (différence de 0,07[-0,33 ; 0,46] à 3 mois) et la consommation de paracétamol (différence de -0,23[-0,54 ; 0,14] à 3 mois).

Selon les auteurs le fort effet placebo noté dans cette étude, environ 58% pour le critère principal est cohérent avec celui décrit dans les autres études cliniques où il variait de 50 à 70%. Selon eux, l'injection elle-même, l'aspiration du liquide synovial, l'éducation des patients et l'effet psychologique sont des explications possibles du fort effet placebo.

Cette étude a été prise en compte dans les méta-analyses récentes Rutjes, Colen et Miller.

Etude Berenbaum 2012¹¹ (GO-ON)

Cette étude contrôlée, randomisée, double aveugle a eu pour objectif principal de démontrer la non-infériorité du DM GO-ON par rapport à HYALGAN dans le traitement symptomatique de la gonarthrose. Le critère de jugement principal était la diminution du score WOMAC de la douleur à 6 mois (évalué sur une EVA de 0 à 100 mm). L'hypothèse de non-infériorité était la suivante : GO-ON serait considéré comme non-inférieur à HYALGAN si la borne inférieure de la différence entre les deux traitements était supérieure au seuil de non-infériorité fixé à - 9 mm sur l'échelle de la douleur WOMAC allant de 0 à 100 mm.

Les patients ont reçu pendant 3 semaines consécutives, une injection par semaine de HYALGAN ou de GO-ON.

Sur les 437 patients randomisés, 343 (78,5%) ont été analysés dans la population per protocole (PP). Dans l'analyse principale PP, la non-infériorité de GO-ON à HYALGAN a été démontrée : l'amélioration du score WOMAC de la douleur a été de $25,8 \pm 19,9$ dans le groupe GO-ON (n=171) et de $20,6 \pm 20,8$ dans le groupe HYALGAN (n=172) soit une différence de 5,2 ; IC95% [0,9 ; 9,6]. L'analyse en ITT a confirmé ce résultat, différence de 4,5 [0,5 ; 8,5].

L'analyse de supériorité effectuée ne permet pas de conclure en raison d'une quantité d'effet observée non cliniquement pertinente.

Des événements indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 2,7% des patients du groupe GO-ON et 3,3% des patients du groupe HYALGAN. La plupart étaient des effets locaux du type douleur, hématome ou brûlure au site d'injection.

²² Indice de Lequesne (score de 0 à 24 points classé en 5 degrés de sévérité ; de 1 à 4 points : handicap léger / 14 points et plus : handicap extrême)

Au cours de l'étude, une proportion comparable de patients (pas de différence statistiquement significative) a eu recours à un traitement concomitant par paracétamol et/ou AINS : 166/217 (77%) dans le groupe GO-ON versus 154/209 (74%) dans le groupe HYALGAN.

Cette étude n'a pas comporté de groupe placebo, ce qui ne permet pas de s'assurer de la validité interne de ses résultats ce d'autant que la quantité d'effet et le niveau de preuve de la démonstration de l'effet de HYALGAN versus placebo sont faibles.

Etude SYNVISIC versus HYALGAN (non publiée)²³

Les conclusions de la CEPP avaient été les suivantes : « Une étude clinique comparative, randomisée, réalisée en simple aveugle a eu pour objectif principal de comparer SYNVISIC (199 patients inclus) à HYALGAN (193 patients inclus), sur la variation du score de la douleur du genou (mesurée par EVA graduée de 0 à 10 cm) à 26 semaines (6 mois). L'analyse montre que la différence intergroupe est statistiquement significative en faveur de SYNVISIC à 26 semaines (3,3 pour le groupe SYNVISIC versus 0,7 pour le groupe HYALGAN ; p=0,02). Un patient du groupe SYNVISIC a eu, 5 jours après la 3ème injection, un tableau d'arthrite pseudo-septique, sans germe retrouvé, ayant nécessité une hospitalisation. Une réserve méthodologique pondère les conclusions de cette étude favorable à SYNVISIC. Le score de la douleur pour le groupe de référence HYALGAN n'est pas amélioré à 26 semaines par rapport à J0 (6,6 à J0 et 5,9 à 26 semaines), soit une différence de 0,7 point, NS. Ainsi, la référence n'a pas montré son efficacité habituelle dans les conditions de réalisation de l'étude. L'analyse du protocole fait apparaître notamment que les patients avaient connaissance du traitement qui leur était administré. Au total, les résultats de cette étude ne sont pas interprétables. ».

ARTHRUM versus HYALGAN (non publiée)²⁴

Les conclusions de la CEPP avaient été les suivantes : « Cette étude non publiée visait à démontrer la non-infériorité de ARTHRUM H 2% (99 patients inclus) versus HYALGAN (94 patients inclus) sur la diminution de l'indice de WOMAC pour la douleur (échelle de Likert²⁵). Les patients ont été suivis jusqu'à la fin de l'essai (J180 ou arrêt du traitement). Dans l'analyse principale per-protocole, l'intervalle de confiance de la différence intergroupe de la variation moyenne du sous-score WOMAC A était de [-2,93 ; -0,46]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de cette différence étant inférieure à la limite de non-infériorité fixée à 1,94, la non-infériorité de ARTHRUM H 2% par rapport à HYALGAN était démontrée pour le score de WOMAC A à la fin de l'étude dans la population per protocole. L'analyse secondaire en intention de traiter a rapporté un intervalle de confiance à 95% de [-2,62;-0,33]. La borne supérieure étant inférieure à la limite de non-infériorité fixée, la non-infériorité de ARTHRUM H 2% par rapport à HYALGAN était confirmée. L'analyse de supériorité a montré une différence clinique intergroupe de -1,47 +/- 0,58 [-2,62;-0,33] avec p=0,012, dans la population en intention de traiter. En revanche, la revendication de supériorité était difficilement acceptable dans la mesure où la différence observée de 1,47 était inférieure à la borne de non-infériorité de 1,94 qui était fixée a priori dans le protocole comme une différence non cliniquement pertinente. De plus, en utilisant le concept de taille de l'effet, estimé à 0,34, on pouvait conclure que la taille de l'effet était au mieux petite. »

Conclusion sur les résultats de ces études cliniques

Dans une étude Danoise publiée en 2010, HYALGAN n'a pas été différent du placebo en termes de délai jusqu'à la rechute évalué par l'indice de Lequesne (critère de jugement principal) chez 337 patients ayant une gonarthrose suivis pendant 1 an.

Les résultats des études comparant des dispositifs médicaux à HYALGAN (dont certaines ne sont pas publiées) ont montré leur non-infériorité, aucune de ces études n'a toutefois comporté un groupe placebo ce qui ne permet pas de s'assurer de la validité interne. Les revendications en termes de supériorité n'ont pas été jugées acceptables compte tenu des limites méthodologiques relevées (évaluation en simple aveugle, pertinence clinique de la différence observée...).

²³ HAS CEPP. Avis SYNVISIC du 6 octobre 2009

²⁴ CEPP. Avis ARTHRUM du 7 juillet 2009

²⁵ échelle à 5 niveaux où 0 = aucune douleur, 1 = douleur minime, 2 = modérée, 3 = sévère, 4 = très sévère

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Données issues des études cliniques

Les données de tolérance étaient très limitées dans les méta-analyses décrites ci-dessus. Ces méta-analyses n'avaient pas pour objectif principal d'évaluer la tolérance des acides hyaluroniques. La recherche documentaire n'a pas permis d'identifier de méta-analyse spécifique.

Données de pharmacovigilance mondiale

Entre sa première mise sur le marché en Italie en 1987 et le 31 mai 2014, 47 671 049 unités de HYALGAN ont été vendues à travers le monde. Entre 1987 et le 15 juin 2014, un total de 2088 événements indésirables (EI) a été notifié. Parmi les EI rapportés, les systèmes et/ou organes les plus fréquemment représentés ont été :

- « *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* » avec 506 EI essentiellement des réactions locales dans l'articulation traitée qui ont généralement été bénignes, de courte durée et sans séquelles ;
- « *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* » avec 119 EI rapportés essentiellement des symptômes de type allergique, notamment éruption cutanée, érythème et prurit)

Il a aussi été observé :

- 23 cas de céphalées ou de migraine et 10 cas de syncope ou de présyncope ;
- 4 cas de réactions anaphylactoïdes, tous ayant eu une issue favorable ;
- 13 cas de réactions inflammatoires définies par les investigateurs comme des « réactions pseudo-septiques » et 10 cas de synovites
- des cas d'arthrite septique non imputés à une contamination du produit mais à un risque inhérent à toute injection intra-articulaire d'un composant lorsqu'une technique aseptique n'est pas parfaitement observée.

Les données françaises n'ont pas été transmises de manière distincte.

En conclusion

L'analyse des données de tolérance n'a pas mis en évidence de signal de pharmacovigilance. Le profil de tolérance de HYALGAN n'a pas été modifié.

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2013), il a été observé 120 500 prescriptions de la spécialité HYALGAN essentiellement dans la gonarthrose (90% des prescriptions).

Selon les données du GERS (cumul mobile annuel mai 2014), 307 578 boîtes de HYALGAN ont été vendues en officine.

Selon une étude CEGEDIM²⁶ réalisée pour le laboratoire EXPANSCIENCE à partir de la base de données Thalès et portant sur la prise en charge de la gonarthrose en 2012 par les rhumatologues libéraux, 65,5% des gonarthrosiques traités par HYALGAN étaient des femmes et avaient en moyenne 69,3 ans. La posologie moyenne de HYALGAN était de 4,6 injections par an, 43% des patients recevaient 3 injections, 18,8% 4 injections et 12% plus de 6 injections. Aucune précision n'est apportée sur le nombre de genou traité par patient.

²⁶ Enquête épidémiologique, à partir de la base LPD-Thalès, Prise en charge de l'arthrose du genou chez le rhumatologue libéral. Année 2012. Rapport interne.

Posologie de HYALGAN chez les patients traités pour gonarthrose en 2012

Nombre moyen d'injections / an	N (%)
1	3 555 (10,4)
2	1 019 (3)
3	14 718 (43,2)
4	6 423 (18,8)
5	213 (0,6)
6	3 982 (11,7)
>6	4 195 (12,3)

Une étude épidémiologique²⁷ a été réalisée en 2013 par CEMKA eval pour EXPANSCIENCE .

Elle visait à comparer les taux de médicaments indiqués dans l'arthrose et en particulier les AINS chez un groupe de patients atteints de gonarthrose et débutant un traitement par HYALGAN versus un autre groupe de patients débutant un traitement indiqué dans l'arthrose hors acide hyaluronique (AINS oraux et topiques, anti-arthrosiques d'action lente, antalgiques corticoïdes) mais non forcément prescrit pour l'arthrose. Seuls les patients ayant une gonarthrose suivis par des rhumatologues libéraux ayant reçu HYALGAN ou autre médicament indiqué dans l'arthrose en 2011 ont été inclus dans l'étude.

Sur la base du seul rapport fourni, il n'est pas possible de tirer de conclusion sur l'impact de HYALGAN sur le recours aux autres anti-arthrosiques notamment les AINS oraux en raison de limites et d'incertitudes méthodologiques en particulier la comparabilité des deux populations à l'instauration du traitement en termes de sévérité de la gonarthrose, de l'ancienneté de la maladie et d'autres pathologies associées susceptibles notamment de motiver des traitements non spécifiques comme les AINS ou les antalgiques est incertaine et n'a pas été analysée dans le rapport. Le taux de recours aux AINS n'a pas pris pas en compte les prescriptions des médecins généralistes pendant la période de suivi d'1 an, ce qui est une limite forte. L'exclusion dans l'analyse de la prescription initiale pose question dans la mesure où cette ordonnance peut comporter des traitements prescrits pour plusieurs mois.

Enfin, le mode de sélection des patients dans la base de données n'est pas assez détaillé (pas de flow chart).

Au total, on ne peut pas attribuer une éventuelle diminution de la consommation d'AINS au traitement par HYALGAN sur la base de ce rapport.

08.4 Résumé & discussion

Depuis la dernière évaluation de HYALGAN (seul acide hyaluronique ayant le statut de médicament) en 2010 par la Commission de la transparence, aucune nouvelle étude clinique n'a été réalisée par le laboratoire EXPANSCIENCE.

Dans une étude indépendante Danoise publiée en 2010, HYALGAN n'a pas été différent du placebo en termes de délai jusqu'à la rechute évalué par l'indice de Lequesne chez 337 patients ayant une gonarthrose suivis pendant 1 an.

Dans deux études comparant des dispositifs médicaux à HYALGAN, leur non-infériorité a été démontrée, en l'absence de groupe placebo on ne peut s'assurer de la validité interne de chacune de ces études.

L'efficacité des acides hyaluroniques étant controversée, de nombreuses méta-analyses ont été réalisées. Ainsi, 7 méta-analyses dont 6 publiées depuis le précédent avis de la Commission et une méta-analyse non publiée réalisée en 2013 sont disponibles. Elles ont été réalisées sur un nombre variable d'études cliniques (allant de 5 à 89) de qualité méthodologique variable mais majoritairement faible et ont inclus HYALGAN parmi les acides hyaluroniques évalués. 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

²⁷ Cemka Eval – Etude des effets de HYALGAN sur la consommation d'AINS et d'autres traitements associés dans le contexte du traitement de la gonarthrose – 2013

très variables. Ceci explique la forte hétérogénéité mise en évidence entre les différents résultats. 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 suggèrent au mieux un effet symptomatique faible des injections d'acide hyaluronique dont HYALGAN sur la douleur et la gêne fonctionnelle dans la gonarthrose.

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

Dans cette optique, l'analyse des études spécifiques permettant d'apprécier la quantité d'effet propre de HYALGAN met en lumière des études pour la plupart anciennes et par conséquent réalisées avec des standards méthodologiques qui ne correspondent pas aux recommandations actuelles. Il en résulte au mieux un niveau de preuve faible de leurs résultats.

Ainsi, la méta-analyse la plus récente « affinité santé » réalisée en 2013, non publiée, comportant une sélection des études sur la base de leur qualité n'a retenu pour HYALGAN qu'une seule étude versus placebo satisfaisant aux critères de qualité définis comme une randomisation imprévisible et le double-aveugle (patient et évaluateur) et une étude de non-infériorité versus un DM.

Dans l'étude Danoise, contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle, indépendante de l'industrie, publiée par Lundsgaard en 2008¹⁸, aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre HYALGAN et une solution saline (2 ml et 20 ml) en injection intra-articulaire pour le soulagement de la douleur au mouvement évaluée sur une EVA de 0-100 mm chez 251 patients âgés de 59 ans ou plus ayant une gonarthrose douloureuse (au moins 20 mm sur une EVA de 0-100 mm). A noter que la proportion des patients ayant une gonarthrose de stade IV selon la classification de Kellgren et Laurence (qui ne correspond pas à la population cible principale des acides hyaluroniques) était de 36,9% dans le groupe HYALGAN, 32,5% dans le groupe sérum physiologique 2 ml et 38,8% dans le groupe sérum physiologique 20 ml. La réduction de la douleur au mouvement a été de 5,46 mm IC95% [0,08 ; 11] avec HYALGAN versus 3,87 mm [-1,69 ; 9,4] avec la solution saline 20 ml.

Dans une autre étude Danoise¹⁰ (Jorgensen et al 2010) non retenue dans la méta-analyse « affinité santé » de 2013 mais pertinente dans le cadre de cette réévaluation car sa publication est postérieure à la dernière évaluation de la Commission, aucune différence statistiquement significative n'avait été mise en évidence entre HYALGAN et le placebo sur le critère principal. A noter que le délai avant la rechute n'a pas pu être évalué pour 53% des patients du groupe HYALGAN et 59% des patients du groupe placebo car ces patients étaient pour la plupart considérés comme encore améliorés à la fin de l'étude (à un an). Comme dans l'étude Lundsgaard de 2008, un fort effet placebo de l'ordre de 58%, a été noté dans cette étude. Ce fort effet placebo est cohérent avec celui décrit dans les autres études cliniques où il variait de 50 à 70% et pourrait être lié à l'injection elle-même, l'aspiration du liquide synovial, l'éducation des patients et l'effet psychologique.

Dans l'étude de non-infériorité de HYALGAN versus un dispositif médical GO-ON, l'absence de groupe placebo ne permet pas de s'assurer de sa validité interne. D'autres études de non-infériorité ont été réalisées versus d'autres dispositifs médicaux sans inclure de groupe placebo. Or face à un effet fort du placebo et un effet faible du médicament, il est nécessaire, dans une étude versus comparateur actif de disposer d'un groupe placebo.

L'analyse de la tolérance n'a pas fait apparaître d'information nouvelle. L'utilisation de HYALGAN est surtout associée à des effets indésirables locaux de fréquence de notification rare au regard du nombre d'injections réalisées au niveau mondial.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de tirer de conclusion sur un impact positif de HYALGAN sur le moindre recours aux autres anti-arthrosiques notamment les AINS oraux en raison de limites et d'incertitudes méthodologiques.

08.5 Programme d'études

Aucune étude n'est prévue.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Recommandations internationales

Il existe plusieurs recommandations relatives à la prise en charge de l'arthrose qui pour certaines d'entre-elles ont été actualisées récemment. Si les versions antérieures (jusqu'en 2010) octroyaient une place aux acides hyaluroniques dans la prise en charge pharmacologique de l'arthrose, les actualisations récentes sont plus nuancées voire, défavorables pour certaines d'entre-elles, limitant leur place à une population particulière et sous certaines conditions pour d'autres.

Les recommandations de l'EULAR (European League Against Rheumatism) relative à la prise en charge pharmacologique de la gonarthrose ne seront pas évoquées car elles n'ont pas été actualisées depuis 2003²⁸ et paraissent obsolètes.

OARSI²⁹ (Osteoarthritis Research Society International) guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis – Mars 2014

Les recommandations OARSI ont été actualisées en mars 2014. Aucun consensus n'a été dégagé sur les acides hyaluroniques. La recommandation concernant les injections d'acide hyaluronique dans l'arthrose du genou a été qualifiée d'incertaine³⁰ et de non appropriée en cas d'arthrose touchant les autres articulations.

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

NICE¹⁹

Dans la mise à jour de ses recommandations relatives à la prise en charge de l'arthrose en 2014, le NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ne recommande pas les injections d'acide hyaluronique dans la prise en charge de l'arthrose.

Société américaine de chirurgie orthopédique (AAOS) en 2013³¹

Cette société ne recommande pas (recommandation forte) l'utilisation des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose symptomatique.

²⁸ Jordan et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003 ;62 ;1145-55.

²⁹ McAlidon et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage 2014; 22;363-88.

³⁰ To clarify, the "Uncertain" classification is not intended here to be a negative recommendation or to preclude use of that therapy. Rather it requires a role for physician patient interaction in determining whether this treatment may have merit in the context of its risk-benefit profile and the individual characteristics, comorbidities and preferences of the patient.

³¹ AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons. treatment of osteoarthritis of the knee evidence-based guideline 2nd edition Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors 2013

ACR³² (American College of rheumatology)

En 2012, l'ACR, dans son actualisation relative à la gonarthrose, ne recommande pas les acides hyaluroniques comme traitement de 1^{ère} intention de la gonarthrose mais chez les patients d'âge ≥75 ans en échec du paracétamol, des AINS (topiques de préférence) et des corticoïdes et uniquement sous certaines conditions (non clairement précisées).

La formulation de ces recommandations n'est pas explicite.

ESCEO 2014³³

Un algorithme a été récemment publié (mai 2014) par cette société savante, elle considère que les acides hyaluroniques ont une place, comme les corticoïdes intra-articulaires, après échec des AINS oraux.

09.2 Place de HYALGAN dans la stratégie thérapeutique

La Commission de la transparence a pris en compte le besoin médical dans la prise en charge de la gonarthrose.

Elle a considéré que les éléments disponibles permettaient de retenir au mieux une efficacité faible de HYALGAN versus l'injection intra-articulaire de solution saline (utilisée comme placebo dans les études cliniques).

Elle a regretté l'absence d'étude de méthodologie rigoureuse démontrant une quantité d'effet importante de HYALGAN versus placebo, ce malgré le recul important en termes de commercialisation et l'absence de démonstration d'une épargne en AINS ou d'un impact probant sur le recours à la chirurgie.

Cependant, compte tenu :

- du nombre limité d'alternatives thérapeutiques disponibles,
- de l'efficacité certes faible versus placebo, (de l'existence de patients répondeurs selon les experts)
- de l'absence de signal de tolérance,

la Commission considère que HYALGAN conserve une place dans la stratégie thérapeutique de l'arthrose, cette place est toutefois limitée.

³² Hochberg MC et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:465-474.

³³ the European Society for Clinical and Economic : Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

▮ L'arthrose symptomatique du genou se caractérise par des douleurs et une incapacité fonctionnelle qui sont susceptibles d'évoluer vers la chronicité. Elle peut nécessiter à terme une intervention chirurgicale avec mise en place d'une prothèse.

▮ HYALGAN est un traitement à visée symptomatique.

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

▮ La prise en charge de l'arthrose des membres inférieurs repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques (perte de poids, exercice physique régulier) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes, ...). Le traitement symptomatique fait appel principalement aux antalgiques et aux AINS oraux.

Prenant en compte :

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

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

▮ Intérêt de santé publique : le poids de l'arthrose sur la santé publique est important. Cependant les données disponibles ne permettent pas de démontrer d'effet de HYALGAN sur la consommation de médicaments ayant des effets indésirables notables, son effet sur les symptômes de l'arthrose est au mieux faible. En conséquence, cette spécialité ne peut avoir d'impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HYALGAN est faible dans le traitement des poussées douloureuses des patients atteints de gonarthrose, après échec ou intolérance des antalgiques et des AINS.

010.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « traitement des patients atteints de gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ».

▮ **Taux de remboursement proposé : 15%**

▮ **Conditionnement** : il est adapté aux conditions de prescription.