

AVIS

Évaluation du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} dans le cadre de la prise en charge de l'arthrose du genou

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments
et des technologies à des fins de
remboursement

Évaluation du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} dans le cadre de la prise en charge de l'arthrose du genou

Rédaction

Carole Campion
François Désy
Léon Nshimyumukiza

Coordination scientifique

Sara Beha
Cédric Jehanno

Direction

Sylvie Bouchard
Yannick Auclair

Le présent avis a été présenté au comité scientifique permanent d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 18 novembre 2021.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteurs principaux

Carole Campion, Ph. D.
François Désy, Ph. D.
Léon Nshimyumukiza, Ph. D.

Coordonnatrice et coordonnateur scientifiques

Sara Beha, M. Sc.
Cédric Jehanno, M. Sc., MBA

Adjoint à la direction

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Gestion de l'information

Mike Benigeri, Ph. D.
Frédéric Kuzminski, M. Sc.
Houssem Missaoui, Pharm. D., MBA

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Gilles Bordage, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction
Lucy Boothroyd, révision scientifique
de traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
Bibliothèque et Archives Canada, 2022
ISBN 978-2-550-90964-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} dans le cadre de la prise en charge de l'arthrose du genou. Avis rédigé par Carole Campion, François Désy et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2022. 68 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Un comité consultatif composé d'experts possédant un savoir scientifique, pratique et expérientiel pertinent par rapport à l'objet d'évaluation a été formé.

D^{re} Isabelle Fortin, rhumatologue, Centre de rhumatologie de l'est du Québec, Rimouski

D^r Martin Lamontagne, physiatre, Clinique de psychiatrie et de médecine du sport de Montréal, Montréal

D^r Patrice Makinen, chirurgien orthopédiste, Clinique médico-chirurgicale des Laurentides, Saint-Jérôme

D^r Robert Pontbriand, médecin de famille, Centre de médecine sportive, Laval

Autres experts consultés

D^{re} Véronique Godbout, chirurgienne orthopédiste, CHUM, professeure agrégée de clinique, Département de chirurgie, Université de Montréal

M. Thomas Poder, Professeur adjoint, Département de gestion, évaluation et politique de santé, École de santé publique de l'Université de Montréal, Université de Montréal. Chercheur, Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal. Professeur associé, Département d'économie et Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université de Sherbrooke

D^r André Roy, physiatre, Clinique de Psychiatrie et Médecine du Sport de Montréal, Clinique psychiatrie Rockland, CPMSM, Montréal

Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)

Présidente

D^{re} Sylviane Forget, M.D., M. Sc., FRCPC, CAGF, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

M. Luc Poirier, B. Pharm., M. Sc., pharmacien en établissement de santé, CHU de Québec – Université de Laval

Membres

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint à la Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, M.D., C.C.M.F., médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique à la Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

M. Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc. (pratique pharm.), M. Sc. (sciences pharm.), pharmacien, chef adjoint, Département de pharmacie, CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Fillion, Ph. D., FAHA, professeur adjoint, Département de médecine et Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, M.D., FRCPC, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, chargé d'enseignement clinique à la Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

M^e Thérèse Leroux, B. Sc., Ph. D. LL. B., professeure titulaire, Centre de recherche en droit public à la Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laïtre, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

D^r Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPC, gériatre, chef du Département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

D^r Daniel Rizzo, M.D., CCMF (MU), FCMF, B. Pharm., Dip. Sport Med., médecin de famille, Médi-Clinique de la Capitale, Urgence du CHU de Québec, professeur agrégé de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, M.D., FRCPC, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (hôpitaux de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Autres contributions

L'INESSS tient à remercier la Société de l'arthrite de leur contribution à la collecte de données contextuelles et expérientielles auprès de patients souffrant d'arthrose du genou.

Déclaration d'intérêts

Les intérêts déclarés ci-après ont été évalués et divulgués à l'ensemble des membres des comités consultatif et délibératif.

Tous les cliniciens du comité consultatif peuvent avoir recours au mode d'intervention visé par le présent rapport ou encore à des solutions de remplacement dans le cadre de leurs activités professionnelles.

La **D^{re} Isabelle Fortin** déclare être membre d'une équipe de recherche au sein du Centre intégré de santé et de services sociaux du Bas-Saint-Laurent qui reçoit du financement pour un projet de recherche sur le Kevzara (Sanofi); son conjoint, membre du Centre de Rhumatologie de l'Est du Québec, reçoit également du financement pour ce même projet de recherche.

Le **D^r Robert Pontbriand** déclare être membre du comité aviseur canadien de Sanofi pour le Synvisc^{MD} et avoir participé à un projet de recherche comparant des produits compétiteurs (Cingal^{MD} vs Monovisc^{MD}) en 2017.

Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION.....	VI
SUMMARY	VIII
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VIII
GLOSSAIRE	XV
1. INTRODUCTION.....	1
2. MÉTHODOLOGIE.....	3
2.1. Démarches d'évaluation	3
2.1.1. Données issues de la littérature et du fabricant.....	3
2.1.2. Données issues des banques médico-administratives.....	3
2.1.3. Données issues du processus de consultation.....	3
2.2. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	3
3. BESOIN DE SANTÉ.....	4
3.1. Description de la maladie	4
3.2. Prise en charge de l'arthrose du genou.....	6
3.3. Contexte québécois	6
3.4. Besoins non comblés.....	7
3.5. Perspectives des experts consultés	7
3.6. Perspectives des patients.....	8
4. DESCRIPTION DES PRODUITS SYNVISCM ^{MD} ET SYNVISCM-ONE ^{MD}	9
4.1. Propriétés et mécanisme d'action	9
4.2. Autorisation de mise sur le marché	10
4.3. Utilisation actuelle du Synvisc ^{MD} et du Synvisc-One ^{MD} dans la prise en charge de l'arthrose du genou au Québec	10
5. VOLET THÉRAPEUTIQUE – SYNVISCM ^{MD} ET SYNVISCM-ONE ^{MD} (HYLANE G-F 20).....	12
5.1. Mesure de la réponse thérapeutique pour l'arthrose du genou	12
5.1.1. Description des échelles et des questionnaires d'évaluation	12
5.1.2. Caractérisation de la différence minimale cliniquement importante	13
5.1.3. Perspectives des experts.....	14
5.2. Efficacité clinique du Synvisc-One ^{MD}	15
5.2.1. Résultats des études comparant le Synvisc-One ^{MD} à un CS	15
5.2.2. Résultats des études cliniques comparant le Synvisc-One ^{MD} à une solution saline (considérée comme un placebo).....	22
5.2.3. Synthèse des résultats d'efficacité des six études cliniques considérées.....	26
5.2.4. Perspectives des experts consultés	26
5.3. Innocuité du Synvisc ^{MD} et du Synvisc-One ^{MD}	27
5.3.1. Résultats des études cliniques principales	27

5.3.2. Résultats des études cliniques complémentaires.....	29
5.3.3. Perspectives des experts consultés	32
5.4. Qualité de vie des patients traités avec du Synvisc ^{MD} ou du Synvisc-One ^{MD}	32
5.4.1. Résultats des études cliniques	32
5.4.2. Perspectives des experts consultés	34
5.4.3. Perspective des patients.....	34
5.5. Appréciation du niveau de preuve	34
6. IMPACT DE L'INTERVENTION SUR LE RÉSEAU DE LA SANTÉ ET FAISABILITÉ DE SON INTRODUCTION.....	36
6.1. Impact sur le délai avant la chirurgie	36
6.1.1. Résultats de la littérature	36
6.1.2. Perspectives des experts.....	36
6.2. Accessibilité à l'ensemble de la population	38
6.3. Capacité du système pour une mise en place et un usage optimaux.....	38
6.4. Perspectives des experts	38
7. CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES DE L'INTERVENTION	39
7.1. Analyse d'efficience	39
7.1.1. Analyse d'efficience du fabricant	39
7.1.2. Analyse d'efficience de l'INESSS	42
7.2. Analyse d'impact budgétaire	43
7.2.1. Description de l'analyse	43
7.2.2. Les intrants de l'analyse d'impact budgétaire	44
7.2.3. Résultats du scénario de base.....	45
7.2.4. Analyse de sensibilité	46
8. RECOMMANDATIONS, PRISES DE POSITION ET DÉCISIONS DE REMBOURSEMENT FORMULÉES PAR D'AUTRES ORGANISMES.....	48
DISCUSSION.....	53
PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – APPRÉCIATION GLOBALE DE LA VALEUR	57
RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION.....	59
RÉFÉRENCES.....	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant.....	2
Tableau 2	Critères radiographiques de Kellgren et Lawrence d'évaluation de l'arthrose	5
Tableau 3	Principaux acides hyaluroniques utilisés au Québec pour le traitement de l'arthrose du genou	11
Tableau 4	Valeurs de différence minimale cliniquement importante (DMCI) pour diverses échelles de mesure de la douleur, de la fonction, de la raideur et de l'état général.....	14
Tableau 5	Études cliniques principales évaluant l'efficacité du Synvisc-One ^{MD}	16
Tableau 6	Résultats d'efficacité de l'étude de Ke <i>et al.</i> [2021] (score de WOMAC A1 pour la douleur à la marche)	26
Tableau 7	Évaluation de l'innocuité du Synvisc-One ^{MD} dans les études principales	28
Tableau 8	Évaluation de l'innocuité dans les études complémentaires	30
Tableau 9	Évaluation de la qualité de vie dans les études cliniques repérées	33
Tableau 10	Études cliniques documentant l'impact du Synvisc ^{MD} et du Synvisc-One ^{MD} sur le délai avant l'arthroplastie	37
Tableau 11	Caractéristiques de l'analyse coût-utilité soumise par le fabricant	40
Tableau 12	Résultats du scénario de base de l'analyse coût-utilité du Synvisc ^{MD} et du Synvisc-One ^{MD} en ajout aux traitements conventionnels par rapport aux traitements conventionnels seuls.....	41
Tableau 13	Intrants économiques de l'analyse de minimisation des coûts réalisée par l'INESSS	42
Tableau 14	Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le coût du traitement sur six mois du Synvisc ^{MD} , du Synvisc-One ^{MD} et des corticostéroïdes intra-articulaires	43
Tableau 15	Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire (INESSS)	45
Tableau 16	Résultats du scénario de base (INESSS).....	46
Tableau 17	Résultats des analyses de sensibilité	47
Tableau 18	Recommandations et prises de position de différents organismes quant au recours à l'acide hyaluronique pour le traitement de l'AG.	49
Tableau 19	Positions de remboursement pour l'arthrose du genou	52

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Prévalence de l'arthrose du genou au Canada	4
Figure 2	Prise en charge de l'arthrose du genou	6
Figure 3	Résultats d'efficacité de l'étude de Tammachote <i>et al.</i> [2016]	17
Figure 4	Résultats d'efficacité de l'étude de Vaishya <i>et al.</i> [2017]	18
Figure 5	Résultats d'efficacité de l'étude de Campos <i>et al.</i> [2017].....	20
Figure 6	Étude de De Campos <i>et al.</i> [2013].....	21
Figure 7	Résultats d'efficacité de l'étude de Chevalier <i>et al.</i> [2010]	24
Figure 8	Arbre décisionnel de l'analyse coût-utilité soumise par le fabricant	39

RÉSUMÉ

Mandat

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a reçu le mandat du Bureau de l'innovation de produire un avis sur la pertinence d'inclure les produits Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} au sein de la couverture du régime public pour les patients atteints d'arthrose du genou.

Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin de documenter l'efficacité, l'innocuité et l'efficience des produits Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD}. Des données expérientielles et contextuelles issues de la consultation d'experts sont aussi présentées. De plus, la perspective de patients atteints d'arthrose du genou a été obtenue au moyen d'un questionnaire élaboré par l'INESSS et diffusé par la Société de l'arthrite.

Besoin de santé

La prévalence de l'arthrose du genou s'établit à environ 4,0 % dans la population québécoise âgée de plus de 20 ans. La nature évolutive de cette maladie a des répercussions grandissantes sur la qualité de vie des patients, leur fonctionnalité et leur autonomie. Il n'existe actuellement pas de traitement curatif pour l'arthrose. La prise en charge vise à soulager les symptômes et à maintenir une certaine fonctionnalité et consiste en l'utilisation concomitante de divers modes d'intervention. Toutefois, celle-ci ne permet de combler que partiellement les besoins de santé et une minorité de traitements sont accessibles ou couverts par le système de santé publique. Certains enjeux d'équité d'accès se posent dans la mesure où des patients n'ayant pas de moyens financiers ou d'assurances privées ont accès à moins d'options de traitements et de services. Certains patients peuvent donc se retrouver dans une impasse thérapeutique pendant plusieurs années, ce qui peut grandement affecter leur qualité de vie.

Produits en évaluation

Les produits Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} sont des agents de viscosupplémentation identiques qui se distinguent par leur régime d'administration, soit par injection intra-articulaire à raison de 3 injections de 2 ml à intervalle d'une semaine pour Synvisc^{MD} ou d'une seule injection de 6 ml pour Synvisc-One^{MD}. Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} sont des options de traitement de l'arthrose depuis 22 et 12 ans respectivement, et disponibles au Québec pour plusieurs indications, y compris l'arthrose du genou, la coxarthrose, l'arthrose de la cheville et de l'épaule. Les experts mentionnent que le Synvisc-One^{MD} serait majoritairement utilisé par rapport au Synvisc^{MD}, notamment pour limiter le nombre d'injections.

La viscosupplémentation pour le traitement de l'arthrose du genou avait déjà fait l'objet d'une évaluation en 2007 par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). L'agence avait conclu que, compte tenu de l'efficacité modeste de cette modalité thérapeutique par rapport au placebo, de son coût relativement élevé et des ressources professionnelles additionnelles nécessaires pour l'administrer, il n'était pas alors justifié d'envisager le financement public de la viscosuppléance pour l'ensemble des patients souffrant de gonarthrose au Québec.

Résultats

Efficacité

- Parmi les études cliniques considérées, qui couvrent la période de 2007 à aujourd'hui, seul le Synvisc-One^{MD} est évalué.
- Six études cliniques prospectives à répartition aléatoire comparant le Synvisc-One^{MD} à un corticostéroïde (Triamcinolone hexacétonide), à une combinaison des deux produits ou à une solution saline (utilisée à titre de placebo) ont été évaluées par l'INESSS. Ces études présentent certaines limites qui ont été considérées lors de l'interprétation des résultats.
- Les outils d'évaluation utilisés dans ces études cliniques pour évaluer l'efficacité sont des questionnaires qui permettent d'obtenir de l'information sur la douleur, les limitations de la fonction motrice et la perte de qualité de vie perçue par le patient.
- La détermination de la différence minimale cliniquement importante (DMCI) pour le patient fait l'objet de divergences dans la littérature et au sein du groupe d'experts consultés par l'INESSS, ce qui engendre certaines incertitudes dans l'interprétation des résultats. Un intervalle qui reflète l'étendue des DMCI a été utilisé dans le cadre de cette évaluation pour faciliter l'appréciation de l'ampleur de l'effet du Synvisc-One^{MD}.
- Les études démontrent que les patients qui ont reçu une injection de Synvisc-One^{MD} bénéficient d'une amélioration statistiquement et cliniquement significative en termes de soulagement de la douleur au suivi de 6 mois par rapport aux valeurs de base. Une certaine hétérogénéité est toutefois observée dans l'ampleur de l'effet et du délai d'action du Synvisc-One^{MD} par rapport au corticostéroïde ou à une solution saline dans l'intervalle du suivi des études. Au terme du suivi de 6 mois, aucune différence statistiquement significative n'est cependant observée entre le Synvisc-One^{MD} et le corticostéroïde ou une solution saline dans cinq études sur les six considérées.
- L'incertitude dans l'ampleur de l'effet du Synvisc-One^{MD} par rapport à ces comparateurs peut être nuancée par certains éléments rapportés de la littérature, dont notamment l'effet de facteurs contextuels, l'utilisation d'outils de mesures subjectifs et l'ampleur de l'effet de la solution saline utilisée à titre de placebo.

Innocuité

- Sept études observationnelles ont été prises en compte en plus des six études cliniques prospectives déjà considérées pour l'efficacité, totalisant plus de 178 000 patients ayant reçu au moins une injection de Synvisc^{MD} ou de Synvisc-One^{MD} sur une période de suivi minimale de 6 mois et maximale de 5 ans.
- Dans la majorité des études, les événements indésirables sont mineurs et les conclusions exprimées par les auteurs sur l'innocuité sont favorables à l'utilisation du Synvisc^{MD} ou du Synvisc-One^{MD} et concordantes dans l'ensemble des études.
- Les effets indésirables majeurs sont très rares, autant chez les patients ayant reçu une injection de Synvisc^{MD} ou de Synvisc-One^{MD} que chez ceux ayant reçu une injection de corticostéroïde. De plus, ces effets semblent être, d'après les auteurs, non liés à ce type d'injection.
- L'ensemble des données des études cliniques évaluées et l'usage historique du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} indiquent un profil d'innocuité favorable à long terme.

Qualité de vie

- Dans les quatre études observationnelles qui comptaient plus de 1 300 patients au total, une amélioration significative de l'état de santé général et principalement des composantes touchant la fonction et la douleur est perçue par les patients, un an après l'injection du Synvisc^{MD} ou du Synvisc-One^{MD}.

Perspective des experts consultés

- Parmi les experts consultés, certains relèvent plusieurs limites aux études. Notamment, ils constatent que la nature plurimodale de la prise en charge de l'arthrose du genou en contexte réel de soins, qui combine à la fois les traitements conservateurs et ceux plus avancés, semble peu compatible avec les critères d'admissibilité des essais cliniques.
- Les experts reconnaissent que les études démontrent que le Synvisc-One^{MD} procure un effet bénéfique aux patients. Néanmoins, ils estiment qu'il est difficile d'apprécier l'effet des injections de Synvisc-One^{MD} par rapport à celles des corticostéroïdes ou de la solution saline puisque, selon eux, les données sont empreintes d'incertitudes.
- Les experts sont d'avis que le profil d'innocuité du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} décrit dans l'ensemble des études cliniques est très comparable à celui observé en contexte réel de soins.

- Les experts corroborent aussi les conclusions des études cliniques concernant l'effet bénéfique du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} sur la qualité de vie des patients, et confirment qu'elles sont représentatives de ce qui est observé en contexte réel de soins.
- Certains experts soulignent l'existence de patients en impasse thérapeutique pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable. Ils indiquent que les injections de Synvisc^{MD} ou de Synvisc-One^{MD} pourraient pallier cette situation et ainsi offrir une meilleure qualité de vie à ces patients. Certains experts sont d'avis que les effets thérapeutiques de ces produits pourraient perdurer pendant de nombreuses années pour les patients qui y répondent bien.

Impact sur le réseau de la santé

- Des données issues de trois études observationnelles rétrospectives indiquent que les patients ayant reçu des injections de Synvisc^{MD} ou de Synvisc-One^{MD} ont été opérés plus tardivement par rapport à ceux n'ayant pas reçu de viscosupplémentation.
- Au Québec, plusieurs cliniques proposent des services d'injection de divers produits de viscosupplémentation, y compris Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD}. Les tarifs de ces services varient d'une clinique à l'autre. Ce contexte peut engendrer une certaine iniquité d'accès à ce traitement pour les patients ne pouvant en assumer le coût ou ne bénéficiant pas d'assurances privées qui le remboursent.
- Les injections de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} sont habituellement réalisées par des médecins spécialistes dans le domaine des maladies musculosquelettiques, mais peuvent aussi être effectuées par un médecin de famille ayant une certaine expertise. Une variabilité peut donc être observée en fonction des établissements notamment en ce qui concerne les méthodes d'injection et le suivi à long terme.

Analyse économique

- Le coût de traitement, incluant les frais d'administration, sur 6 mois du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} est de ■■■ \$ et ■■■ \$ par personne, respectivement. Lorsque ces deux produits sont plutôt combinés selon leur proportion d'usage respective, le coût moyen pondéré est de ■■■ \$ alors celui des corticostéroïdes est de de ■■■ \$ par personne.
- Pour des bénéfices cliniques comparables à ceux des corticostéroïdes, Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} ne sont pas efficients :
 - Ils sont plus chers d'environ ■■■ \$ et ■■■ \$ par personne, respectivement.
 - L'option mixte du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} pondérés selon leurs proportions d'usage attendu est plus chère d'environ ■■■ \$.

- Pour obtenir un coût de traitement comparable à celui des corticostéroïdes, un prix soumis inférieur d'environ ■ % doit être présumé pour le Synvisc-One^{MD}.
 - Aucune réduction du prix du Synvisc^{MD} ne pourrait permettre d'obtenir un coût de traitement comparable à celui des corticostéroïdes étant donné les frais d'administration qui dépassent à eux seuls le coût total de traitement par les corticostéroïdes.
- Des coûts additionnels de 6,8 M\$ pourraient s'ajouter pour les trois premières années suivant le remboursement public du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD}. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle ■ patients auraient reçu ce traitement après 3 ans.

RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION

Les membres du comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), dans leur appréciation globale de la valeur, reconnaissent unanimement que le remboursement du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} pour les patients atteints d'arthrose du genou (AG) pourrait constituer une option juste et raisonnable à la condition que le fabricant contribue à l'atténuation du fardeau économique.

Motifs de la position unanime

- L'AG est un problème de santé important qui affecte une large proportion de la population québécoise et dont l'impact sur la qualité de vie peut être considérable.
- La réalisation d'une prise en charge optimale et plurimodale de l'AG est limitée, notamment en raison d'une iniquité d'accès à certains traitements. D'une part, plusieurs patients n'ont pas accès aux modalités non pharmacologiques (physiothérapie, cliniques de gestion du poids) et d'autre part, l'accès au Synvisc^{MD} et au Synvisc-One^{MD} est tributaire des moyens financiers des patients ou de leur couverture d'assurance.
- Dans une perspective sociétale, il est important de développer des modalités alternatives de gestion de la douleur dans le contexte actuel de la crise des opioïdes.
- Dans l'ensemble, les membres jugent qu'il n'y a pas de bénéfice additionnel au niveau de l'efficacité et de l'innocuité entre le Synvisc-One^{MD} et les corticostéroïdes. Constatant les limites méthodologiques des études considérées et le manque de données de meilleure qualité, ils considèrent ces deux types d'injection relativement équivalents.
- En matière d'innocuité, les membres considèrent que le produit présente un profil sécuritaire dans les études cliniques qui est, de plus, appuyé par une utilisation en contexte réel de soins depuis plus de 20 ans. Ils se sont toutefois questionnés sur la procédure optimale d'injection et sur le besoin d'utiliser un guidage échographique.
- L'injection des produits Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} pourrait être réalisée par bon nombre de cliniciens partout dans la province.
- Les membres reconnaissent que les produits Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} peuvent procurer un bénéfice pour une certaine proportion de patients.
- Les membres jugent que les coûts additionnels des produits Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} comparativement aux corticostéroïdes ne sont pas justifiés puisque dans l'ensemble le Synvisc-One^{MD} n'apporte pas un bénéfice de santé

supplémentaire, ce qui en fait une stratégie de traitement non efficiente aux prix actuellement soumis.

Les membres du comité ont reconnu une place aux injections de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} dans la prise en charge de l'AG, mais ils ont toutefois exprimé certaines craintes quant à un risque d'usage inapproprié ou de « dérapage », ainsi qu'à une utilisation potentiellement sous-optimale de ces produits.

Certaines préoccupations ont été soulevées quant :

- au fait que le recours à ce type d'injection ne devrait pas supplanter le besoin de prioriser un accès aux traitements conservateurs;
- au niveau d'expertise que devraient minimalement posséder les cliniciens qui effectuent la procédure;
- aux mesures nécessaires afin de réaliser la procédure d'injection de façon sécuritaire.

À cet effet, les membres considèrent qu'il serait pertinent de déterminer un algorithme optimal du traitement de l'AG, incluant l'évaluation des approches pharmacologiques et non pharmacologiques. Ceci pourrait éventuellement faire l'objet de travaux par l'INESSS en usage optimal.

Recommandation de l'INESSS

À la lumière des informations disponibles, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) est d'avis que la couverture publique du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} pour les patients atteints d'arthrose du genou (AG) pourrait constituer une option juste et raisonnable à la condition que le fabricant contribue à l'atténuation du fardeau économique.

Afin de favoriser un usage optimal du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD}, l'INESSS est d'avis que leur remboursement devrait être encadré par les critères suivants :

- la documentation d'un échec ou d'une incapacité à suivre les traitements conservateurs;
- la nécessité de documenter tout bénéfice clinique, en termes de soulagement de la douleur et d'amélioration de la fonction, après le premier cycle d'injection avant de poursuivre le traitement dans un cycle supplémentaire;
- la réalisation de la procédure d'injection par un clinicien expérimenté et habilité à effectuer ce type d'injection.

L'opérationnalisation de la recommandation et des conditions qui l'accompagnent demeure à être définie par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS).

Il pourrait s'avérer approprié de solliciter l'expertise locale afin d'établir des standards de pratique ou d'élaborer un guide d'usage optimal pour mieux encadrer l'utilisation des produits d'injection intra-articulaire pour le traitement de l'AG en contexte québécois.

SUMMARY

Evaluation of Synvisc™ and Synvisc-One™ for the management of knee osteoarthritis

Mandate

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) was asked by the Bureau de l'innovation to produce a guidance on the relevance of including Synvisc™ and Synvisc-One™ as products covered by the public insurance plan for patients with knee osteoarthritis.

Evaluation process

A review of data from the scientific literature and data provided by the manufacturer was performed in order to document the efficacy, safety and efficiency of Synvisc™ and Synvisc-One™. Experiential and contextual data from the expert consultations are also presented. In addition, the perspectives of patients with knee osteoarthritis were obtained through a questionnaire developed by INESSS and disseminated by the Arthritis Society.

Health need

The prevalence of knee osteoarthritis in the Québec population over the age of 20 years is approximately 4.0%. The progressive nature of this disease has increasing impact on the patient's quality of life, functioning and autonomy. There is currently no curative treatment for osteoarthritis. Management is aimed at alleviating symptoms and maintaining a certain level of function and consists of the concomitant use of various interventions. However, this only partially addresses the health needs, and only a minority of the treatments are available or covered under the public healthcare system. There are certain equity of access issues whereby patients without financial means or private insurance have access to fewer treatment options and services. Some patients may find themselves at a therapeutic impasse for several years, which can greatly affect their quality of life.

Products under evaluation

Synvisc™ and Synvisc-One™ are identical viscosupplementation agents with different administration regimens: three 2 ml intra-articular injections at 1 week intervals for Synvisc™ and a single 6 ml intra-articular injection for Synvisc-One™. Synvisc™ and Synvisc-One™ have been treatment options for osteoarthritis for 22 and 12 years, respectively, and are available in Québec for several indications, including knee osteoarthritis, coxarthrosis, and ankle and shoulder osteoarthritis. The experts indicated that Synvisc-One™ would be used predominantly over Synvisc™, mainly to limit the number of injections.

Viscosupplementation for the treatment of knee osteoarthritis was previously evaluated, in 2007, by the Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS; now INESSS). AETMIS concluded that, given this therapeutic modality's modest efficacy relative to placebo, its relatively high cost and the additional professional resources required for its administration, public coverage of viscosupplementation for all knee osteoarthritis patients in Québec was not justified at the time.

Results

Efficacy

- In the clinical studies reviewed, which cover the period from 2007 to the present, only Synvisc-One™ is evaluated.
- INESSS examined six prospective, randomized clinical trials comparing Synvisc-One™ with a corticosteroid (triamcinolone hexacetonide), with these two drugs combined, or with a saline solution (used as a placebo). These studies have certain limitations, which were taken into account when interpreting the results.
- The evaluation tools used in these clinical studies to assess efficacy were questionnaires that provide information on pain, motor function limitations, and patient-perceived loss of quality of life.
- The determination of the minimum clinically important difference (MCID) for the patient varies in the literature and among the group of experts consulted by INESSS, leading to uncertainty in the interpretation of the results. An interval that reflects the range of these MCIDs was used in this evaluation to facilitate assessing the effect size of Synvisc-One™.
- The studies showed that the patients who received a Synvisc-One™ injection experienced a statistically and clinically significant improvement in pain relief at the 6-month follow-up relative to baseline values. There was, nevertheless, some heterogeneity in the effect size and time to onset of action of Synvisc-One™, compared to the corticosteroid or saline solution, during the follow-up period in these studies. However, at the end of the 6-month follow-up, no statistically significant difference was observed between Synvisc-One™ and the corticosteroid or saline solution in five of the six studies examined.
- The uncertainty regarding the effect size of Synvisc-One™ relative to these comparators can be qualified by certain elements reported in the literature, such as the effect of contextual factors, the use of subjective measurement tools, and the effect size of saline solution used as a placebo.

Safety

- Seven observational studies were examined, in addition to the six prospective clinical studies previously considered for efficacy, with a total of more than 178,000 patients receiving at least one injection of Synvisc™ or Synvisc-One™ over a follow-up period of at least 6 months and a maximum of 5 years.

- In most of the studies, the adverse events were minor, and the authors' safety conclusions were favourable for the use of Synvisc™ or Synvisc-One™ and consistent across the studies.
- Major adverse events were very rare, both for patients who received a Synvisc™ or Synvisc-One™ injection and those who received a corticosteroid injection, and furthermore seem unrelated to this type of injection, in the authors' opinion.
- The overall data from the clinical studies examined and the historical use of Synvisc™ and Synvisc-One™ point to a favourable long-term safety profile.

Quality of life

- In the four observational studies examined, which involved a total of more than 1,300 patients, a significant improvement in overall health status was perceived, particularly regarding the function and pain components one year after injection of Synvisc™ or Synvisc-One™.

Perspective of the consulted experts

- Some of the experts consulted mentioned several study limitations. In particular, they noted that the multimodal nature of knee management in real-world care settings, which combines both conservative and more advanced treatments, appears to be inconsistent with the eligibility criteria for clinical trials.
- The experts recognize that studies show Synvisc-One™ to confer a beneficial effect to patients. However, they believe that it is difficult to assess the effect of Synvisc-One™ versus corticosteroid injections because they find the data to be marked by uncertainty.
- In the opinion of the experts, the safety profile of Synvisc™ and Synvisc-One™ described across the clinical studies is very comparable to that observed in the real-world care setting.
- Furthermore, the experts corroborated the conclusions of the clinical studies regarding the beneficial effect of Synvisc™ and Synvisc-One™ on patient quality of life and stated that the investigations are representative of what is observed in the real-world care setting.
- Some of the experts pointed out that there are patients at a therapeutic impasse for whom surgery is not an option. They suggest that Synvisc™ or Synvisc-One™ injections could remedy this situation and thus offer a better quality of life for such patients. Some experts are of the opinion that the therapeutic effects of these products could last for many years in patients who respond well to them.

Impact on the healthcare system

- Data from three retrospective observational studies indicate that the patients who received Synvisc™ or Synvisc-One™ injections underwent surgery later than those who did not receive viscosupplementation.

- Several Québec clinics offer injection services for various viscosupplements, including Synvisc™ and Synvisc-One™. The fees for these services vary from clinic to clinic. This can lead to a certain inequity of access to this treatment for patients who cannot afford it or who do not have adequate private insurance.
- Synvisc™ and Synvisc-One™ injections are usually administered by physicians specializing in musculoskeletal diseases but can also be performed by a family physician with a certain amount of expertise. Therefore, there may be some differences between facilities in terms of injection methods and long-term follow-up.

Economic analysis

- The 6-month cost of treatment, including the cost of administration, for Synvisc™ and Synvisc-One™ is \$■ and \$■ per patient, respectively. When these two products are combined according to their respective proportions of use, the weighted mean cost is \$■, while the cost of corticosteroids is \$■ per patient.
- For clinical benefits comparable to those of corticosteroids, Synvisc™ and Synvisc- One™ are not cost-effective:
 - They are approximately \$■ and \$■, respectively, more expensive per patient.
 - The combined option of Synvisc™/Synvisc-One™ weighted according to their expected proportions of use is approximately \$■ more expensive.
 - To achieve a treatment cost similar to that for corticosteroids, one would have to assume a price for Synvisc-One™ that is approximately ■% lower than the submitted price.
 - No amount of price reduction in Synvisc™ could result in a treatment cost similar to that for corticosteroids, given that the administration costs alone exceed the total cost of treatment with corticosteroids.
- There could be an additional \$6.8 million in costs for the first three years of public coverage of Synvisc™ and Synvisc-One™. These estimates are based on the assumption that ■ patients would have received this treatment after 3 years.

SUMMARY OF DELIBERATIONS AND RECOMMENDATIONS

In their overall value assessment, the members of the Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) recognized that coverage of Synvisc™ and Synvisc-One™ for patients with knee osteoarthritis (KOA) could be a fair and reasonable option, provided the manufacturer assists mitigating the economic burden.

Reasons for the unanimous position

- KOA is an important health problem that affects a large proportion of the Québec population, for whom it can have a considerable impact on quality of life.
- The ability to achieve optimal, multimodal management of KOA is limited, mainly because of inequitable access to certain treatments. Many patients do not have access to nonpharmacological modalities (e.g., physiotherapy, weight management clinics), and access to Synvisc™ and Synvisc-One™ depends on the patient's financial means or insurance coverage.
- From a societal perspective, it is important to develop alternative pain management modalities given the current opioid crisis.
- Overall, the members believe that there is no additional efficacy and safety benefit between Synvisc-One™ and corticosteroids. Noting the methodological limitations of the studies considered and the lack of better-quality data, they consider these two types of injections to be relatively equivalent.
- Regarding safety, the members consider the products to have a safe profile in clinical studies, which is further supported by over 20 years of use in real-world care settings. However, they raised questions about the optimal injection procedure and the need to use guidance by ultrasound.
- Synvisc™ and Synvisc-One™ injections could be administered by a considerable number of clinicians and for a large patient population across the province.
- The members recognize that Synvisc™ and Synvisc-One™ may confer a benefit in some patients.
- The members believe that the additional costs of Synvisc™ and Synvisc-One™ relative to corticosteroids are not justified because, overall, Synvisc-One™ does not provide an additional health benefit over corticosteroids, which makes it a non-efficient treatment strategy at the prices currently submitted.

The committee members recognized a role for Synvisc™ and Synvisc-One™ injections in the management of KOA but expressed some concern about the risk of their inappropriate or excessive use, and about their potentially suboptimal use.

Concerns were raised regarding:

- the fact that recourse to this type of injection should not supplant the need to give priority to access to conservative treatments;
- the minimum level of expertise required in order for clinicians to perform the procedure;
- the necessary measures for performing the injection procedure safely.

In this regard, the members believe that it would be pertinent to develop an optimal KOA treatment algorithm, including evaluation of the pharmacological and nonpharmacological approaches. This could eventually be part of INESSS's work on optimal use.

INESSS's recommendations

Based on the available data, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) is of the opinion that public coverage of Synvisc™ and Synvisc-One™ for patients with knee osteoarthritis (KOA) could be a fair and reasonable option, provided the manufacturer assists mitigating the economic burden.

To promote the optimal use of Synvisc™ and Synvisc-One™, INESSS is of the opinion that their coverage should be governed by the following criteria:

- the documented failure or inability to follow conservative treatments;
- the need to document any clinical benefit, in terms of pain relief and improved function, after the first injection cycle before continuing to another treatment cycle;
- the injection procedure should be performed by a clinician who is experienced and qualified to administer this type of injection.

The operationalization of this recommendation and of the accompanying conditions remains to be defined by the Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS).

It might be appropriate to solicit local expertise in order to establish practice standards or to develop an optimal use guide to provide a better framework for using intra-articular injection products for the treatment of KOA in Québec.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AG	Arthrose du genou
AH	Acide hyaluronique
CS	Corticostéroïdes
CSEMI	Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
DMCI	Différence minimale cliniquement importante
EI	Événements indésirables
EVA	Échelle visuelle analogue ou VAS pour <i>visual analog scale</i>
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
IA	Intra-articulaire
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec)
kDa	Kilodalton
KL	Kellgren et Lawrence
KSS	<i>Knee Society Score</i>
ml	Millilitre
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
NASHA	<i>Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid</i> ou acide hyaluronique stabilisé non animal
n.d.	Non défini
PRPa	<i>Autologous Platelet-rich plasma</i> ou plasma autologue riche en plaquettes
qu.	Question
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCUI	Ratio coût-utilité incrémental
s.	Semaine
VA/DoD	Department of Veterans Affairs/Department of Defense (États-Unis)
WOMAC	<i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index</i>

GLOSSAIRE

Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est synthétisé par la membrane synoviale de l'articulation. Il est de consistance visqueuse, comme un gel, qui lui donne un rôle de « lubrificateur » et d'« amortisseur » dans l'articulation. Il assure ainsi la protection du cartilage articulaire¹.

Arthrocentèse

Introduction d'une aiguille dans la cavité articulaire afin de ponctionner un œdème².

Arthrose

Arthropathie chronique, caractérisée par la destruction, voire la disparition, du cartilage articulaire ainsi que d'autres modifications articulaires, dont une hypertrophie osseuse (formation d'ostéophytes). Les symptômes comprennent une douleur d'apparition progressive, aggravée ou déclenchée par une activité, une raideur durant moins de 30 minutes après le réveil et après une inactivité, et un gonflement occasionnel de l'articulation³.

Arthroplastie

Réparation chirurgicale des surfaces articulaires, allant de la simple résection d'une des surfaces articulaires par interposition d'un tissu fibreux ou d'une cupule métallique, jusqu'à l'ablation totale d'une tête articulaire et à la pose d'une prothèse. C'est notamment le cas pour la coxarthrose (hanche) et la gonarthrose (genou)⁵.

Cartilage articulaire (ou cartilage hyalin)

Cartilage qui recouvre les surfaces osseuses formant une articulation mobile (diarthrose) protégée par une capsule synoviale⁴.

Effusion

Épanchement pathologique d'un liquide hors des organes qui le contiennent⁵.

¹ Glossaire de l'Alliance nationale contre l'arthrose (France) [site Web]. Disponible à : <https://www.stop-arthrose.org/glossaire> (consulté le 5 mai 2021).

² Dictionnaire médical [site Web]. Disponible à : <https://www.dictionnaire-medical.net/term/5275,1.xhtml> (consulté le 5 mai 2021).

³ Le Manuel Merck [site Web]. Disponible à : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional> (consulté le 5 mai 2021).

⁴ Glossaire de la Fondation canadienne d'orthopédie [site Web]. Disponible à : <https://whenithurtstomove.org/fr/my-surgery/glossary/> (consulté le 5 mai 2021).

⁵ Dictionnaire Larousse [site Web]. Disponible à : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais> (consulté le 5 mai 2021).

Ostéophyte

Excroissance d'un tissu osseux se développant à proximité des articulations⁶.

Synoviale

Membrane située sous la capsule ligamentaire qui entoure les articulations mobiles et qui sécrète le liquide synovial⁷.

Viscosupplémentation

Intervention consistant à injecter localement un liquide qui agit comme agent de remplacement du liquide synovial⁸.

⁶ Vulgaris médical [site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedia-medicale/osteophyte> (consulté le 5 mai 2021).

⁷ Dictionnaire médical [site Web]. Disponible à : <https://www.dictionnaire-medical.net/term/22047,1..xhtml> (consulté le 5 mai 2021).

⁸ Vulgaris médical [site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedia-medicale/visco-supplementation> (consulté le 5 mai 2021).

1 INTRODUCTION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a reçu le mandat du Bureau de l'innovation de produire un avis sur la pertinence d'inclure les produits Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} au sein de la couverture du régime public pour les patients atteints d'arthrose du genou. Il s'agit d'une première demande d'évaluation pour ces produits spécifiquement.

La viscosupplémentation pour le traitement de l'arthrose du genou a fait l'objet d'une évaluation par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) en 2007⁹, dans laquelle le Synvisc^{MD} était inclus. Le rapport concluait qu'il n'était pas justifié d'envisager le financement public de la viscosupplémentation pour l'ensemble des patients souffrant d'arthrose du genou au Québec compte tenu de l'efficacité modeste de cette modalité thérapeutique par rapport au placebo, de son coût relativement élevé et des ressources professionnelles additionnelles nécessaires pour l'administrer. Les auteurs relevaient notamment que :

- les études considérées présentaient une hétérogénéité importante et une faible qualité méthodologique;
- les effets de la viscosupplémentation sur le soulagement des symptômes étaient, somme toute, modestes et se situaient à la limite de la signification clinique;
- la viscosupplémentation était habituellement bien tolérée et entraînait peu d'effets indésirables. Toutefois, en raison des limites méthodologiques des études, une incertitude demeurait au sujet de l'innocuité du traitement à long terme.

De plus, l'AETMIS soulevait que la viscosupplémentation n'était pas un médicament et qu'elle ne pouvait donc pas être assimilée à un médicament d'exception dans le cadre du régime public d'assurance médicaments administré par la RAMQ. Si une couverture partielle de ce produit était envisagée pour des cas d'exception, le ministère devrait d'abord établir des modalités de gestion très serrées de l'admissibilité à ce traitement et de son utilisation.

Dans le cadre du présent avis, l'INESSS a procédé à l'évaluation des nouvelles données probantes ultérieures à 2007 et a transmis ses recommandations au ministre concernant la pertinence de son remboursement. L'opérationnalisation de la recommandation et des conditions qui l'accompagnent demeure à être définie par le MSSS.

Les informations relatives à la demande d'évaluation déposée par le fabricant sont présentées dans le [tableau 1](#).

⁹ Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose. Rapport préparé par Pierre Dagenais et Alicia Framarin. ETMIS 2007;3(6):1-64. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Traitements/ETMIS2007_Vol3_No6.pdf.

Tableau 1 Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant

Fabricant	Sanofi-Aventis Canada Inc.
Marque de commerce	Synvisc ^{MD} et Synvisc-One ^{MD}
Autre dénomination commune	Hylane-G-F 20
Homologation Santé Canada	<u>Synvisc^{MD}</u> : 8394, homologué le 1999/07/26 <u>Synvisc-One^{MD}</u> : 79117, homologué le 2009/02/26
Champ thérapeutique	Arthrose du genou (AG)
Forme pharmaceutique	Seringue préremplie (2 ml pour Synvisc ^{MD} et 6 ml pour Synvisc-One ^{MD}) pour administration intra-articulaire
Teneur(s)	Chaque ml de Synvisc ^{MD} et de Synvisc-One ^{MD} contient : 8 mg d'hylane, 8,5 mg de chlorure de sodium, 0,16 mg de phosphate disodique et 0,04 mg de phosphate monosodique hydraté et de l'eau pour injection ¹⁰
Posologie recommandée	<u>Synvisc^{MD}</u> : 3 injections à une semaine d'intervalle. La dose maximale recommandée est de 6 injections pendant une période de 6 mois, en prévoyant un intervalle d'au moins 4 semaines entre les cycles de traitement ¹¹ . <u>Synvisc-One^{MD}</u> : 1 injection. Une seconde injection peut être réalisée 6 mois après la première si les symptômes du patient le justifient ¹¹ .
Indication demandée à l'INESSS¹¹	<u>Synvisc^{MD}</u> : • est un agent de remplacement et un supplément temporaire du liquide synovial. • se révèle efficace lorsqu'il est administré dans tous les stades de l'affection articulaire. • se révèle le plus efficace lorsqu'il est administré à des patients dont l'activité physique régulière mobilise l'articulation atteinte. • est indiqué comme un substitut et un supplément temporaire au liquide synovial. Il est indiqué pour un usage intra-articulaire par un médecin uniquement lors du traitement de douleur associée à une gonarthrose, coxarthrose, arthrose de la cheville et de l'épaule. <u>Synvisc-One^{MD}</u> : • est un agent de substitution et un supplément temporaire du liquide synovial. • se révèle efficace lorsqu'il est administré à tous les stades de la pathologie du genou. • présente une efficacité optimale chez les patients qui mobilisent activement et régulièrement le genou atteint. • exerce son effet thérapeutique par viscosupplémentation, un processus par lequel les propriétés physiologiques et rhéologiques des tissus du genou touchés par l'arthrose sont restaurées.
Population ciblée	Patients souffrant d'arthrose du genou de tout stade et qui présentent une incapacité ou un échec aux traitements conservateurs
Comparateur (couvert par la RAMQ)	Injection intra-articulaire de corticostéroïdes

¹⁰ Tiré des modes d'emploi de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} fournis par le fabricant.

¹¹ Telle que soumise par le fabricant.

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Démarches d'évaluation

2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant

- Revue des données pertinentes de la littérature publiées depuis le rapport de l'AETMIS en 2007 afin de compléter l'information soumise par le fabricant (Annexes A et B).
- Évaluation de la qualité des études cliniques et économiques, extraction des données et appréciation du niveau de preuve (Annexes C, D et E).
- Élaboration par l'INESSS d'une analyse économique permettant d'évaluer l'efficacité du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} et d'une analyse d'impact budgétaire (Annexe F)

2.1.2 Données issues des banques médico-administratives

Extraction des données concernant tous les patients prévalents pour l'AG au 1^{er} avril de chaque année financière de 2015 à 2019 ainsi que leur consommation de corticostéroïdes injectables et les chirurgies du genou en lien avec l'AG au cours de chacune de ces années (Annexes F).

2.1.3 Données issues du processus de consultation

- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise (Annexe G) :
 - de consultations *ad hoc* avec des experts en AG, un économiste de la santé et des représentants de la Société de l'arthrite;
 - d'un groupe d'experts multidisciplinaire;
 - d'un sondage destiné aux patients souffrant d'AG réalisé par l'INESSS et distribué par la Société de l'arthrite.

2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

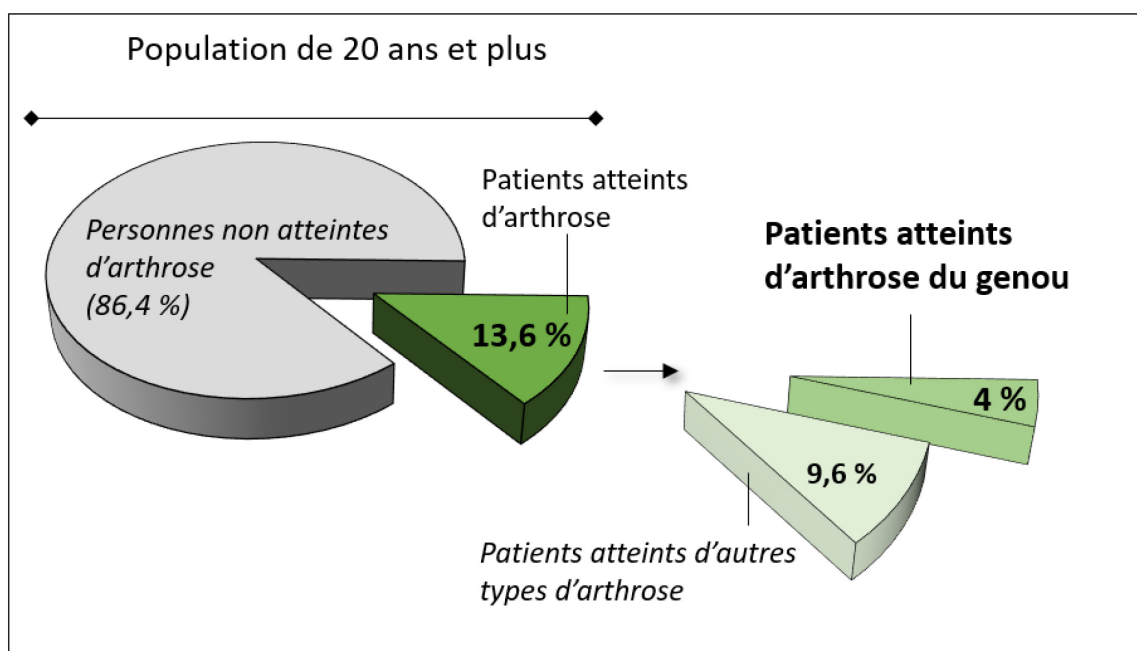
L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'une approche multidimensionnelle afin de guider le processus de consultation et le processus de délibération du CSEMI en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et les experts consultés ont déclaré leurs intérêts ou leurs rôles. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis, avec la liste des membres des comités. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés ont été évalués et leur ampleur a été jugée compatible avec l'implication des membres dans le présent projet.

3 BESOIN DE SANTÉ

3.1 Description de la maladie

L'arthrose est l'une des maladies articulaires les plus répandues dans le monde. Selon des statistiques canadiennes de 2016-2017, 13,6 % de la population âgée de 20 ans et plus était atteinte de cette maladie [ASPC, 2020]. Étant soumis continuellement à des contraintes mécaniques et de tension, le genou est parmi les articulations les plus touchées par l'arthrose (29,4 % des patients atteints d'arthrose) [MacDonald *et al.*, 2014]. Au Canada, la prévalence de l'arthrose du genou (AG) s'établit à environ 4,0 % dans la population âgée de plus de 20 ans ([figure 1](#)).

Figure 1 Prévalence de l'arthrose du genou au Canada



L'AG est représentée par la dégradation progressive et irréversible du cartilage, qui s'amincit et se rigidifie, perdant ses qualités d'élasticité et d'amortissement. Une réaction inflammatoire, causée par les débris de cartilage au niveau de l'articulation synoviale et l'activation subséquente des cellules immunitaires, induit le relâchement d'une quantité importante de médiateurs de la douleur qui contribuent à l'apparition et au maintien de celle-ci [Mora *et al.*, 2018; Glyn-Jones *et al.*, 2015]. L'AG est très hétérogène dans sa progression, mais les symptômes apparaissent généralement vers l'âge de 49 ans et le diagnostic survient vers l'âge de 53 ans [MacDonald *et al.*, 2014].

Les principaux signes et symptômes¹² sont les suivants :

- **Douleur**. Elle peut être sourde, profonde ou aiguë et varier d'un niveau modéré à insupportable, allant jusqu'à réveiller le patient la nuit. La douleur peut être transitoire ou permanente.
- **Raideur de l'articulation**. Elle entraîne une limitation des mouvements et peut mener à une incapacité fonctionnelle totale.
- **Gonflement du genou**. Il est associé à la réaction inflammatoire se développant dans l'articulation du genou. La réaction accentue la production de liquide synovial (effusion) dont le volume peut entraîner une gêne et une douleur importantes.

La nature évolutive de cette maladie a des répercussions grandissantes sur la qualité de vie des patients, leur fonctionnalité et leur autonomie. Pour certains, l'aide d'un proche aidant ou d'un service spécialisé sera nécessaire pour réaliser les tâches de la vie quotidienne [Newberry *et al.*, 2017]. La douleur et l'incapacité fonctionnelle peuvent amener les patients à réduire leurs heures de travail, à changer d'emploi ou même à prendre une retraite anticipée. Il semble également que des problèmes de sommeil ainsi qu'un état de dépression soient communs chez ces patients [VA/DoD, 2020]. En somme, l'AG peut affecter plusieurs dimensions de la qualité de vie des patients et entraîner des conséquences socioéconomiques importantes.

Le système de gradation radiologique le plus fréquemment utilisé pour évaluer la sévérité de l'atteinte est celui de Kellgren et Lawrence (KL) [Petersson *et al.*, 1997]. Ce système utilise une échelle graduée en cinq niveaux (0 à IV) basés sur les trois caractéristiques cliniques principales de l'AG : la présence d'ostéophytes, la sclérose sous-chondrale et le pincement articulaire (amincissement de l'espace articulaire) ([tableau 2](#)). Il est toutefois rapporté qu'un manque de corrélation existe entre les signes radiologiques et les symptômes, notamment pour l'intensité de la douleur qui ne semble pas être toujours proportionnelle à l'évolution pathologique de la maladie visible sur les radiographies [Testa *et al.*, 2021].

Tableau 2 Critères radiographiques de Kellgren et Lawrence d'évaluation de l'arthrose

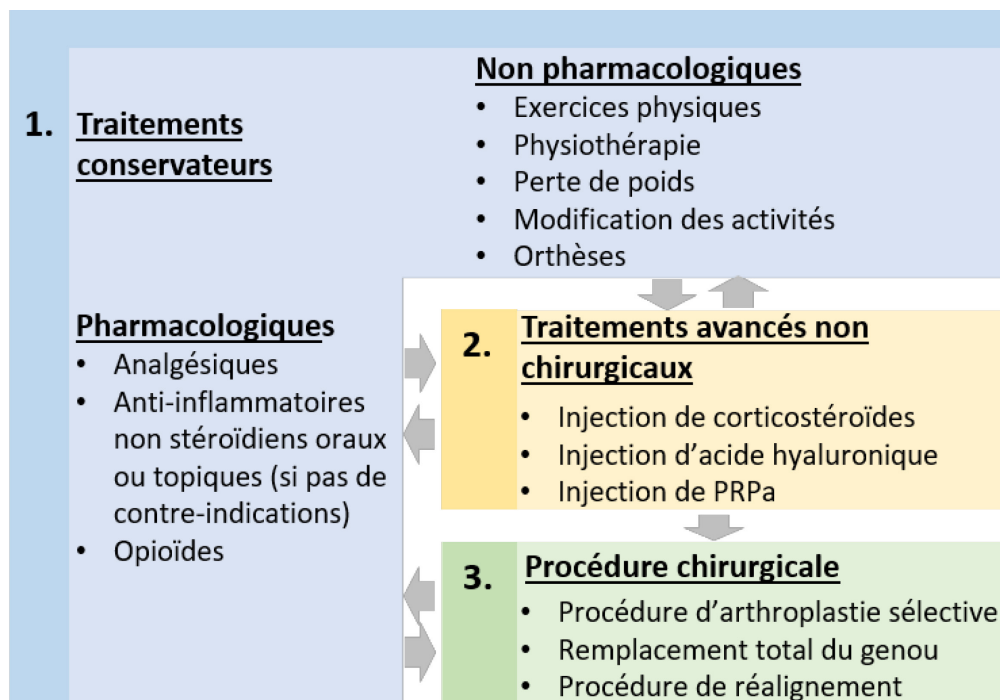
Grade radiographique	0	I	II	III	IV
Classification	Normale	Douteuse	Légère	Modérée	Sévère
Description	Aucune caractéristique d'arthrose	Présence d'ostéophytes de très petite taille et de signification douteuse	Présence d'ostéophytes définis sans amincissement de l'espace articulaire	Amincissement modéré de l'espace articulaire	Amincissement sévère de l'espace articulaire avec sclérose de l'os sous-chondrale

¹² Société de l'arthrite. À propos de l'arthrite [site Web]. Disponible à : <https://arthrite.ca/a-propos-de-l-arthrite/les-types-d-arthrite-de-a-a-z/types/arthrose/symptomes-et-diagnostic-de-l-arthrose>.

3.2 Prise en charge de l'arthrose du genou

Le cartilage a des capacités intrinsèques limitées de régénération et de réparation. C'est pourquoi, lorsque l'AG progresse, elle est irréversible, et ce, malgré une prise en charge thérapeutique [Glyn-Jones *et al.*, 2015]. Les traitements de l'AG ne sont pas curatifs, mais ont pour objectif le soulagement de la douleur et le maintien d'un certain niveau de fonctionnalité. La prise en charge peut inclure des traitements non pharmacologiques et pharmacologiques, et suit généralement la trajectoire de soins présentée dans la [figure 2](#). Elle peut néanmoins être plurimodale, dans la mesure où le patient peut adopter une combinaison de traitements et de services. Dans le cas où le patient demeure symptomatique malgré les traitements et que le cartilage est gravement atteint (grade IV), une option chirurgicale telle qu'une arthroplastie totale du genou est envisagée.

Figure 2 Prise en charge de l'arthrose du genou



Abréviation : PRPa : plasma autologue riche en plaquettes.

3.3 Contexte québécois

Appliquée au contexte québécois, la prévalence de l'AG correspondrait à environ 269 000 Québécois, âgés de 20 ans et plus, atteints de cette maladie. Sur la base de consultations menées auprès d'experts, le diagnostic est généralement établi par un médecin de famille lorsque le patient commence à percevoir des signes et des symptômes de la maladie (décrite dans la [section 3.1](#)). Les stratégies de traitement adoptées par les cliniciens au Québec s'appuient sur la trajectoire de soins présentée dans la [figure 2](#) et sur l'approche plurimodale, qui combine à la fois les traitements conservateurs et ceux plus avancés. L'approche proactive des patients atteints d'AG par

le maintien d'une forme physique est importante et fortement recommandée par les cliniciens au Québec. Le physiothérapeute a un rôle important dans le cheminement du patient puisqu'il peut lui enseigner les principes de mobilisation physique et de gestion du poids et ainsi l'orienter vers une prise en charge adaptée à son besoin quotidien. Lorsque les traitements conservateurs sont un échec, que le patient demeure symptomatique et que la douleur persiste, le médecin de famille dirige alors généralement son patient vers un spécialiste (physiatre, médecin du sport, chirurgien orthopédique, etc.) afin d'obtenir un avis concernant l'utilisation de traitements plus avancés non chirurgicaux.

3.4 Besoins non comblés

Un manque d'options thérapeutiques et de services de même qu'une iniquité dans l'accessibilité à ces derniers se dégagent de la prise en charge des patients atteints d'AG au Québec. En effet, certaines stratégies de traitements non pharmacologiques conservateurs (perte de poids, programme d'activité physique, etc.) peuvent s'avérer inapplicables pour certains patients ou dépasser leur capacité à les réaliser. Les services de physiothérapie sont souvent inaccessibles dans le système de santé publique puisqu'ils sont généralement offerts en priorité aux patients hospitalisés et variables selon leurs régimes assurantiels. La seule option de traitement pharmacologique avancé, non chirurgical, couverte par le système de santé publique québécois est celle des injections intra-articulaires de corticostéroïdes (CS). Ce traitement procure un certain soulagement de la douleur qui demeure cependant transitoire (1 à 8 semaines) [Testa *et al.*, 2021] de telle sorte qu'une répétition du traitement à intervalles réguliers est nécessaire. De surcroît, certaines données probantes indiquent que les injections de CS pourraient exercer un effet délétère sur le cartilage et précipiter la progression de l'AG [Zeng *et al.*, 2019; McAlindon *et al.*, 2017]. L'usage des opioïdes offre aussi des résultats mitigés quant au contrôle de la douleur en plus d'exposer les patients aux problèmes liés à un usage excessif [Lee *et al.*, 2019].

3.5 Perspectives des experts consultés

Certains experts soulèvent que, bien qu'il y ait plusieurs options pour soulager les symptômes de l'AG, une minorité de celles-ci est accessible ou couverte par le système de santé publique. Ils soulignent aussi l'existence de patients en impasse thérapeutique, pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable en raison de la présence de comorbidités, de risques associés ou simplement par choix. Ces patients n'ont alors que peu d'options pour soulager leurs symptômes, comme la prise régulière d'opiacés, alors qu'il s'agit généralement de patients âgés pour lesquels ce type de médicaments engendre des effets indésirables non négligeables. Il est donc important, selon eux, de trouver d'autres options de traitement pour ce type de patients. Certains experts soulèvent d'ailleurs que, d'un point de vue éthique, émerge un enjeu selon lequel le patient et le clinicien sont confrontés au choix d'opter, ou non, pour une injection de corticostéroïdes qui procure un soulagement de la douleur transitoire et qui doit être répétée, au prix d'une possible accélération de la dégradation de l'état du patient à long terme.

Les experts consultés sont d'avis que bien qu'une procédure chirurgicale puisse combler le besoin de santé chez certains patients bien sélectionnés, celle-ci n'est pas exempte de complications. Finalement, les listes d'attente pour une chirurgie laissent certains patients sans traitement adéquat pour de longues périodes. En conséquence, un certain nombre de patients se retrouvent en impasse thérapeutique avec un besoin de santé non comblé.

3.6 Perspectives des patients

L'AG affecte plusieurs sphères de la vie des patients, notamment le travail, la santé mentale, l'estime de soi, la vie familiale, la capacité à tisser des liens sociaux, les amitiés et l'éducation. La douleur est le fardeau le plus cité par les répondants au sondage réalisé par l'INESSS et distribué par la Société de l'arthrite. Elle peut être permanente, aiguë ou imprévisible et limite la fonctionnalité. La douleur semble être de plus en plus difficile à soulager lorsqu'elle devient chronique.

Pour plusieurs des répondants, le soulagement de la douleur à long terme et l'atténuation des effets indésirables des médicaments représentent des besoins importants à combler. Un traitement qui répondrait à ces deux éléments aurait des répercussions positives sur la qualité de vie des patients dans son ensemble.

Des représentants de la Société de l'arthrite sont d'avis que la prise en charge est actuellement sous-optimale en comparaison d'autres juridictions, notamment en termes d'accès à la physiothérapie.

4 DESCRIPTION DES PRODUITS SYNVISC^{MD} ET SYNVISC-ONE^{MD}

4.1 Propriétés et mécanisme d'action

L'acide hyaluronique (AH), ou hyaluronane, existe à l'état naturel dans le tissu cartilagineux et se présente sous forme d'un polysaccharide linéaire constitué d'une longue chaîne répétée de deux monosaccharides, l'acide D-glucuronique et le N-acétyl-D-glucosamine [Moreland, 2003]. La longueur et le poids moléculaire de la molécule sont déterminés par le nombre d'unités de ce maillon (environ 6000 kDa à l'état naturel dans une articulation saine). Plusieurs propriétés biologiques et mécanismes d'action de l'AH sont rapportés dans la littérature [Altman *et al.*, 2015]. L'AH forme notamment un réseau moléculaire flexible qui a la capacité de retenir de grandes quantités d'eau, formant un gel viscoélastique d'un volume considérable dans l'espace interfibrillaire du cartilage. Cette propriété contribue au maintien de la structure du cartilage et crée une pression de gonflement qui permet notamment de résister aux forces de compression [Laluque, 2020].

Plusieurs préparations contenant des dérivés d'acide hyaluronique sont disponibles sur le marché et diffèrent selon :

- leur constituant principal : hyaluronane/sodium hyaluronate : longue chaîne disaccharidique de longueur variable; ou hylane : chaîne d'hyaluronanes liés chimiquement;
- leur origine : animale ou bactérienne;
- leur poids moléculaire : il dépend du type de constituant et du nombre de réticulations. Il définit les propriétés biologiques du produit et influence sa viscosité et donc son effet biologique, sa vitesse de dégradation après injection et le nombre d'injections nécessaire.

Les produits Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} ou hylane G-F 20 consistent en un mélange de deux types d'hyalanes liés chimiquement, l'hylane A (80 %) et l'hylane B (20 %). Ces deux hyalanes sont d'origine aviaire (extraits de crêtes de coq après broyage, traitement chimique et purification), une différence par rapport aux acides hyaluroniques fabriqués ultérieurement par fermentation bactérienne. Le poids moléculaire de l'hylane G-F 20 est de 6 000 kDa. Deux formulations d'hylane G-F 20 sont disponibles : Synvisc-One^{MD}, qui nécessite une simple injection de 6 ml, et Synvisc^{MD}, qui nécessite une série de 3 injections de 2 ml chacune à raison de 1 injection par semaine pendant 3 semaines¹³.

¹³ Tiré des modes d'emploi de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} fournis par le fabricant.

4.2 Autorisation de mise sur le marché

Au Canada, les produits d'AH sont homologués comme dispositifs médicaux et non comme des médicaments ([tableau 3](#)). Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} ont été homologués par Santé Canada (en 1999 et 2009, respectivement) comme dispositifs médicaux de classe IV¹⁴. Pour ce type de classement, les demandes d'homologation sont soumises à un examen des données probantes d'efficacité clinique et d'innocuité, de surveillance et de conformité.

Aux États-Unis, la FDA a approuvé la mise sur le marché de sept produits d'AH pour l'injection intra-articulaire dans le genou. Tous ces produits sont homologués comme dispositifs médicaux de classe III et sont indiqués pour le traitement de la douleur chez les patients atteints d'AG qui ont eu un échec dans la réponse aux traitements conservateurs non pharmacologiques et aux analgésiques simples comme l'acétaminophène. En 2018¹⁵, la FDA a toutefois annoncé son intention de considérer la possibilité de classer les AH comme médicaments et non comme dispositifs médicaux, puisque la littérature scientifique démontre que les AH ont aussi des propriétés chimiques et pas seulement mécaniques.

4.3 Utilisation actuelle du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} dans la prise en charge de l'arthrose du genou au Québec

Synvisc^{MD} est l'un des premiers agents de viscosupplémentation qui s'est implanté sur le marché au Québec en 1999, et ce, pour plusieurs indications qui incluent l'arthrose du genou, de la hanche, de la cheville et de l'épaule.

L'acte d'injection du produit constitue un service médical couvert par la RAMQ. Le patient doit cependant se procurer le produit par lui-même et réclamer le coût à son assurance privée ou l'assumer directement. Certains cliniciens désaffiliés de la RAMQ (une faible proportion, selon les experts) peuvent toutefois proposer des injections d'AH à des tarifs variables (quelques centaines de dollars).

Selon les indications mentionnées dans la monographie¹⁶, le Synvisc^{MD} et le Synvisc-One^{MD} peuvent être administrés à tous les stades de l'AG et présentent une efficacité optimale chez les patients qui mobilisent activement et régulièrement le genou atteint.

¹⁴ Au Canada, les instruments médicaux sont regroupés en quatre classes selon leur niveau de risque attendu sur la santé et la sécurité d'une personne. Les instruments médicaux de classe I présentent le risque le plus faible pour les utilisateurs (ne nécessitent pas d'homologation, mais une licence d'établissement) et ceux de classe IV présentent le risque le plus élevé pour les utilisateurs (Santé Canada. À propos des instruments médicaux [site Web]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/propos-instruments-medicaux.html>).

¹⁵ Food and Drug Administration (FDA). [Docket No. FDA-2018-N-4627] Intent to consider the appropriate classification of hyaluronic acid intra-articular products intended for the treatment of pain in osteoarthritis of the knee based on scientific evidence. Disponible à : <https://s3.amazonaws.com/public-inspection.federalregister.gov/2018-27351.pdf>.

¹⁶ Tiré des modes d'emploi de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} fournis par le fabricant.

Tableau 3 Principaux acides hyaluroniques utilisés au Québec pour le traitement de l'arthrose du genou

	ACIDE HYALURONIQUE (AH)							AH COMBINÉ À UN CS
	Durolane ^{MD}	Monovisc ^{MD}	Neovisc ^{MD}	Neovisc-One ^{MD} Neovisc+ ^{MD}	Orthovisc ^{MD}	Synvisc ^{MD} Synvisc-One ^{MD}	Synolis VA ^{MD}	Cingal ^{MD}
Fabricant	Bioventis	Pendopharm	Stellar pharmaceuticals	Fidia Farmaceutici S.p.A.	Pendopharm	Sanofi	Aptissen	Pendopharm
Date homologation; classe de dispositif	2003; Classe III	2009; Classe III	1999; Classe III	2020; Classe III	1999; Classe III	1999 et 2009; Classe IV	2015; Classe III	2015; Classe III
Constituant; type; concentration	Acide hyaluronique stabilisé non animal (NASHA); 20 mg/ml	Hyaluronate de sodium; légèrement réticulé; 20 mg/ml	Hyaluronate de sodium; linéaire; 10 mg/ml	Hyaluronate de sodium 1.5 %	Hyaluronate de sodium; 30 mg/2 ml	Hylane A (80 %) et hylane B (20 %); mélange d'AH réticulé et linéaire	Hyaluronate de sodium + Sorbitol 40 mg/80 mg 80 mg/160 mg	88 mg de Monovisc ^{MD} + 18 mg hexasétronide triamcinolone
Origine	Fermentation bactérienne [†]	Fermentation bactérienne [†]	Fermentation bactérienne [†]	Fermentation bactérienne [†]	Aviaire [‡]	Aviaire [‡]	Fermentation bactérienne [†]	Fermentation bactérienne [†]
Nombre d'injections pour un cycle de traitement (volume)	1 (1 ml) 1 (3 ml)	1 (4 ml)	3 (2 ml) 1 (6 ml)	(4 ml) (2 ml)	3-4 (2 ml)	3 (2 ml) 1 (6 ml)	1 ou multiples (2 ml) 1 (4 ml)	1 (4 ml)
Poids moléculaire (kDa)	> 100 000	Entre 1 000 et 2 900	n.d.	Haut poids moléculaire ¹⁷	Entre 1 000 et 2 900	6 000	2 000	Entre 1 000 et 2 900
Indication	Arthrose du genou, de la hanche, de la cheville, des doigts et des orteils	Arthrose du genou	Arthrose du genou	Arthrose du genou	Arthrose du genou	Arthrose du genou, de la hanche, de l'épaule et de la cheville	Arthrose du genou	Arthrose du genou

Abréviations : AH : acide hyaluronique; CS : corticostéroïdes; kDa : kilodalton; mg : milligramme; ml : millilitre; n.d. : non défini.

[†] issu d'une souche de *streptococcus equi*.

[‡] issu d'extraits de crête de coq.

¹⁷ Tiré du mode d'emploi de Neovisc^{MD} 1,5 %.

5 VOLET THÉRAPEUTIQUE – SYNVISC^{MD} ET SYNVISC-ONE^{MD} (HYLANE G-F 20)

Selon l'algorithme de traitement de l'AG, les injections d'acide hyaluronique et celles de CS sont généralement proposées lorsque les traitements conservateurs sont un échec ([figure 2](#)). Ainsi, les injections de CS et de placebo constituent les comparateurs à partir desquels l'effet thérapeutique du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} a été évalué.

La revue de la littérature a permis de retenir plusieurs études cliniques dont les résultats sont décrits ci-dessous et dont la qualité a été évaluée et présentée à l'annexe C.

Pour l'évaluation des paramètres d'efficacité du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD}, la stratégie de recherche documentaire a mené à la sélection de six études cliniques prospectives, à répartition aléatoire et à double insu ([tableau 5](#)). Dans celles-ci, qui couvrent la période de 2007 à aujourd'hui, seul le Synvisc-One^{MD} est évalué. Dans quatre de ces études, le Synvisc-One^{MD} est comparé à un CS (Triamcinolone hexacétonide) [Campos *et al.*, 2017; Vaishya *et al.*, 2017; Tammachote *et al.*, 2016; Campos *et al.*, 2013]. Dans deux études cliniques, le Synvisc-One^{MD} est comparé à une solution saline (considérée comme un placebo) [Ke *et al.*, 2021; Chevalier *et al.*, 2010] ([tableau 5](#)). Une méta-analyse en réseau [Chevalier *et al.*, 2020] a aussi été repérée. Elle compare quatre types d'injections, incluant du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD}, d'autres types d'acide hyaluronique, des CS et une solution saline (considérée comme un placebo).

Pour l'évaluation de l'innocuité du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD}, le repérage scientifique a été élargi de façon à inclure, en plus des six études cliniques prospectives déjà retenues pour l'efficacité ([tableau 7](#)), sept études observationnelles ([tableau 8](#)) qui présentaient des données pertinentes pour l'évaluation de l'innocuité en raison de leurs effectifs importants ou encore des résultats rapportés [Ong *et al.*, 2020; Boutefnouchet *et al.*, 2017; Heger *et al.*, 2016; Pal *et al.*, 2014; Conrozier *et al.*, 2009; Waddell et Bricker, 2006a; Waddell et Bricker, 2006b].

Pour l'évaluation de la qualité de vie à la suite d'une injection de Synvisc^{MD} ou de Synvisc-One^{MD}, quatre études cliniques ont été sélectionnées, soit deux études observationnelles [Kearey *et al.*, 2017; Pal *et al.*, 2014], une étude prospective [Briggs *et al.*, 2012] et une étude à long terme de phase 4 [Rat *et al.*, 2011] ([tableau 9](#)).

5.1 Mesure de la réponse thérapeutique pour l'arthrose du genou

5.1.1 Description des échelles et des questionnaires d'évaluation

Les outils les plus couramment utilisés dans les études évaluant un traitement pour l'AG se présentent sous forme d'échelles ou de questionnaires validés dans lesquels le patient s'autoévalue en répondant à une série de questions qui couvrent diverses dimensions. Chaque dimension totalise un certain nombre de points, ce qui permet de mesurer l'effet thérapeutique du produit sur les trois principaux indicateurs qui sont la

douleur, la fonction et l'état général du patient. Certains questionnaires ont aussi une section qui peut être remplie par le clinicien à la suite d'un examen physique. Les questionnaires utilisés dans les études cliniques sélectionnées sont brièvement décrits ci-dessous.

- **Échelle visuelle analogue (EVA) (ou VAS, *Visual Analog Scale*)** [Alghadir *et al.*, 2014]. Réglette recto verso sur laquelle le patient pointe son niveau de douleur et, de l'autre côté, l'évaluateur inscrit le score qui correspond au curseur indiqué par le patient. Scores de 0-10 ou de 0-100 : plus le score est élevé, plus la douleur est intense.
- **Échelle KSS (*Knee Society Score*)** [Lingard *et al.*, 2010]. Questionnaire rempli par le clinicien (à la suite d'un examen physique et de diverses activités physiques de flexion/extension, d'alignement, de stabilité, de marche, etc.) et par le patient qui s'autoévalue sur ses symptômes, sa satisfaction, ses attentes, sa fonctionnalité dans les activités quotidiennes et ses loisirs, etc. Scores de 0-100 : un score élevé indique une bonne condition.
- **Échelle WOMAC (*Western Ontario and McMaster universities arthritis index*)** [Bellamy *et al.*, 1988]. Autoévaluation par le patient qui mesure 3 dimensions : fonction (17 questions (qu.)), douleur (5 qu.) et raideur (2 qu.). Scores de 0-5 ou de 0-100 : un score élevé signifie un niveau d'atteinte important.
- **Échelle Lequesne (ou *Lequesne knee index*)** [Lequesne *et al.*, 1987]. Questionnaire d'entrevue avec le clinicien qui mesure 3 dimensions : la douleur (5 qu.), la distance de marche (2 qu.) et la fonction (4 qu.). Scores de 0-24 : un score élevé signifie une atteinte sévère (si l'indice est ≥ 14 , l'atteinte est extrêmement sévère et une chirurgie peut être envisagée).
- **Échelle Lysholm (ou *Lysholm Knee Score*)** [Kocher *et al.*, 2004]. Auto-évaluation par le patient qui mesure la douleur (25 points), l'instabilité (25 points), le blocage (15 points), le gonflement (10 points), la boiterie (5 points), la facilité à monter les escaliers (10 points), l'agenouillement (5 points) et le besoin d'aide (5 points). Scores de 0-100 : un score élevé signifie une bonne condition avec peu de symptômes et d'invalidité.

5.1.2 Caractérisation de la différence minimale cliniquement importante

De ces outils de mesure, un score final est obtenu et reflète, en un seul nombre, un critère de jugement sur le soulagement de la douleur, l'amélioration de la fonction ou de l'état général. Cependant, une des difficultés rencontrées dans l'analyse des résultats ainsi obtenus est de déterminer si l'effet du produit évalué reflète une amélioration cliniquement importante pour les patients, par une différence de score avec son comparateur. Pour cela, il est nécessaire de définir le seuil qui détermine la différence minimale cliniquement importante (DMCI) [McGlothlin et Lewis, 2014; Cook, 2008; Jaeschke *et al.*, 1989]. Or, la littérature révèle une certaine variabilité dans les valeurs de seuil de DMCI, notamment pour l'évaluation de la douleur liée à l'AG [Concoff *et al.*, 2019]. L'absence de consensus de la communauté scientifique [Maredupaka *et al.*, 2020]

quant à cette variabilité de DMCI complexifie l'évaluation de l'efficacité du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD}.

L'étendue des valeurs de DMCI trouvées dans la littérature est présentée dans le [tableau 4](#) et est aussi reproduite dans les graphiques des figures 3 à 6, sous forme d'une bande grise, afin de faciliter l'interprétation des résultats des études cliniques.

Tableau 4 Valeurs de différence minimale cliniquement importante (DMCI) pour diverses échelles de mesure de la douleur, de la fonction, de la raideur et de l'état général

Échelle de mesure	Plage de DMCI	Référence des revues
Douleur		
EVA ¹⁸	8,4 – 30	Concoff <i>et al.</i> , 2019; Copay <i>et al.</i> , 2018
KSS (<i>knee score</i>)	5,9 – 8,9	Maredupaka <i>et al.</i> , 2020
WOMAC	6,0 – 36,0 (/100) 1,2 – 7,2 (/20)	Maredupaka <i>et al.</i> , 2020; Copay <i>et al.</i> , 2018
Fonction		
KSS (<i>function</i>)	6,4 – 10,3	Maredupaka <i>et al.</i> , 2020
Lysholm	-	-
WOMAC	6,0 – 33,0 (/100) 4,1 – 22,4 (/68)	Maredupaka <i>et al.</i> , 2020; Copay <i>et al.</i> , 2018
Raideur		
WOMAC	6,0 – 25,0 (/100) 0,5 – 2,0 (/8)	Maredupaka <i>et al.</i> , 2020; Copay <i>et al.</i> , 2018
État général		
KSS	5 – 34,5	Copay <i>et al.</i> , 2018
WOMAC	5 – 15 6 % du score maximal	Maredupaka <i>et al.</i> , 2020; Copay <i>et al.</i> , 2018 Copay <i>et al.</i> , 2018
Lequesne	-	-

Abréviations : DMCI : différence minimale cliniquement importante; EVA : échelle visuelle analogue; KSS : *Knee Society Clinical Rating System*; WOMAC : *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*.

5.1.3 Perspectives des experts

Les experts indiquent que les questionnaires d'évaluation des études cliniques sur l'AG ne sont généralement pas utilisés en contexte réel de soins. Selon eux, l'évaluation de l'effet d'un traitement se fait en discutant avec le patient, en le questionnant sur son état général, sur ses activités et en vérifiant s'il a perçu des changements quant à sa fonctionnalité.

¹⁸ Résultats rapportés pour une échelle de 100 mm.

5.2 Efficacité clinique du Synvisc-One^{MD}

5.2.1 Résultats des études comparant le Synvisc-One^{MD} à un CS

Les caractéristiques principales des quatre études cliniques comparant le Synvisc-One^{MD} à un CS sont présentées dans le [tableau 5](#). La qualité des études, variant de faible à élevée, a été évaluée et est présentée à l'annexe C. Les résultats d'efficacité de chacune de ces études sont décrits successivement dans cette section.

Tableau 5 Études cliniques principales évaluant l'efficacité du Synvisc-One^{MD}

 Triamcinolone hexacétone (corticostéroïdes)
  Synvisc-One^{MD}
 Combinaison [Triamcinolone hexacétone + Synvisc-One^{MD}]
  Solution saline

Étude clinique; réf.		COMPARAISON AVEC UN CORTICOSTÉROÏDE								COMPARAISON AVEC UNE SOLUTION SALINE				
		Vaishya <i>et al.</i> , 2017		NCT03090698; Campos <i>et al.</i> , 2017			NCT01874574; Tammachote <i>et al.</i> , 2016		Campos <i>et al.</i> , 2013		NCT00131352; Chevalier <i>et al.</i> , 2010 (Étude SOUND)		NCT03190369; Ke <i>et al.</i> , 2021 (Étude C-SOUND)	
Type, devis		Prospective, à répartition aléatoire, type d'insu n.d.		Phase 4, prospective, à répartition aléatoire, à double insu			Prospective, à répartition aléatoire, à double insu		Prospective, à répartition aléatoire, à double insu		Prospective, à répartition aléatoire, à double insu		Prospective, à répartition aléatoire, à double insu	
Bras, n injection (vol)		1 (?) CS (40 mg)	1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	1 (1 ml) CS (20 mg/ml)	1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	1 (7 ml) [6 ml Synvisc-One ^{MD} + 1 ml CS]	1 (6 ml) [1 ml CS (40 mg) + 5 ml lidocaïne avec épinéphrine]	1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	1 (7 ml) [6 ml Synvisc-One ^{MD} + 1 ml CS]	1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	Arthrocentèse + 1 (6 ml) solution saline	Arthrocentèse + 1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	1 (6 ml) solution saline	1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}
n traités		40	42	53	50	50	55	55	52	52	129	124	220	218
Interruption de suivi (n total), cause		(0)	(0)	(15) Perte de suivi	(14) Perte de suivi	(20) 19 pertes de suivi 1 décès non lié	(6) Perte de suivi	(5) Perte de suivi	(6) 1 El sévère 2 déménagements 3 inconnues	(5) 1 chirurgie 1 déménagement 3 inconnues	(12) 3 El 2 non-adhérences 1 désistement 4 inefficacités	(9) 1 El 1 non-adhérence 1 désistement 6 inefficacités	(1) Faible compliance ou autres raisons	(6) Faible compliance ou autres raisons
n analysés (date), type d'atteinte		40, 11 unilatéral 29 bilatéral	42, 11 unilatéral 31 bilatéral	51 (à 1 m) 40 (à 3 m) 38 (à 6 m)	46 (à 1 m) 38 (à 3 m) 36 (à 6 m)	46 (à 1 m) 36 (à 3 m) 30 (à 6 m)	49	50	52 (à 1 s.) 51 (à 4 s.) 46 (à 12 s. et 24 s.)	52 (à 1 s. et 4 s.) 47 (à 12 s. et 24 s.)	117 n.d.	115 n.d.	220 Unilatéral	218 Unilatéral
Analyse des cas bilatéraux		Même traitement, 1 seule évaluation de l'ensemble		Genoux randomisés et 2 évaluations séparées			n.d.		Même traitement, 1 évaluation du genou le + atteint					
Grade n (%)	I	0	0	100 % Grades IV, patient en attente de chirurgie			12	10	6 (11)	7 (13)	0	0	24 (10,9)	31 (14,1)
	II	22 (55)	18 (43)	Aucune description démographique			11	11	16 (31)	14 (27)	51 (39,2)	63 (51,2)	116 (52,7)	105 (47,7)
	III	18 (45)	24 (57)				19	22	18 (35)	18 (35)	78 (60,0)	60 (48.8)	80 (36,4)	84 (38,2)
	IV	0	0				7	7	12 (23)	13 (25)	1 (0,8)	0 (0)	0	0
Sevrage therap.		n.d.		n.d.			n.d.		n.d.		Oui mais durée n.d.			
Retrait effusion		oui		n.d.			Oui		Oui		n.d.			
Méthode d'injection		n.d.		n.d.			Injection de 1 ml d'air dans l'articulation		n.d.		n.d.			
Médication concomitante		n.d.		AINS non permis			Non permise		Permise : paracétamol et traitements usuels [§] ; AINS non permis		Permise : Paracétamol, analgésique, AINS, aspirine (autre raison que AG)		Permise : acétaminophène, acétaminophène/oxycodone, acétaminophène/tramadol	
Suivi		Base, 1 s., 4 s., 12 s. et 24 s.		Base, 1 m, 3 m et 6 m			Base, 1 s., 2 s., 1 m, 2 m, 3 m, 4 m, 5 m et 6 m + mesure de la douleur à 24 h, 48 h et 72 h		Base, 1 s., 4 s., 12 s. et 24 s.		Base, 1 s., 4 s., 8 s., 12 s., 18 s. et 26 s. + 4 s. avec 1 nouvelle injection de Synvisc-One ^{MD} (évaluer l'innocuité)		Base, 1 s., 4 s., 8 s., 12 s., 16 s., 20 s. et 26 s.	
Évaluation des risques de biais par l'INESSS (outils Rob2.2)		 Élevé		 Élevé			 Faible		 Modéré		 Faible		 Faible	
		o Type d'insu non spécifié. o Volumes injectés de CS non spécifiés. o Disproportion des grades III entre les 2 groupes.		o Pertes de suivi très élevées n= 49 (32 %) – Patients grade IV o Volumes injectés différents entre les 3 groupes. o Atteintes bilatérales traitées et évaluées séparément			o Pertes de suivi, n=11 (9 %)		o Pertes de suivi, n=11 (10 %) o Volumes injectés légèrement différents		o Disproportion des grades III et IV entre les 2 groupes.			

Abréviations : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; h : heure; m : mois; ml : millilitres, n.d. : non défini; s. : semaine.

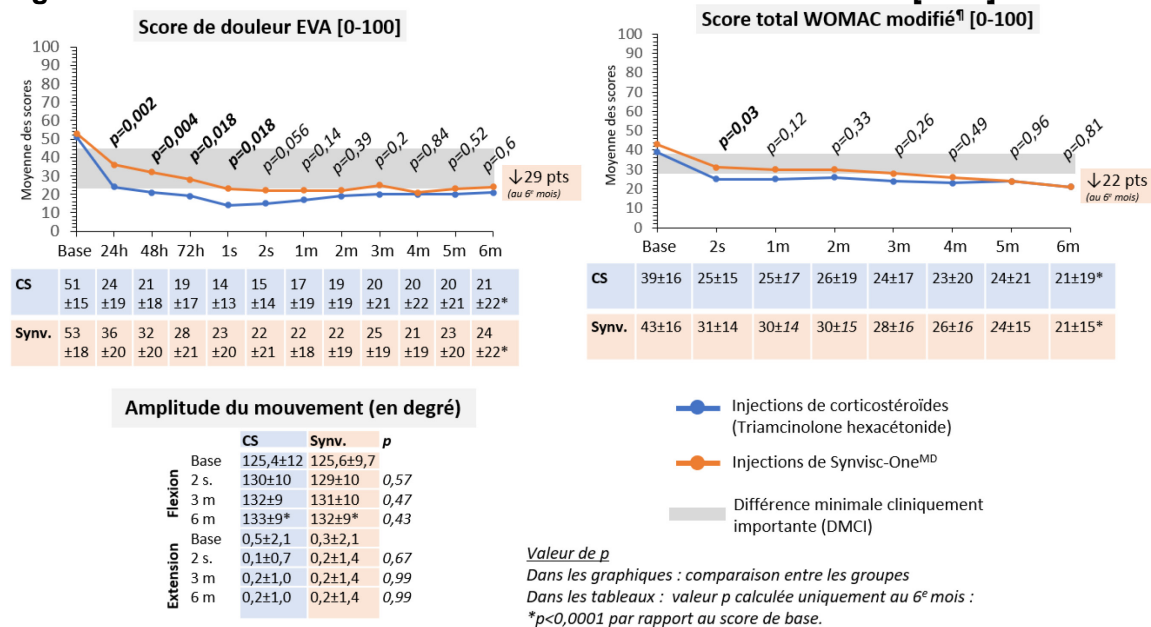
§ Les traitements usuels considérés dans cette étude consistent en l'éducation du patient par de la documentation, des brochures, du matériel audiovisuel, des conseils de chirurgiens orthopédiques, nutritionnistes, psychologues, ergothérapeutes, physiothérapeutes, éducateurs physiques et travailleurs sociaux.

5.2.1.1 Étude de Tammachote *et al.* [2016]

L'objectif de cette étude prospective, à répartition aléatoire et à double insu, était de comparer l'efficacité du Synvisc-One^{MD} par rapport à un CS (Triamcinolone hexacétone) sur la base d'une seule injection pour ces deux types de traitements. Les dimensions évaluées étaient la douleur et la fonction, mesurées grâce à l'échelle de WOMAC ou par un examen clinique de l'amplitude du mouvement du genou, à différents temps entre les premières heures suivant l'injection et le terme du suivi au 6^e mois. Une cohorte de 110 patients atteints d'AG de grades I à IV a reçu une injection d'un des deux traitements, et les résultats de 99 de ces patients ont été analysés (n = 11 (9 %) interruptions de suivi). Dans cette étude, le volume d'injection était équivalent entre les deux groupes et la répartition des patients atteints de différents grades d'AG était proportionnelle au sein de ceux-ci ([tableau 5](#)).

Les résultats d'intérêt sont présentés dans la [figure 3](#). Les deux types de traitements procurent aux patients une amélioration clinique importante de leur douleur et de leur fonction, entre la 2^e semaine et le 6^e mois, par rapport aux scores de base sur une échelle de WOMAC. Lors des deux premières semaines suivant les injections, cette amélioration observée pour ces deux dimensions semble toutefois cliniquement et statistiquement plus importante chez les patients ayant reçu le CS par rapport à ceux ayant reçu du Synvisc-One^{MD}. Le suivi au-delà de la 2^e semaine et jusqu'au terme de l'évaluation au 6^e mois révèle qu'il n'y a aucune différence, statistique ou clinique, entre les deux traitements concernant le soulagement de la douleur, l'amélioration de la fonction et même l'amplitude du mouvement du genou.

Figure 3 Résultats d'efficacité de l'étude de Tammachote *et al.* [2016]



Abréviations : CS : corticostéroïdes; EVA : échelle visuelle analogue; h : heure; s. : semaine; m : mois; pts : points; Synv. : Synvisc-One^{MD}; WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

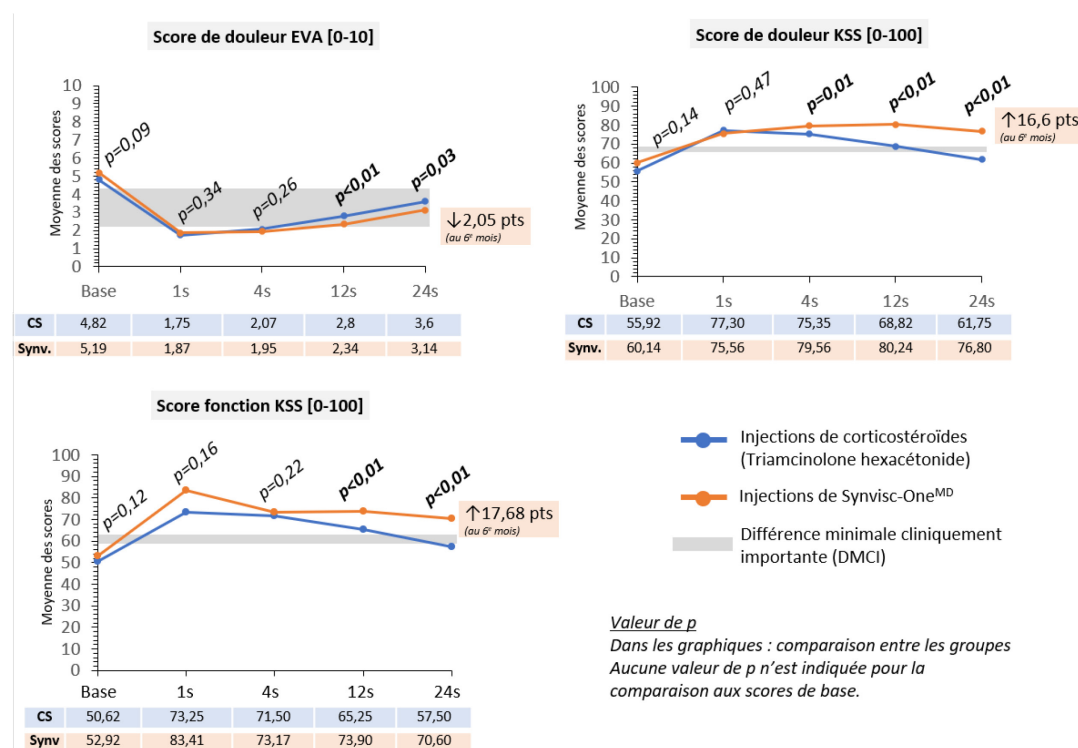
[¶] Score de WOMAC modifié : « The WOMAC was modified to be consistent with Thai culture and was validated. The 3 item modifications were changes from putting on socks to putting on pants, taking off socks to taking off pants, and getting in or out of the bath to taking a bath » [Tammachote *et al.*, 2016].

5.2.1.2 Étude de Vaishya *et al.* [2017]

Cette étude avait aussi pour objectif de comparer l'efficacité d'une seule injection de Synvisc-One^{MD} par rapport à celle contenant un CS (Triamcinolone hexacétone) ([tableau 5](#)). Les dimensions évaluées étaient la douleur et la fonction, mesurées grâce à l'échelle visuelle analogue (EVA) ou KSS, à différents temps entre la première semaine suivant l'injection et le terme du suivi à la 24^e semaine. Un total de 82 patients atteints d'AG de grades II à III ont été répartis aléatoirement dans les deux groupes de traitement. La méthodologie ne spécifie pas si l'étude est réalisée à double ou simple insu et si les volumes injectés étaient similaires dans les deux groupes. Bien que la cohorte de patients traitée avec du Synvisc-One^{MD} avait une proportion de grades III plus élevée (57 %) que le groupe traité avec un CS (45 %), les scores de base pour la douleur et la fonction n'étaient pas statistiquement différents entre ces deux groupes.

Les résultats d'efficacité, présentés dans la [figure 4](#), révèlent un profil de réponse comparable à celui de l'étude de Tammachote [2016], puisque les patients perçoivent une amélioration cliniquement importante de leur douleur et de leur fonction dès la première semaine suivant les deux types d'injections et qui persiste jusqu'au terme à la 24^e semaine. Cependant, contrairement à l'étude précédente, une différence entre les deux types de traitement n'est pas observée à court terme, mais plus tardivement entre la 12^e et la 24^e semaine suivant les injections. Cette différence révèle un soulagement de la douleur et une amélioration de la fonction cliniquement et statistiquement plus significatifs dans le groupe ayant reçu les injections de Synvisc-One^{MD}.

Figure 4 Résultats d'efficacité de l'étude de Vaishya *et al.* [2017]



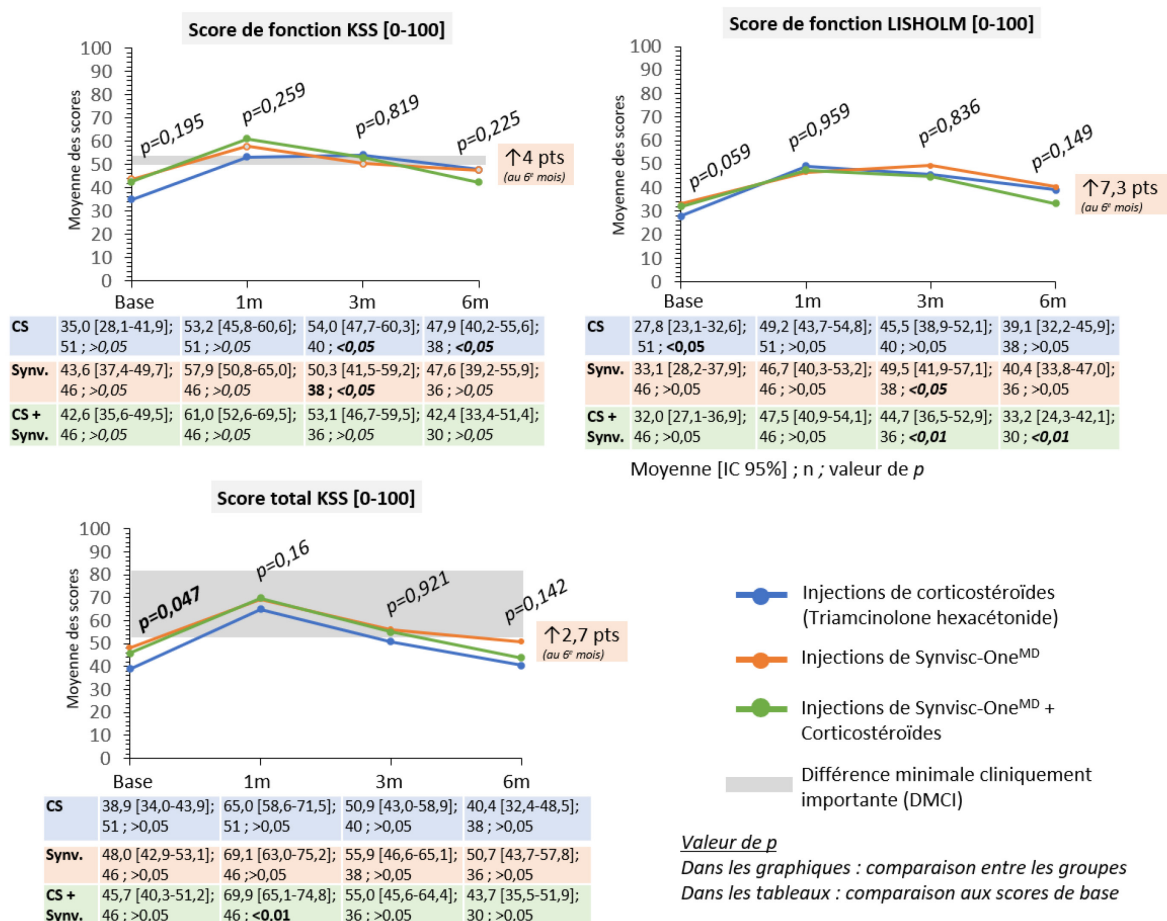
Abréviations : CS : corticostéroïdes; EVA : échelle visuelle analogue; KSS : Knee Society Clinical Rating System; pts : points; s. : semaine; Synv. : Synvisc-One^{MD}.

5.2.1.3 Étude de Campos *et al.* [2017]

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'une seule injection de Synvisc-One^{MD} chez des patients atteints d'AG sévère en attente d'une chirurgie ([tableau 5](#)). Cette étude comportait trois groupes d'interventions afin de comparer les traitements, incluant du Synvisc-One^{MD}, un CS (Triamcinolone hexacétonide) et la combinaison de ces deux traitements. Les dimensions évaluées étaient la fonction et l'état général, mesurés à l'aide des échelles KSS et Lisholm. La douleur ne faisait pas partie des dimensions évaluées dans cette étude. Une cohorte de 153 patients de grade IV a initialement été répartie aléatoirement dans les trois groupes et traitée. Cependant, une forte proportion d'interruptions de suivi (n = 49 (32 %)) en cours d'étude a réduit le nombre de patients évalués à 104 au terme du suivi de l'étude. Cette perte progressive de suivis ajoute un biais important dans l'analyse des résultats lorsqu'ils sont comparés aux scores de base. De plus, bien que l'étude ait été réalisée à double insu, les quantités injectées étaient différentes dans les trois groupes : CS (1 ml), Synvisc-One^{MD} (6 ml) et combinaison de CS avec du Synvisc-One^{MD} (7 ml). Également, les patients atteints d'AG bilatérale pouvaient recevoir deux traitements différents (une différence de quantité injectée étant d'autant plus détectable dans ce cas).

Les résultats de l'étude sont présentés dans la [figure 5](#). La réponse clinique quant à l'amélioration de la fonction et de l'état général à la suite des trois types d'injections semble absente ou très incertaine. De plus, l'effet du traitement sur l'amélioration de la fonction diffère selon l'échelle utilisée. Au 3^e mois de suivi, une amélioration statistiquement significative de la fonction par rapport aux scores de base est toutefois observée avec les deux échelles dans le groupe de patients ayant reçu une injection de Synvisc-One^{MD}. Cette amélioration demeure toutefois inférieure à la DMCI. Il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes de traitement au cours et au terme de l'étude. Il est important de considérer, dans cette étude, les nombreux biais méthodologiques, dont la proportion importante de patients perdus au suivi, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats et la comparaison entre les groupes.

Figure 5 Résultats d'efficacité de l'étude de Campos et al. [2017]



Abréviations : CS : corticostéroïdes; KSS : Knee Society Clinical Rating System; m : mois; n : nombre de patients; pts : points; Synv. : Synvisc-One^{MD}.

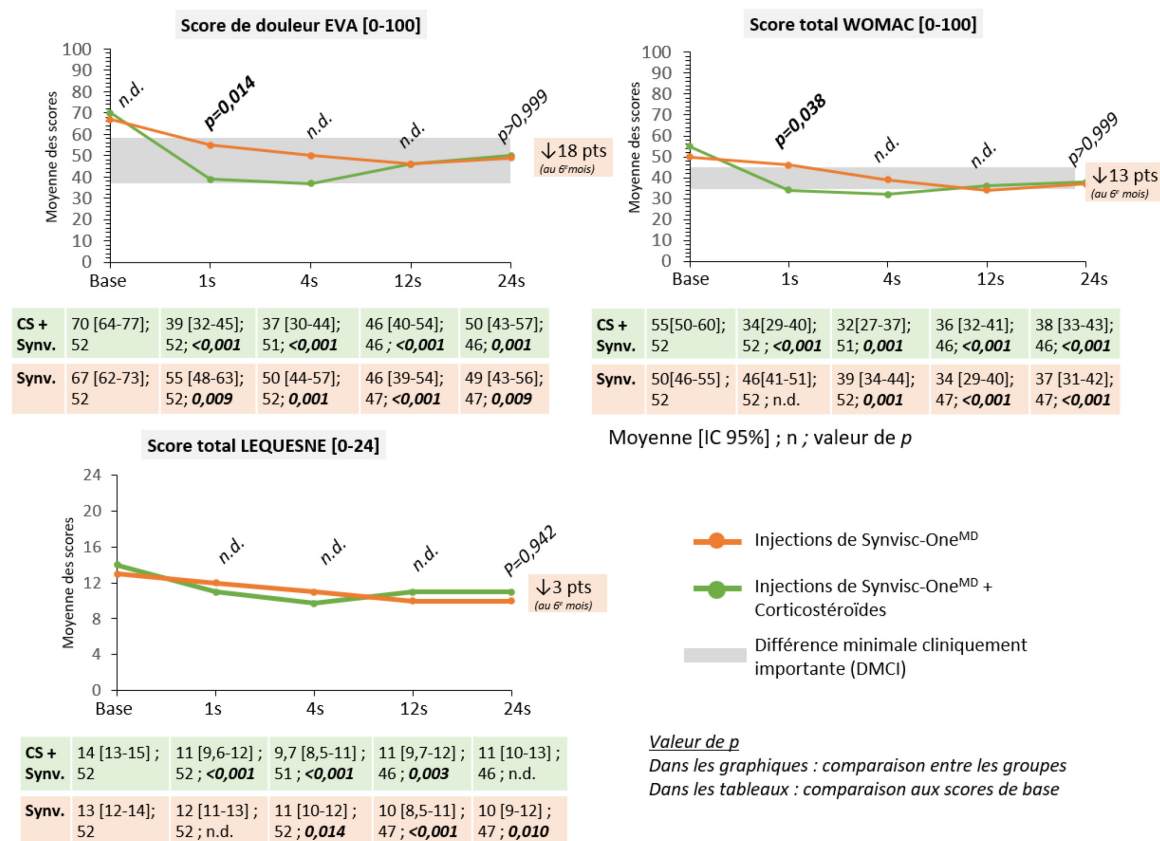
5.2.1.4 Étude de De Campos et al. [2013]

L'objectif de cette étude était de déterminer l'effet de l'addition d'un CS (Triamcinolone hexacétone) à une injection de Synvisc-One^{MD} sur le soulagement de la douleur et l'amélioration de l'état général, sur une durée de suivi de 24 semaines. Un total de 104 patients de grades I à IV ont été répartis aléatoirement dans les deux groupes et ont reçu une injection, à double insu, de Synvisc-One^{MD} ou une combinaison de celle-ci avec un CS (tableau 5). Des interruptions de suivi au cours de l'étude (n = 11 (10 %)) ont mené à l'évaluation finale de 93 patients. L'échelle visuelle analogue a été utilisée pour mesurer la réponse thérapeutique quant au soulagement de la douleur, et les échelles WOMAC et Lequesne ont été utilisées pour mesurer l'effet des traitements sur l'état général.

Les résultats sont présentés dans la figure 6. Dès la 1^{re} semaine, par rapport aux scores de base, les deux traitements procurent un soulagement statistiquement significatif de la douleur et une amélioration de l'état général, mesurés grâce aux échelles EVA et WOMAC, respectivement. Cette amélioration, qui se situe dans l'intervalle de la DMCI, se maintient au-delà de la 1^{re} semaine et tout au long du suivi de 24 semaines pour les

deux traitements. Une différence statistiquement plus importante dans le soulagement de la douleur et l'amélioration de l'état général est observée dans la 1^{re} semaine lorsque l'injection de Synvisc-One^{MD} est combinée à un CS ($p = 0,014$ et $p = 0,038$, respectivement). Cette différence entre les deux types de traitement ne se maintient toutefois pas à plus long terme.

Figure 6 Étude de De Campos *et al.* [2013]



Abréviations : CS : corticostéroïdes; EVA : échelle visuelle analogue; pts : points; s : semaine; Synv. : Synvisc-One^{MD}; WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

5.2.1.5 Résumé des résultats d'intérêt de la méta-analyse en réseau de Chevalier *et al.* [2020]

Cette méta-analyse en réseau avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du Synvisc^{MD}, du Synvisc-One^{MD} et des CS pendant 6 mois suivant l'injection, chez des patients atteints d'AG. Au total, 42 études cliniques distinctes (publiées avant juin 2018) ont été analysées, totalisant 8 047 patients traités sur un maximum de 6 mois. Seulement un quart de ces études évaluaient toutefois spécifiquement du Synvisc^{MD} ou du Synvisc-One^{MD}, dont deux études les comparant avec un CS [Tammachote *et al.*, 2016; Caborn *et al.*, 2004] et trois avec une solution saline (considérée comme un placebo) [Chevalier *et al.*, 2010; Diracoglu *et al.*, 2009; Scale *et al.*, 1994].

Bien que cette analyse ne semble pas comporter d'incohérence entre les comparaisons directes et indirectes et que l'évaluation de la qualité globale ait été jugée satisfaisante (Annexe C-3), elle inclut tout de même certaines études primaires qui présentent des risques de biais modérés ou élevés.

Ainsi, parmi les deux études incluses dans le réseau qui comparaient directement le Synvisc^{MD} ou le Synvisc-One^{MD} à un CS [Tammachote *et al.*, 2016; Caborn *et al.*, 2004], celle de Caborn [2004] comporte des risques de biais modérés ou élevés à plusieurs égards, notamment en ce qui concerne la séquence de randomisation, la préservation de l'insu ou de la non-divulgaration (*concealment*), ainsi que des biais de performance et des biais d'attrition. Ces limites de l'étude de Caborn relevées par les auteurs de la méta-analyse en réseau corroborent l'appréciation effectuée par un organisme ontarien d'évaluation des technologies de la santé [Medical Advisory Secretariat, 2005] qui avait attribué un faible score Jadad (2/5) en plus de souligner que les patients de l'étude étaient au courant du traitement qu'ils avaient reçu. Par ailleurs, de ces deux études ayant une comparaison directe [Tammachote *et al.*, 2016; Caborn *et al.*, 2004], celle de Caborn [2004] est la seule qui démontre une efficacité supérieure du Synvisc^{MD} à 6 mois de suivi. Pour toutes ces raisons et compte tenu de l'influence probablement importante de l'étude de Caborn sur les résultats de la méta-analyse comparant le Synvisc^{MD} ou le Synvisc-One^{MD} aux CS, une incertitude importante demeure quant à l'interprétation des résultats de cette méta-analyse en réseau et des conclusions qui en découlent.

5.2.2 Résultats des études cliniques comparant le Synvisc-One^{MD} à une solution saline (considérée comme un placebo)

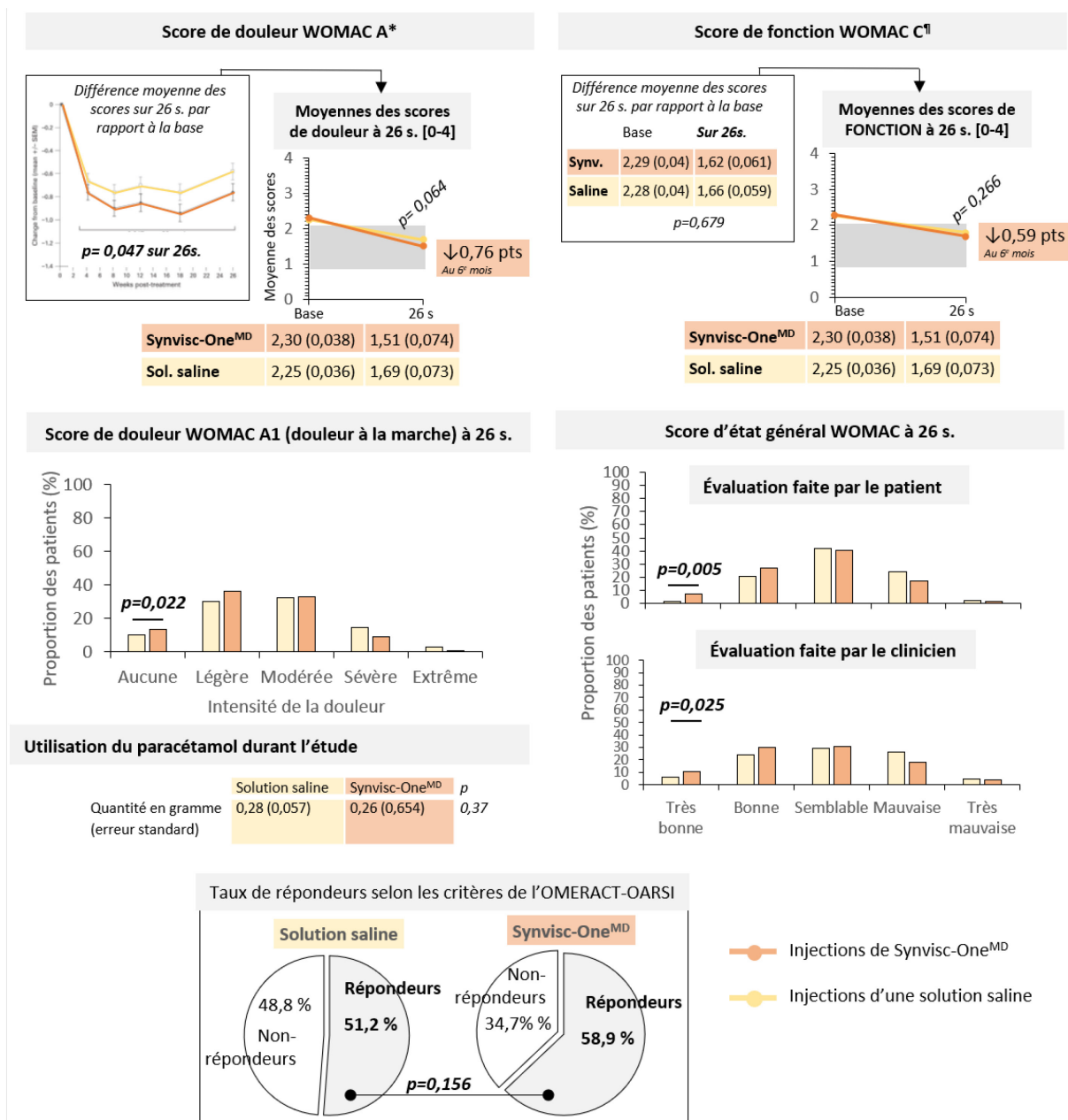
5.2.2.1 Étude de Chevalier *et al.* [2010]

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité d'une seule injection de Synvisc-One^{MD} par rapport à celle d'une solution saline, considérée comme un placebo, pour les trois dimensions (douleur, fonction et état général). Un total de 253 patients, de grades II à IV, répartis de façon aléatoire dans les deux groupes, ont d'abord subi une arthrocentèse à la suite de laquelle ils ont reçu une des deux injections. Des interruptions de suivi (n = 21 (8,3 %)) ont réduit le nombre de patients évalués à 232. L'étude était réalisée à double insu et les quantités injectées étaient similaires dans les deux groupes. Une disproportion dans la répartition des grades était cependant observée dans le groupe placebo qui comportait plus de grades III (60 %) et IV (1 %) par rapport au groupe Synvisc-One^{MD} qui contenait 48,8 % de grades III et aucun grade IV ([tableau 5](#)). La réponse thérapeutique pour les trois dimensions a été mesurée à l'aide de l'échelle WOMAC.

Les résultats de cette étude sont présentés à la [figure 7](#). Dès les premières semaines suivant l'injection du Synvisc-One^{MD}, un soulagement de la douleur et une amélioration de la fonction est perçue par les patients puisque les scores de WOMAC A et C se situent dans l'intervalle de la DMCI. Cette amélioration se maintient jusqu'au terme du suivi de l'étude. Une différence statistique dans le soulagement de la douleur en faveur du Synvisc-One^{MD} ($p=0,047$) est rapportée entre les deux groupes de traitement pendant

les 26 semaines suivant les injections. Cette différence n'est plus significative lorsque l'on considère uniquement le suivi à la 26^e semaine ($p=0,064$). Toutefois, une absence de douleur à la marche, évaluée à la 26^e semaine, est rapportée par le groupe de patients ayant reçu du Synvisc-One^{MD} par rapport à ceux ayant reçu le placebo ($p = 0,022$). Il y a aussi plus de patients qui évaluent leur état général, avec l'échelle de WOMAC, comme très bon au terme des 26 semaines de suivi après avoir reçu du Synvisc-One^{MD} par rapport au placebo ($p = 0,025$). La médication concomitante était permise dans cette étude, mais n'a pas mené à une différence significative de consommation entre les deux groupes. En se basant sur les critères de réponses de l'OMERACT-OARSI (une société internationale de recherche sur l'arthrose), les auteurs de cette étude concluent qu'une amélioration cliniquement importante est observée chez 59 % des patients ayant reçu du Synvisc-One^{MD} et chez 51 % des patients ayant reçu la solution saline ($p=0,156$). Les auteurs suggèrent que l'effet thérapeutique de l'arthrocentèse peut avoir contribué à la réponse des patients qui ont reçu le placebo. Ils concluent toutefois sur la supériorité du Synvisc-One^{MD} en termes d'atteinte du critère d'évaluation primaire de l'étude (scores de WOMAC A sur 26 semaines).

Figure 7 Résultats d'efficacité de l'étude de Chevalier et al. [2010]



Abréviations : pts : points; s. : semaine; Sol. saline : solution saline; WOMAC : *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*.

* Score WOMAC A : évaluation de la dimension douleur uniquement, 5 questions (4 choix de réponses) avec un score final entre 0 et 20.

† Score WOMAC C : évaluation de la dimension fonction uniquement, 17 questions (4 choix de réponses) avec un score final entre 0 et 68.

5.2.2.2 Étude de Ke *et al.* [2021]

Cette étude présente des données comparatives entre le Synvisc-One^{MD} et une solution saline, comme un supplément de données à l'étude de Chevalier [2010], déjà considérées. En effet, ces deux études présentent le même devis, mais l'une est réalisée sur une population européenne (Chevalier, 2010, *SOUND study*) alors que l'autre, sur une population chinoise (Ke, 2021, *C-SOUND study*). Les auteurs ont justifié le besoin de tenir cette étude en raison des particularités culturelles, environnementales et psychosociales des patients vivant en Chine.

Un total de 440 patients souffrant d'AG de grades I à III ont été répartis de façon aléatoire entre deux groupes, l'un recevant une seule injection de Synvisc-One^{MD} (n = 218) et l'autre, une seule injection d'une solution saline (n = 220). L'étude ne spécifie pas si les patients ont subi une arthrocentèse préalablement à l'injection. Le suivi de l'étude était de 26 semaines. L'étude a été réalisée à double insu et les quantités injectées étaient similaires dans les deux groupes ([tableau 5](#)). Le critère principal d'évaluation était le soulagement de la douleur ressentie lors de la marche sur une surface plane, mesurée à l'aide du questionnaire WOMAC A1 (une seule question) ainsi que d'évaluations secondaires globales de la part du patient (PTGA, *patient global assessment*) et du clinicien (COGA, *clinical observer global assessment*). La répartition des patients entre les deux groupes, selon la démographie et leurs caractéristiques à la base, semble « équilibrée », mais n'est toutefois pas appuyée par des tests statistiques.

Les résultats montrent que, sur la base du WOMAC A1, les scores de douleur des patients dans les deux groupes étaient équivalents au départ et qu'ils se sont améliorés de façon similaire ($p = 0,36$) au cours des 26 semaines de suivi ([tableau 6](#)). Au terme du suivi, les pourcentages d'amélioration de -40,5 % pour le groupe ayant reçu du Synvisc-One^{MD} et de -43,7 % pour le groupe ayant reçu la solution saline excèdent tous deux le seuil de réponse clinique (-20 %) défini par l'OMERACT-OARSI.

Sur la base des évaluations globales, les résultats traduisent également une amélioration de l'état des patients, sans aucune différence entre les deux groupes (PTGA : $p = 0,9621$; COGA : $p = 0,5036$).

Les auteurs concluent que, bien qu'une injection de Synvisc-One^{MD} procure un soulagement de la douleur par rapport aux scores de base sur la période de 26 semaines de suivi, ce soulagement n'est pas supérieur à celui obtenu avec une injection de solution saline. Ils précisent toutefois, en citant des méta-analyses [Altman *et al.*, 2016; Bannuru *et al.*, 2015], qu'une injection de solution saline n'est pas sans effet thérapeutique, mais est considérée comme un produit actif dont l'ampleur de l'effet peut être comparable à celui obtenu avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Ayant été publiée en fin d'évaluation, cette étude n'a pas fait l'objet d'une appréciation par le groupe d'experts.

Tableau 6 Résultats d'efficacité de l'étude de Ke *et al.* [2021] (score de WOMAC A1 pour la douleur à la marche)

		Solution saline N = 220	Synvisc-One^{MD} N = 218	Valeur de <i>p</i>
Score de base	WOMAC A1 Moyenne (écart-type)	5,2 (1,3)	5,3 (1,2)	
Changement par rapport à la base sur 26 semaines	Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-2,271 (0,110)	-2,146 (0,108)	0,3610
	Intervalle de confiance	(-0,144 - 0,395)		

5.2.3 Synthèse des résultats d'efficacité des six études cliniques considérées

Dans l'ensemble, les études démontrent que les patients qui ont reçu une injection du Synvisc-One^{MD} bénéficient d'une amélioration statistiquement et cliniquement significative au suivi de 6 mois par rapport aux valeurs de base.

En revanche, une conclusion est plus difficile à établir lorsque le Synvisc-One^{MD} est comparé à un CS. En effet, une certaine hétérogénéité est observée dans l'ampleur de l'effet et du délai d'action du Synvisc-One^{MD} par rapport aux comparateurs dans l'intervalle du suivi des études. À court terme (entre la 1^{re} et la 4^e semaine), seulement deux études montrent une différence statistiquement significative entre le CS et le Synvisc-One^{MD} quant au soulagement de la douleur [Tammachote *et al.*, 2016; De Campos *et al.*, 2013]. À plus long terme (entre la 12^e et la 24^e semaine), une seule des quatre études évaluées [Vaishya *et al.*, 2017] montre une différence d'efficacité statistiquement significative en faveur du Synvisc-One^{MD}.

Pour la comparaison du Synvisc-One^{MD} à l'injection d'une solution saline, les résultats des deux groupes ne sont pas statistiquement différents lors du suivi à 6 mois. Seule l'étude de Chevalier [2010] montre une supériorité du Synvisc-One^{MD} lorsque les données relatives à la douleur sont considérées sur l'ensemble des 26 semaines de suivi et non à l'unique point de suivi le plus tardif.

En résumé, lorsque l'injection de Synvisc-One^{MD} est comparée à celle d'un CS ou d'une solution saline, les résultats des études cliniques n'apportent pas une preuve suffisante pour conclure à une différence d'efficacité entre ces trois types de traitement au cours du suivi de 6 mois. Une équivalence en matière d'efficacité est observée avec ces trois types d'injection au terme du suivi de 6 mois, à l'exception de l'étude de Vaishya [2017] qui présente toutefois des risques de biais élevés.

5.2.4 Perspectives des experts consultés

Certains experts relèvent plusieurs limites relatives aux études (nombreuses interruptions de suivi, faible taille de la population analysée et courte durée du suivi). Ils constatent aussi que la nature plurimodale de la prise en charge de l'AG en contexte réel de soins, qui combine à la fois les traitements conservateurs et ceux plus avancés, semble peu compatible avec les critères d'admissibilité des essais cliniques.

Au regard des résultats d'efficacité dans les cinq études cliniques prospectives, certains experts sont surpris d'observer un effet thérapeutique précoce du Synvisc-One^{MD} sur l'amélioration de la douleur, de la fonction ou de l'état général dès la 1^{re} semaine suivant l'injection. Selon leurs propres expériences en contexte réel de soins, les effets du Synvisc-One^{MD} débutent généralement entre la 4^e et la 8^e semaine suivant l'injection. Les experts critiquent d'ailleurs la durée du suivi de 6 mois dans l'ensemble des études, un suivi trop limité pour permettre une évaluation optimale de ce produit puisque le plein potentiel d'action se situe généralement autour du 6^e mois en contexte réel de soins. Pour certains experts, il est aussi difficile de se prononcer sur l'effet thérapeutique du Synvisc-One^{MD} par rapport aux injections de CS puisque, selon eux, la différence statistique entre ces deux traitements est très variable d'une étude à l'autre. Lorsqu'ils sont questionnés sur l'effet bénéfique des injections de solution saline, observé dans l'étude de Chevalier [2010], les experts mentionnent que cet effet est justement souvent mis en question en contexte réel de soins. En ce sens, certains experts expliquent que l'arthrocentèse effectuée avant les injections peut avoir un effet bénéfique à lui seul grâce au retrait de l'effusion. Cette technique permet, de plus, de confirmer que le site d'injection a bien été ciblé. Finalement, certains experts indiquent que, dans l'ensemble, les résultats des études auraient peut-être été plus concluants si les données avaient été ventilées par rapport aux grades des patients ou à leur profil à la base (pratique d'activités sportives, surpoids, âge, etc.).

5.3 Innocuité du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD}

Pour l'évaluation de l'innocuité du Synvisc-One^{MD}, 13 études ont été analysées, totalisant 178 157 patients ayant reçu au moins une injection de Synvisc^{MD} ou de Synvisc-One^{MD}. La durée de suivi dans ces études est d'au minimum six mois et d'au maximum cinq ans et la période couverte s'étend de 1997 à 2019.

5.3.1 Résultats des études cliniques principales

Dans les six études cliniques prospectives et à répartition aléatoire qui comparaient l'efficacité du Synvisc-One^{MD} à celle d'un CS ou d'un placebo ([tableau 7](#)), un seul effet indésirable (EI) majeur est rapporté dans l'étude de De Campos [2013]. Cet EI consiste en une effusion grave avec des douleurs qui a été traitée avec une arthrocentèse et des injections de CS. Les autres EI dans ces six études sont considérés comme mineurs, étant pour la majorité des douleurs ou des effusions.

Tableau 7 Évaluation de l'innocuité du Synvisc-One^{MD} dans les études principales

	Études	Comparateurs/devis Nombre d'injections (volume)	Nombre de patients analysés	Suivi max. (s.)	EI rapporté	
					Majeur	Mineur/modéré ou toute gravité
COMPARAISON AVEC LES CORTICOSTÉROÏDES	Tammachote et al., 2016	1 (1 ml) Triamcinolone + 5 ml 1 % xylocaïne/adrénaline	55	24	0	0
		1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	50		0	1 douleur et enflure au genou 2 jours après injection
	Vaishya et al., 2017	40 mg Triamcinolone	40	24	0	1 infection; 3 hausses de glycémie transitoires
		1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	42		0	1 réaction inflammatoire aiguë au site d'injection
	Campos et al., 2017	1 (1 ml) Triamcinolone	53	24	0	n.d.
		1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	50		0	n.d.
		1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD} + 1 (1 ml) Triamcinolone	50		0	n.d.
	Campos et al., 2013	1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD} + 1 (1 ml) Triamcinolone	52	24	0	11 douleurs; 2 effusions
		1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	52		1 effusion grave et douleur traitée avec arthrocentèse et CS	8 douleurs; 3 effusions
COMPARAISON AVEC UN PLACÉBO	Chevalier et al., 2010	Arthrocentèse + 1 (6 ml) solution saline	129	26	0	Total : 79; Total, genou : 44 EI lié Tr et/ou procédure, genou : 4 EI lié Tr, genou : 1 EI lié procédure, genou : 4
		Arthrocentèse + 1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	124		0	Total : 70; Total au genou : 44 EI liés Tr et/ou procédure, genou : 7 EI liés Tr, genou : 4 EI liés procédure, genou : 6
		Étude de prolongation + 1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	77	+ 4	0	EI lié Tr et ciblé genou : 1 EI lié procédure et ciblé au genou : 4
	Ke et al., 2021	1 (6 ml) solution saline	220	26	0	Total EI : 142 (64,5%); EI liés Tr : 16 (7,27%) Effusions : 58 (26,4%) <u>Autres EI liés Tr :</u> Arthralgie : 7 (3,2%) Douleur site d'injection : 1 (0,5) Gonflement de l'articulation : 2 (0,9) Gonflement au site d'injection : 0 Œdème au site d'injection : 0 Œdème périphérique : 0
		1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	218		0	Total EI : 134 (61,5%); EI liés Tr : 16 (7,34%) Effusions : 54 (24,8%) <u>Autres EI liés Tr :</u> Arthralgie liés Tr : 7 (3,2%) Douleur au site d'injection : 1 (0,5) Gonflement de l'articulation : 8 (3,7) Gonflement au site d'injection : 1 (0,5) Œdème au site d'injection : 1 (0,5) Œdème périphérique : 1 (0,5)

Abréviations : CS : corticostéroïdes; EI : événement indésirable; mg : milligramme; ml : millilitre; n.d. : non défini; s. : semaine; Tr : traitement.

5.3.2 Résultats des études cliniques complémentaires

À ces six études cliniques, sept études observationnelles ont été ajoutées ([tableau 8](#)) afin d'évaluer un échantillon plus large de patients et sur une période de suivi plus longue (jusqu'à 5 ans). La majorité des EI rapportés sont mineurs et consistent en des douleurs au site d'injection ou des effusions de faible intensité.

Dans l'ensemble de ces études, les conclusions exprimées par les auteurs sur l'innocuité sont concordantes et favorables à l'utilisation du Synvisc^{MD} ou du Synvisc-One^{MD}. Les EI majeurs sont très rares et semblent être, d'après les auteurs, non liés aux injections du Synvisc^{MD} ou du Synvisc-One^{MD}.

Tableau 8 Évaluation de l'innocuité dans les études complémentaires

Études	Comparateurs/devis Nombre d'injections (volume)	Nombre de patients analysés	Suivi max. (s.)	EI rapporté	
				Majeur	Mineur/modéré ou général
Ong et al., 2020 Observationnelle	Comparer les risques de survenue de réactions sévères chez des patients ayant reçu - Synvisc^{MD} ou - Autre acide hyaluronique (AH) Base de données États-Unis Optum Clinformatics sur une période de 10 ans (2006-2016).	173 297 575 131	> 24	De l'avis des auteurs, un diagnostic d'inflammation ou d'infection est extrêmement rare dans les 3 jours suivant les injections, soit de l'ordre de 0,001 % pour l'hyalane G-F 20 et 0,002 % pour les autres types d'AH. Facteurs de risque menant à une consultation 3 jours après Synvisc^{MD} : - Âge : les patients de ≥ 55 ans avaient plus de risque que ceux ≤ 40 ans ($p \leq 0,029$) - Arthroscopie ou injection de CS 1 semaine avant Synvisc^{MD} (ces patients avaient plus de risque d'avoir une arthrocentèse après). - Utilisation d'ultrasons Facteurs de risque associés à un faible risque de consultation : - Utilisation d'images de fluoroscopie - Injection de CS en même temps que Synvisc^{MD}. ➤ Les auteurs concluent que l'occurrence collective de toute visite (clinique ou urgence) ou autres paramètres mesurés dans l'étude était plus faible pour la cohorte de Synvisc^{MD}. Les résultats indiquent un risque équivalent de réactions graves aiguës et localisées entre les patients ayant reçu uniquement du Synvisc^{MD} et ceux ayant reçu d'autres types d'AH.	
Boutefnouchet et al., 2017	Déterminer l'effet à long terme de ≥ 1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	77	260	Pas de complications ou d'EI liés aux injections de Synvisc-One ^{MD} rapportés.	
Rétrospective Heger et al., 2016	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de 1^{er} cycle de 3 (2 ml) Synvisc^{MD} 2^e cycle de 3 (2ml) Synvisc^{MD} (mais 1^{er} cycle non évalué)	528 53,3 % grade III 314 44,3 % grade III	26	6 EI d'intensité sévère, mais non liés à Synvisc ^{MD} : 1 occlusion vasculaire 1 lésion du ménisque, 1 décès 1 attelle au genou	Sur 842 patients : Total EI : 36 (11 p. dans chaque groupe) à la semaine 4 Total de 24 EI liés au Synvisc ^{MD} : 6 arthralgies, 2 hypersensibilités, 6 gonflements au site d'injection, 8 effusions, 2 sensations de pression. 3 d'intensité légère 15 d'intensité modérée
Prospective				Résolution des EI : 19 sans séquelles 2 avec traitements 1 EI persistant 2 suivis inconnus ➤ Les auteurs concluent que leurs données confirment un profil sécuritaire de Synvisc ^{MD} pour un traitement répété.	
Pal et al., 2014 Étude post-marketing Phase 4, multicentrique	Évaluer l'innocuité et l'efficacité de : 1 (6 ml) Synvisc-One^{MD} 1 (6 ml) supplémentaire de Synvisc-One^{MD} Chez des patients indiens avec symptômes d'AG	394 (328 unil., 66 bilat.) 12 des 394 I 20 II 151 III 223 IV 1	52 + 4	9 (6 p.) non liés : 1 arthrite autre genou avec chirurgie 1 maladie coronarienne (avec séquelles) 1 arrêt cardiaque (décès) 1 Infection urinaire 1 Influenza	26 (23 p.) EI au genou : arthralgies (16 p.), synovite (4 p.), arthrite, bursite, raideur musculaire, douleur au site d'injection, prurit au site d'injection. 10 liés au traitement/procédure (4 p.) : arthralgie, raideur musculaire, douleur au site d'injection. 46 EI systémiques (28 p.) dont 4 liés au traitement chez 1 p. : œdème périphérique, cellulite, éruption, gonflement du visage.
				Pas d'EI rapporté pour les patients ayant eu un 2^e cycle ➤ Les auteurs concluent que le traitement avec le Synvisc-One^{MD} est bien toléré sur une période de 52 semaines.	

Études	Comparateurs/devis Nombre d'injections (volume)	Nombre de patients analysés	Suivi max. (s.)	El rapporté													
				Majeur	Mineur/modéré ou général												
Conrozier <i>et al.</i> , 2009	Évaluer différentes doses : Groupe 1 : 1 (6 ml) Groupe 2 : 1 (4 ml) Groupe 3 : 2 (4 ml)/2s. Groupe 4 : 3 (4 ml)/s. Groupe 5 : 3 (2 ml)/s.	100 unil. 20 21 19 20 20	24	0	Total, toute gravité : 26 p.												
					Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 5								
					3	8	4	7	4								
Étude pilote	Retrait de l'effusion : oui	Grade II et III			Liés, toute gravité : 16												
					Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 5								
					2	4	2	6	2								
					12 p. douleur légère ou modérée post-injection, 3 p. inflammations locales, 1 p. effusion												
Waddell et Bricker, 2006a	Examiner l'efficacité et le niveau de tolérance de Synvisc ^{MD} chez les patients qui ont reçu un régime complet de 3 (2 ml) Synvisc ^{MD} à 1 semaine d'intervalle Retrait de l'effusion : n.d.	1037 603 unil. 434 bilat. I 21 II 116 III 286 IV 104 8	26	12	➤ Les auteurs concluent qu'une injection de 6 ml de Synvisc ^{MD} est aussi sécuritaire que 3 injections de 2 ml (à 1 sem. d'intervalle).												
					Total : 54 (47 p) 22 légers 20 modérés Douleur et enflure au site d'injection												
Rétrospective					➤ Les auteurs concluent que les injections de Synvisc ^{MD} sont bien tolérées.												
Waddell et Bricker, 2006b	Déterminer l'incidence de douleur au genou et d'enflure à la suite de multiples cycles d'utilisation de 3 (2 ml) Synvisc ^{MD} 1 cycle 2 cycles 3 cycles 4 cycles 5 cycles 6 cycles	1 158 419 110 26 8 3	260	Cycle													
				n patients	n EI	EI/Sévérité			EI/Durée			EI/Grade				Arrêt cycle (n patients) [†]	
						Légère	Modérée	Sévère	≤ 48 h	3-7 j	> 7 j	I	II	III	IV		
Rétrospective				1	39	42	21	13	8	20	11	11	2	6	12	22	4
				2	55	72	21	38	12	45	16	8	0	3	16	47	11
				3	19	23	11	7	4	14	5	3	0	3	4	16	3
				4	6	7	3	4	0	4	2	1	n.d.			5	0
				5	2	2	1	0	1	2	-	-	-	-	1	1	0
				6	n.d.	n.d.	n.d.			n.d.			n.d.			0	
				†à cause d'EI													
				Cycl	Total	Effusion/Sévérité				Effusion/Apparence [†]				Injectio			
				e	Effusion	Légère	Modérée	Sévère	Inconnue	Claire	Brouillée	Sanglante	Inconnue	Non aspirée	n de		
				1	40	4	21	15	-	23	8	3	1	5	37		
				2	70	10	35	21	4	26	21	0	8	15	68		
				3	22	2	16	3	2	10	5	1	3	2	20		
				4	-	-	3	4	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.		
				5	-	-	1	-	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.		
				6	n.d.					n.d.					n.d.		
				†du liquide aspiré; *pour traiter l'effusion; Un EI local survenant > 7 jours n'est pas considéré comme lié.													
				➤ Les auteurs concluent que l'incidence d'EI liés au traitement est faible lors du 1 ^{er} cycle, mais tend à augmenter avec les cycles subséquents sans toutefois, dans la majorité des cas, empêcher la poursuite du traitement.													

Abréviations : CS : corticostéroïdes; EI : événement indésirable; mg : milligramme; ml : millilitre; n.d. : non défini; n : nombre; p. : patient; s. : semaine; Tr : traitement; unil. : unilatéral; bilat. : bilatéral.

5.3.3 Perspectives des experts consultés

Les experts relèvent que les EI majeurs observés à la suite des injections de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} sont très rares. Ils mentionnent d'ailleurs que les EI rapportés dans l'ensemble de ces études sont très comparables à ceux qui sont observés en contexte réel de soins. Selon eux, un risque d'infection liée à la procédure est rare, mais reste possible, en particulier si la technique d'injection n'est pas adéquate et notamment chez les personnes à risque de contracter des infections (p. ex. les sujets diabétiques, dialysés, immunosupprimés). D'ailleurs, les experts mentionnent que le Synvisc-One^{MD} est majoritairement utilisé par rapport au Synvisc^{MD}, notamment pour limiter le nombre d'injections et pour le potentiel d'obtenir un effet optimal plus rapidement.

5.4 Qualité de vie des patients traités avec du Synvisc^{MD} ou du Synvisc-One^{MD}

5.4.1 Résultats des études cliniques

Les quatre études cliniques sélectionnées regroupent les données obtenues auprès de plus de 1 300 patients atteints d'AG de grades I à IV qui ont reçu au moins une injection de Synvisc^{MD} ou de Synvisc-One^{MD} et dont le suivi est d'une durée d'un an ([tableau 9](#)). Afin d'évaluer l'impact de telles injections sur leur qualité de vie, les patients ont répondu à des questionnaires validés qui couvrent l'ensemble des trois indicateurs touchant la douleur, la fonction et l'état général.

Dans l'ensemble de ces études, les patients perçoivent une amélioration significative de leur état de santé général et principalement pour les composantes touchant la fonction et la douleur au terme de la durée de suivi de six mois ou d'un an. Toutefois, seulement une étude montre une amélioration significative de la composante de santé mentale [Rat *et al.*, 2011].

Tableau 9 Évaluation de la qualité de vie dans les études cliniques repérées

Références	Descriptions des études et résultats principaux
Kearey <i>et al.</i> , 2017	L'étude observationnelle LOBRAS (Australie) a pour objectif de recueillir des données expérientielles et de qualité de vie de patients atteints d'AG (grades I à IV) sur une période d'un an, à la suite d'une injection de Synvisc-One^{MD}. Les questionnaires WOMAC NRS4.1 (n = 119) et SF-36 (n = 107) sont utilisés. - Les scores WOMAC de douleur, de raideur et de fonction sont significativement meilleurs un an après le traitement par rapport aux scores de base (différence moyenne : 19,78; 20,25 et 17,55 respectivement, $p < 0,001$). - Les scores de qualité de vie avec le SF-36 concernant la composante physique sont significativement améliorés à un an par rapport à la base (% changement : 7,72, $p = 0,007$). Pour la composante mentale, bien qu'une différence significative soit observée à 12 semaines (% changement : 7,54, $p = 0,015$), celle-ci disparaît après un an (% changement : -0,30, $p = 0,890$).
Pal <i>et al.</i> , 2014	Dans cette étude de phase 4 qui évalue l'efficacité et l'innocuité du Synvisc-One^{MD} à long terme, les patients (grades I (5,1 %) à III (56,6 %)) ont rempli le questionnaire SF-12 (outil non spécifique à l'AG) à la base (n = 394) puis à 26 et 52 semaines (n = 388) à la suite d'une injection de Synvisc-One^{MD}. Dans l'ensemble, les résultats montrent un effet positif du Synvisc-One^{MD} sur la qualité de vie en général des patients, 52 semaines suivant l'injection, notamment en ce qui concerne : - l'amélioration de l'état de santé global des patients (8,9 % à la base <i>versus</i> 34,8 % à 52 s. considèrent leur santé comme excellente/très bonne); - la limitation dans les activités (24,5 % des patients ne se sentent pas limités dans leurs activités par rapport à 6,1 % à la base); - la douleur qui interfère dans les activités ou le travail (55,4 % des patients ont peu ou pas de douleur comparativement à 17,8 % à la base). (Aucune valeur p)
Briggs <i>et al.</i> , 2012	Cette étude prospective a comme objectif spécifique de documenter les perspectives et les attentes des patients (n = 47, grade III ou IV) souffrant d'AG et qui ont reçu des injections de Synvisc^{MD} (3 injections (2 ml)) combinées à une injection de corticostéroïde (Kenalog-10, Marcaïne et Lidocaïne). Les patients ont rempli les questionnaires SF-12 et WOMAC à la base et à 3, 6, 12 et 24 semaines suivant les injections. - Les attentes des patients sont très générales. Trois attentes sont considérées comme très importantes chez plus de 90 % des patients : avoir confiance au genou, freiner la dégénérescence du cartilage et améliorer la fonction pour maintenir une bonne santé générale. Le soulagement de la douleur est très important pour 69 % des patients. Les mouvements de précision (s'agenouiller, s'accroupir, courir) sont considérés comme très importants chez moins de 50 % des patients. - Amélioration significative de la fonction (SF-12, 46 <i>versus</i> 41, $p = 0,015$), de la douleur (WOMAC, 5 <i>versus</i> 7, $p = 0,003$), mais pas de la composante mentale ($p = 0,795$) à 6 mois suivant les injections par rapport aux scores de base.
Rat <i>et al.</i> , 2011	L'objectif de l'étude nommée OQUAPIS, Observatoire de la QUALité de vie des Patients traités par Injection de Synvisc^{MD}, est de décrire les changements dans la qualité de vie des patients traités avec le Synvisc^{MD}. Les 300 patients recrutés ont rempli des questionnaires afin de mesurer l'effet du Synvisc^{MD} sur leur de qualité de vie (SF-36 et OAKHQOL) et leur douleur (VAS, Lesquesne), à la base (n = 300), après 3 mois (n = 226) et 6 mois (n = 221). Les résultats montrent que le traitement avec le Synvisc^{MD} permet une amélioration non seulement de la douleur et de la fonctionnalité, mais également d'autres dimensions de la qualité de vie comme la santé mentale. - Amélioration significative ($p < 0,0001$) des dimensions du SF-36 (fonctionnalité, douleur corporelle, santé mentale, rôle émotionnel, fonctionnement social et vitalité), mais pas de celle concernant la santé générale. - Amélioration significative ($p < 0,0001$) des dimensions du OAKHQOL (activité physique, santé mentale et douleur), mais pas de celle concernant l'aide et les activités sociales. - Amélioration significative ($p < 0,0001$) de la douleur rapportée par les deux méthodes de mesure.

5.4.2 Perspectives des experts consultés

Les experts corroborent les conclusions de ces études concernant l'effet bénéfique du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} sur la qualité de vie des patients, et soulignent qu'elles sont très représentatives de ce qui est observé en contexte réel de soins.

5.4.3 Perspective des patients

Selon le sondage élaboré par l'INESSS et distribué par la Société de l'arthrite, les patients utilisateurs du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} indiquent que ce traitement a eu un impact positif sur le soulagement de la douleur, notamment à long terme, avec très peu d'effets indésirables, ce qui leur a permis d'augmenter leur niveau d'activité physique et leur qualité de vie dans son ensemble. Certains patients soulèvent toutefois une préoccupation en lien avec leur capacité financière à se procurer le produit.

5.5 Appréciation du niveau de preuve

Les six études cliniques utilisées pour l'évaluation de l'efficacité du Synvisc-One^{MD} [Ke *et al.*, 2021; Campos *et al.*, 2017; Vaishya *et al.*, 2017; Tammachote *et al.*, 2016; De Campos *et al.*, 2013; Chevalier *et al.*, 2010] présentent des biais de diverses natures (faible échantillon de patients, durée de suivi limitée, méthode et volume d'injection, médication concomitante, etc.) qui sont jugés d'ampleur suffisante pour influencer les résultats d'efficacité et abaisser le niveau de preuve à cet égard.

Une conclusion est plus difficile à établir lorsque le Synvisc-One^{MD} est comparé aux CS. En effet, une certaine hétérogénéité est observée dans l'ampleur de l'effet et du délai d'action du Synvisc-One^{MD} par rapport au CS dans l'intervalle du suivi des études. Au terme du suivi de 6 mois, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre le Synvisc-One^{MD} et le CS dans les six études considérées. Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, le niveau de preuve des études cliniques évaluant l'efficacité du Synvisc-One^{MD}, pour les indicateurs de douleur, de fonction et d'état général, est jugé faible (Annexe E).

Les données d'innocuité, dans l'ensemble des 13 études cliniques évaluées, semblent généralement homogènes. Les résultats issus des études observationnelles permettent d'évaluer la nature des événements indésirables liés aux injections de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} dans une population élargie de patients et avec une durée de suivi plus étendue. Les biais de diverses natures qui ont été énoncés dans la section des résultats d'efficacité ne sont pas jugés d'ampleur suffisante pour influencer les résultats d'innocuité. En conséquence, le niveau de preuve des études cliniques évaluant l'innocuité du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} est jugé élevé (Annexe E).

Peu d'études cliniques évaluant la qualité de vie des patients à la suite d'une ou de plusieurs injections de Synvisc^{MD} ou de Synvisc-One^{MD} ont été réalisées. Les quatre études observationnelles repérées présentent des limites importantes, notamment en raison du faible nombre de patients évalués, de la durée de suivi limitée et d'un biais de publication résultant des sources de financement relevé dans ces études. Celles-ci présentent tout de même des résultats de qualité de vie homogènes qui sont évalués à l'aide d'échelles validées qui couvrent les trois dimensions, soit la douleur, la fonction et l'état général. Considérant l'ensemble des éléments mentionnés précédemment, le niveau de preuve des études cliniques évaluant l'impact de l'utilisation du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} sur la qualité vie est jugé très faible (Annexe E).

6 IMPACT DE L'INTERVENTION SUR LE RÉSEAU DE LA SANTÉ ET FAISABILITÉ DE SON INTRODUCTION

6.1 Impact sur le délai avant la chirurgie

6.1.1 Résultats de la littérature

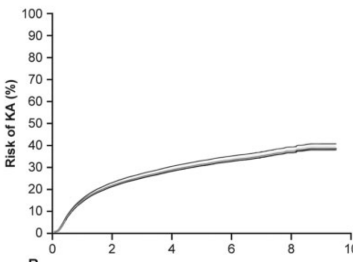
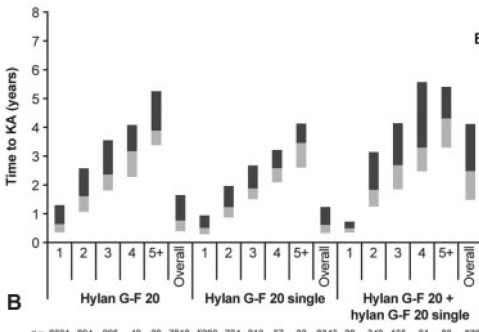
L'option chirurgicale, telle qu'une arthroplastie totale du genou, est généralement envisagée lorsque le patient demeure symptomatique malgré les traitements et que le cartilage est gravement atteint (grade IV). Afin d'évaluer l'avantage potentiel que pourrait offrir une répétition périodique des injections de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} pour retarder le remplacement articulaire, une stratégie de repérage ciblant les études cliniques qui évaluaient l'impact de ces produits sur le délai avant la chirurgie a été réalisée. Trois études cliniques rétrospectives ont été retenues ([tableau 10](#)).

Les données issues de ces trois études rétrospectives montrent que les patients qui ont utilisé le Synvisc^{MD} ou le Synvisc-One^{MD} dans le cadre de leur prise en charge ont été opérés plus tardivement que les patients qui n'en ont pas fait usage. Pour une proportion de patients chez qui plusieurs cycles de traitement ont été entrepris, la période avant qu'ils soient contraints à la chirurgie peut atteindre des années. En effet, dans les études de Ong [2021] et Waddell et Joseph [2016], 76 % et 75 % des patients n'ont pas eu recours à une arthroplastie du genou après un suivi de 10 et 7 ans, respectivement. Les résultats de ces études observationnelles reposent toutefois sur des bases de données médicales à partir desquelles il a été déterminé si la stratégie thérapeutique des patients, incluant notamment l'utilisation du Synvisc-One^{MD}, pouvait être associée à un délai plus ou moins long avant de procéder à la chirurgie. Selon les auteurs de ces études, l'utilisation du Synvisc^{MD} ou du Synvisc-One^{MD} pourrait apporter un bénéfice aux patients, même si la causalité ne peut pas être démontrée sur la base de données observationnelles.

6.1.2 Perspectives des experts

Selon les experts, la portée de ces résultats est intéressante, mais reste limitée, notamment en raison de la nature rétrospective des devis d'études.

Tableau 10 Études cliniques documentant l'impact du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} sur le délai avant l'arthroplastie

Études	Traitement analysé	Nombre de patients	Résultats						
Ong et al., 2019	≥ 3 (2 ml) Synvisc ^{MD}	14 637	Temps médian entre le diagnostic et l'arthroplastie du genou Année (écart interquartile 25° à 75° percentile) <table><tr><td>Sans AH</td><td>Autre AH</td><td>Synvisc^{MD}</td></tr><tr><td>0,9 (0,3-2,3)</td><td>2,1 (1,1-3,8)</td><td>2,0 (1,0-3,7)</td></tr></table>	Sans AH	Autre AH	Synvisc ^{MD}	0,9 (0,3-2,3)	2,1 (1,1-3,8)	2,0 (1,0-3,7)
	Sans AH	Autre AH		Synvisc ^{MD}					
	0,9 (0,3-2,3)	2,1 (1,1-3,8)		2,0 (1,0-3,7)					
	Aucun AH	104 145							
Autre AH que Synvisc ^{MD}	22 523								
			Analyses supplémentaires : - Après l'appariement par score de propension, les patients ayant eu des injections de AH ont un délai de chirurgie significativement plus grand par rapport à ceux qui n'en ont pas eu, au moins 7 mois de différence (<i>p</i> < 0,001). - Après ajustement par rapport au nombre d'injections, un délai significativement plus important est observé chez les patients ayant reçu Synvisc^{MD} par rapport à ceux ayant reçu d'autres AH, près de 2 mois de différence (<i>p</i> < 0,0010).						
Ong et al., 2021	≥ 3 (2 ml) Synvisc ^{MD}	30 840	Temps médian entre le diagnostic et la chirurgie selon le nombre de traitements de Synvisc^{MD} Temps médian moyen pour les patients traités avec Synvisc ^{MD} : 2 à 4 ans. Le délai augmente avec le nombre d'injections : 2 ans avec 1 traitement 4-5 ans avec > 5 traitements						
	≥ 1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	28 198							
	Les deux : ≥ 3 (2 ml) Synvisc ^{MD} et 1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD}	2 995							
	Aucun AH	104 145							
	Autre AH que Synvisc ^{MD}	22 523							
			 Facteurs de risque menant à la chirurgie parmi les patients traités avec Synvisc^{MD} : - Âge (≥ 40 ans) - Comorbidités - Lorsque l'injection n'était pas réalisée avec des ultrasons/guidage fluoroscopie						
Waddell et Joseph, 2016	≥ 3 (2 ml) Synvisc ^{MD} ou 1 (6 ml) Synvisc-One ^{MD} (Jusqu'à 7 cycles)	1 342 Grade IV	75 % des genoux traités n'ont pas eu à subir de chirurgie après 7,3 ans (IC 5,8 – 11,5). Facteurs de risque menant à la chirurgie : - Âge (les patients < 50 ans ont 39 % moins de risque que ceux > 50 ans); - Indice de masse corporelle (les patients en surcharge ont 23 % moins de risque que les obèses).						

Toutes les études sont rétrospectives/observationnelles, issues de bases de données médicales des États-Unis.

Abréviations : AH : acide hyaluronique; ml : millilitre.

6.2 Accessibilité à l'ensemble de la population

Bien que l'acte d'injection comme tel constitue un service médical couvert par le système de santé publique, le patient doit toutefois assumer directement le coût du produit. Certaines cliniques offrent les produits Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD}, mais dans l'éventualité où le patient ne peut en assumer le coût, ou n'a pas les assurances privées adéquates, il ne pourra alors pas en bénéficier, occasionnant une iniquité dans l'accès à ce traitement.

6.3 Capacité du système pour une mise en place et un usage optimaux

Selon les données du fabricant, les injections de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} sont habituellement réalisées par des médecins spécialistes dans le domaine des maladies musculosquelettiques (orthopédistes, physiatres et rhumatologues). Elles peuvent toutefois être réalisées par un médecin de famille avec une certaine expertise. Une variabilité peut ainsi être observée en fonction des établissements offrant le traitement, notamment en ce qui concerne les méthodes d'injection (sous échoguidage ou pas) et le suivi.

6.4 Perspectives des experts

Les experts sont d'avis qu'il n'y aura pas forcément une augmentation subite et importante de la demande pour ce traitement advenant son remboursement. Ils soulèvent toutefois que le nombre de professionnels de la santé avec une expertise pour ce type d'injection pourrait être un facteur limitant dans le temps. Certains suggèrent que ce type d'injection sous guidage échographique ainsi que le suivi des patients soient offerts dans les cliniques de radiologie. Le nombre d'injections de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} pourrait aussi être limité chaque année et la répétition du traitement, conditionnelle à l'atteinte d'un seuil minimal cliniquement important défini préalablement par le médecin traitant selon le profil et les besoins du patient.

Selon les experts, il demeure très difficile de cibler une population pour laquelle les injections de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} pourraient être optimales puisque la réponse au traitement dépend d'une multitude de facteurs de nature très subjectifs et généralement indépendants du stade de la maladie (p. ex. âge, objectifs et niveau d'activité du patient, intensité de la douleur, atteinte fonctionnelle, sévérité de l'arthrose, échec d'un traitement préalable, capacité financière du patient, etc.). Certains experts indiquent que les injections de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} peuvent offrir une meilleure qualité de vie aux patients qui se trouvent dans une impasse thérapeutique, et ce, potentiellement pendant de nombreuses années (> 10 ans) pour ceux qui y répondent bien.

7 CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES DE L'INTERVENTION

7.1 Analyse d'efficacité

7.1.1 Analyse d'efficacité du fabricant

7.1.1.1 Description de l'analyse

Une analyse coût-utilité a été soumise par le fabricant. Cette analyse vise à appuyer l'évaluation de l'efficacité du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} pour le traitement de l'AG. Elle repose sur un arbre décisionnel qui les compare, en ajout aux traitements conventionnels, aux traitements conventionnels seuls sur un horizon temporel de 12 mois ([figure 8](#)). Les détails de cette analyse sont présentés dans le [tableau 11](#).

Figure 8 Arbre décisionnel de l'analyse coût-utilité soumise par le fabricant

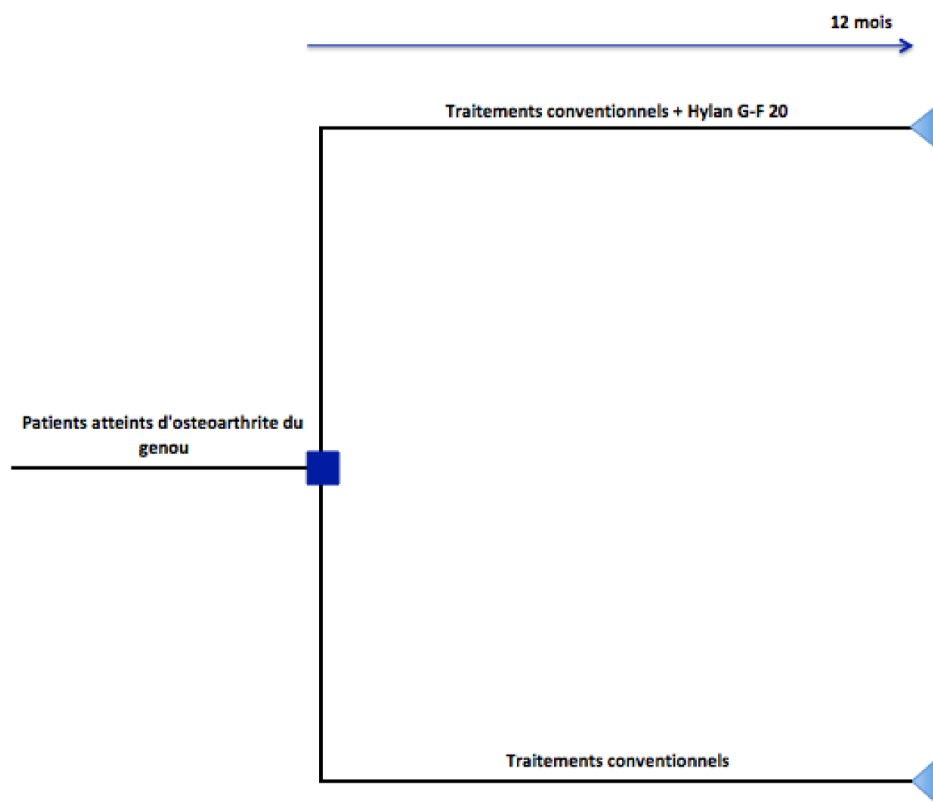


Tableau 11 Caractéristiques de l'analyse coût-utilité soumise par le fabricant

Type d'analyse	Analyse coût-utilité
Objectif, population	L'objectif de cette étude est d'évaluer le rapport entre le coût et l'efficacité de Synvisc ^{MD} et de Synvisc-One ^{MD} pour le traitement de l'arthrose du genou (AG) au Québec. Selon la monographie de produit de Synvisc ^{MD} (hylane G-F 20), la population cible la plus susceptible de bénéficier du traitement serait celle n'ayant pas répondu de manière suffisante à un traitement non pharmacologique et à des analgésiques simples.
Traitements	Synvisc ^{MD} et Synvisc-One ^{MD} en ajout aux traitements conventionnels
Comparateurs	Traitements conventionnels (anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticostéroïdes en injection intra-articulaire, analgésique)
Perspectives	Cette analyse est réalisée selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et une perspective sociétale (selon l'approche du capital humain).
Sources des données	Les intrants cliniques utilisés proviennent notamment de l'étude de Raynauld et ses collaborateurs [2005].
Coûts considérés	1. Coûts des produits 2. Coûts d'administration des produits 3. Coûts de gestion des effets indésirables 4. Coûts de la chirurgie du genou
Horizon, actualisation	Horizon temporel de 1 an
Type de modèle, mesure du résultat	Type de modèle : arbre décisionnel. Mesure du résultat : Ratio coût-utilité incrémental (RCUI), soit le coût par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné)

7.1.1.2 Résultats de l'analyse du fabricant

Le [tableau 12](#) Tableau 12 présente les résultats du scénario de base de l'analyse coût-utilité du fabricant. Sur un horizon temporel d'un an, le Synvisc^{MD} et le Synvisc-One^{MD} combinés aux traitements conventionnels par rapport aux traitements conventionnels seuls engendrent des coûts supplémentaires de ■■■ \$ et de ■■■ \$ par personne selon la perspective du MSSS et celle sociétale, respectivement. Ces coûts sont accompagnés d'un gain en QALY de ■■■. Le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} est donc de ■■■ \$ et de ■■■ \$/QALY gagné selon la perspective du MSSS et celle sociétale, respectivement.

Tableau 12 Résultats du scénario de base de l'analyse coût-utilité du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} en ajout aux traitements conventionnels par rapport aux traitements conventionnels seuls

Option thérapeutique	Coût	ΔCoût	QALY	ΔQALY	RCUI
Perspective du MSSS					
Traitements conventionnels	■ \$	■ \$	■	■	■ \$
Synvisc ^{MD} /Synvisc-One ^{MD} en ajout aux traitements conventionnels	■ \$		■		
Perspective sociétale					
Traitements conventionnels	■ \$	■ \$	■	■	■ \$
Synvisc ^{MD} /Synvisc-One ^{MD} en ajout aux traitements conventionnels	■ \$		■		

Δ Coût : différence de coût; Δ QALY : différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; QALY : années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : ratio coût-utilité incrémental.

Les analyses de sensibilité déterministes réalisées ont montré que les RCUI du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} varient de ■ \$/QALY à ■ \$/QALY gagné selon la perspective du MSSS et de ■ \$/QALY à ■ \$/QALY gagné selon la perspective sociétale.

Les analyses de sensibilité probabilistes ont montré que la probabilité que le RCUI du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} combinés aux traitements conventionnels soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné est de 100 % selon les deux perspectives considérées.

7.1.1.3 Appréciation de l'analyse économique du fabricant

L'analyse d'efficacité soumise par le fabricant n'a pas été jugée acceptable par l'INESSS. En effet, l'INESSS se questionne relativement au choix du modèle d'efficacité (analyse coût-utilité) et considère aussi que celui-ci est empreint de limites importantes qui remettent en question la validité des résultats obtenus.

L'INESSS privilégie une analyse coût-utilité lorsqu'un bénéfice clinique incrémental est reconnu par rapport à un comparateur actif. Pour justifier son analyse, le fabricant s'appuie notamment sur des données cliniques qui proviennent exclusivement d'une seule source [Raynauld *et al.*, 2005; Raynauld *et al.*, 2002], laquelle montre une supériorité du Synvisc^{MD} comparativement aux traitements conservateurs, qui incluent notamment les CS en injection intra-articulaire. Selon l'INESSS, cette étude présente plusieurs biais méthodologiques importants pouvant porter atteinte à la validité des résultats obtenus. Parmi ceux-ci est notée la perte au suivi due notamment aux patients qui ont quitté l'étude après avoir su qu'ils avaient été inclus dans le groupe comparateur plutôt que dans le groupe ayant reçu le Synvisc^{MD}. Parmi d'autres limites soulevées, on note l'absence de comparaison directe avec un traitement actif remboursé par le système public, soit les CS en injection intra-articulaire. En effet, selon l'algorithme de prise en charge détaillé dans la [section 3.2](#), il s'agit du comparateur le plus pertinent dans le contexte québécois.

Pour ces raisons, et considérant que le modèle ne permet pas d'effectuer cette comparaison, l'INESSS n'a pas retenu l'analyse soumise par le fabricant.

7.1.2 Analyse d'efficacité de l'INESSS

7.1.2.1 Description et intrants de l'analyse

Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité comparables entre le Synvisc^{MD}/Synvisc-One^{MD} et les CS (sections 5.2 et 5.3), l'INESSS a plutôt retenu un devis d'une analyse de minimisation des coûts selon la perspective du système de soins de santé québécois. Un horizon temporel de 6 mois équivalent à la durée la plus longue des études a été utilisé et n'a pas été modifié en considérant que le changement de coûts des traitements entraînerait une différence proportionnelle, ne modifiant pas les conclusions découlant des résultats de l'analyse.

Les intrants de l'analyse de minimisation des coûts sont présentés dans le [tableau 13](#). Ceux-ci correspondent au prix du Synvisc^{MD}, du Synvisc-One^{MD}, des CS inscrits aux listes des médicaments pour l'injection intra-articulaire, ainsi qu'aux frais liés à leur administration (honoraires professionnels et frais d'établissement).

Tableau 13 Intrants économiques de l'analyse de minimisation des coûts réalisée par l'INESSS

Item	Prix unitaire	Source
Corticostéroïdes (acétonide de triamcinolone ou acétate de méthylprednisolone)	4,76 \$/mL*	RAMQ, Liste des médicaments
Synvisc-One ^{MD}	■ \$/6 mL	Fabricant
Synvisc ^{MD}	■ \$/2 mL	Fabricant
Visite médicale principale**	116,09 \$	RAMQ, Manuel de facturation des médecins
Visite de contrôle***	32,51 \$	RAMQ, Manuel de facturation des médecins
Acte d'injection intra-articulaire****	24,12 \$	RAMQ, Manuel de facturation des médecins
Frais d'établissement	45,94 \$	MSSS, Rapport financier des établissements, 2020-2021

* Prix unitaire pondéré (4,77 \$/ml pour la triamcinolone et 4,75\$/ml pour la méthylprednisolone).

** RAMQ, Manuel de facturation, codes 00064, 09212, 15802.

*** RAMQ, Manuel de facturation, codes 00066, 09200431, 00201, 15804.

**** RAMQ, Manuel de facturation, codes 00431, 00201.

***** Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Normes et pratiques de gestion – Manuel de gestion financière, Tome 1, centre d'activité 6300 (consultations externes). Disponible à :

[http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/24e72a71aa168c4a85256a87004b7d52/fecf6cfd4d4dde0b852568b200572746/\\$FILE/Chapitre%2004_6300%20\(r%C3%A9v%202016-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/24e72a71aa168c4a85256a87004b7d52/fecf6cfd4d4dde0b852568b200572746/$FILE/Chapitre%2004_6300%20(r%C3%A9v%202016-04-01).pdf), et <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003077/> (consulté le 20 octobre 2021).

7.1.2.2 Résultats de l'analyse de l'INESSS

L'analyse de minimisation des coûts, dont les résultats sont présentés au [tableau 14](#), montre que le coût sur 6 mois du Synvisc^{MD} est de █ \$ par personne, celui du Synvisc-One^{MD} de █ \$, celui du Synvisc^{MD}/Synvisc-One^{MD} pondéré de █ \$ et celui des CS de 251 \$ par personne. Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} ne sont donc pas efficaces comparativement au CS puisque, pour des bénéfices cliniques comparables, ces deux options sont plus chères d'environ █ \$ et █ \$, respectivement. L'option du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} pondérés selon leurs proportions d'usage attendues est plus chère d'environ █ \$ par rapport aux CS.

Tableau 14 Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le coût du traitement sur six mois du Synvisc^{MD}, du Synvisc-One^{MD} et des corticostéroïdes intra-articulaires

Option	Posologie	Coûts d'acquisition	Coûts d'administration	Coûts totaux	Δ coûts par rapport aux CS
Corticostéroïdes	40 mg x 1,5 pour 6 mois	14 \$	237 \$	251 \$	
Synvisc-One ^{MD}	6 ml une fois sur 6 mois	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
Synvisc ^{MD}	2 ml par semaine pendant 3 semaines sur 6 mois	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
Synvisc ^{MD} /Synvisc-One ^{MD} pondéré*		█ \$	█ \$	█ \$	█ \$

* Pondération basée sur les proportions d'usage attendu (█ % pour Synvisc-One^{MD} et █ % pour le Synvisc^{MD}); CS : corticostéroïdes.

Selon l'analyse de l'INESSS, pour obtenir un coût de traitement comparable à celui des corticostéroïdes, un prix soumis inférieur d'environ █ % doit être présumé pour le Synvisc-One^{MD}. Étant donné que les frais d'administration du Synvisc^{MD} dépassent ceux des CS, aucune réduction de son prix ne pourrait permettre d'obtenir un coût de traitement comparable à celui des CS.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

7.2.1 Description de l'analyse

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} pour le traitement des patients atteints de l'AG n'ayant pas répondu aux traitements conservateurs. Celle-ci adopte une approche épidémiologique et repose sur de nombreuses hypothèses. En raison de la population ciblée plus restreinte par l'INESSS et de son accès à des données de vie réelle, plusieurs hypothèses du fabricant ont été revisitées et, de ce fait, une autre analyse d'impact budgétaire a été réalisée. Celle-ci prend en considération les coûts liés au remboursement potentiel du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} pour la prise en charge de l'AG. Elle a été réalisée à partir des données clinico-administratives (Annexe F) ainsi que des postulats découlant de l'avis d'experts. Les coûts sont projetés sur un horizon

temporel de 3 ans selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux du Québec.

7.2.2 Les intrants de l'analyse d'impact budgétaire

7.2.2.1 Hypothèses d'analyse

Le [tableau 15](#) présente les principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire. Les principaux paramètres de cette analyse sont les suivants :

- **Population** : En considérant l'algorithme de prise en charge détaillé à la [section 3.2](#), l'INESSS juge que la population cible est celle atteinte d'AG pour laquelle un traitement non pharmacologique n'est plus adéquat et qu'un traitement avancé non chirurgical, tel que les CS intra-articulaires, est plutôt indiqué. Ainsi, les statistiques de facturation des CS ont été obtenues pour la période s'échelonnant de 2015 à 2020 afin de les projeter sur les 3 prochaines années (Annexe F).
- **Parts de marché** : Les parts de marché du fabricant ont été modifiées sur l'avis des experts consultés selon les changements anticipés en tenant compte des parts relatives du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} (■ %/ ■ %) estimées par le fabricant, lesquelles ont été validées par les experts. En effet, en raison de son profil d'innocuité et de son efficacité à long terme comparativement aux CS en injection intra-articulaire, ces experts s'attendent à ce qu'il y ait une demande accrue des patients si le produit est remboursé par le système de santé publique.
- **Coût des services professionnels des médecins et coût d'administration des produits** : Dans ses analyses, l'INESSS a jugé bon de tenir compte des honoraires des médecins ainsi que des coûts liés à l'administration des produits pour les établissements de santé, selon le centre d'activité 6300 : consultations externes¹⁹.
- **Coût des traitements** : Il a été considéré que la fréquence d'administration annuelle est de 3 fois par année pour les CS en injection intra-articulaire et de 1,4 fois par année pour le Synvisc^{MD} et le Synvisc-One^{MD}.

¹⁹ Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Normes et pratiques de gestion – Manuel de gestion financière, Tome 1, centre d'activité 6300 (consultations externes). Disponible à : [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/24e72a71aa168c4a85256a87004b7d52/fecf6cfd4d4dde0b852568b200572746/\\$FILE/Chapitre%2004_6300%20\(r%C3%A9v%202016-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/24e72a71aa168c4a85256a87004b7d52/fecf6cfd4d4dde0b852568b200572746/$FILE/Chapitre%2004_6300%20(r%C3%A9v%202016-04-01).pdf).

Tableau 15 Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire (INESSS)

Paramètre	Valeurs	Référence
Population admissible au traitement		
Nombre projeté de patients admissibles au Synvisc ^{MD} et au Synvisc-One ^{MD}	Année 1 : ■ Année 2 : ■ Année 3 : ■	Base de données clinico-administratives du Québec
Marché et traitements comparateurs		
Part de marché du Synvisc ^{MD} et du Synvisc-One ^{MD}	Année 1 : ■ % Année 2 : ■ % Année 3 : ■ %	INESSS
Répartition des parts de marché entre Synvisc ^{MD} et Synvisc-One ^{MD}	■ % / ■ %	Fabricant/INESSS
Provenance des parts de marché	Corticostéroïdes intra-articulaires	RAMQ
Coûts		
Coûts annuels d'acquisition des produits	Synvisc ^{MD} : ■ \$ Synvisc-One ^{MD} : ■ \$ Corticostéroïdes IA : 14,28 \$	Fabricant/MSSS/RAMQ
Coûts annuels pour les établissements de santé	Synvisc ^{MD} : ■ \$ Synvisc-One ^{MD} : ■ \$ Corticostéroïdes IA : 245,46 \$	
Honoraires annuels liés à l'administration des produits	Synvisc ^{MD} : 193,60 \$ Synvisc-One ^{MD} : 64,53 \$ Corticostéroïdes IA : 137,82 \$	

Abréviation : IA : intra-articulaire.

7.2.3 Résultats du scénario de base

Le [tableau 16](#) présente les résultats du scénario de base de l'analyse effectuée par l'INESSS. En considérant les hypothèses formulées ainsi que la différence entre le nouveau scénario et le scénario statu quo, le remboursement public du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} engendrerait des coûts supplémentaires de 1 M\$, 2,2 M\$ et 3,6 M\$ pour chacune des 3 premières années, pour un total de 6,8 M\$. L'impact net en frais d'acquisition des traitements s'élève à 8,7 M\$. Des économies sont générées en ce qui concerne les frais d'administration et les coûts pour les établissements en raison de la réduction de la fréquence des visites pour l'administration des traitements.

Tableau 16 Résultats du scénario de base (INESSS)

	AN 1	AN 2	AN 3	Total
Population admissible	■	■	■	■
Patients traités avec le Synvisc ^{MD} et le Synvisc-One ^{MD}	■	■	■	■
Statu quo (scénario sans Synvisc ^{MD} et Synvisc-One ^{MD})				
Coût d'acquisition	148 448 \$	162 438 \$	177 746 \$	488 631 \$
Coûts d'administration	2 634 954 \$	2 883 268 \$	3 154 984 \$	8 673 206 \$
Coûts pour les établissements de santé	1 432 711 \$	1 567 728 \$	1 715 469 \$	4 715 908 \$
Total	4 216 113 \$	4 613 434 \$	5 048 199 \$	13 877 746 \$
Nouveau scénario (scénario avec ajout de Synvisc ^{MD} et de Synvisc-One ^{MD})				
Coût d'acquisition	1 353 642 \$	2 799 977 \$	4 506 892 \$	8 660 510 \$
Coûts d'administration	2 555 508 \$	2 709 404 \$	2 869 609 \$	8 134 521 \$
Coûts pour les établissements de santé	1 311 204 \$	1 301 812 \$	1 279 005 \$	3 892 020 \$
Total	5 220 353 \$	6 811 192 \$	8 655 506 \$	20 687 051 \$
Impact net				
Coût d'acquisition	1 205 194 \$	2 637 539 \$	4 329 146 \$	8 171 879 \$
Coûts d'administration	(79 446) \$	(173 865) \$	(285 375) \$	(538 685) \$
Coûts pour les établissements de santé	(121 508) \$	(265 917) \$	(436 464) \$	(823 888) \$
Total	1 004 240 \$	2 197 758 \$	3 607 307 \$	6 809 305 \$

7.2.4 Analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilité présentées dans le [tableau 17](#) démontrent qu'en tenant compte de l'incertitude entourant certaines hypothèses clés, les coûts supplémentaires engendrés pourraient varier de 5,1 à 9,9 M\$. Il apparaît que le paramètre concernant la taille de la population admissible à recevoir le Synvisc^{MD}/Synvisc-One^{MD} ainsi qu'un éventuel traitement concomitant de deux genoux pour certains patients ont un impact important sur l'analyse d'impact budgétaire. En effet, dans les conditions de l'analyse effectuée selon le scénario de base, la population admissible est évaluée à environ 5 % de l'ensemble des personnes atteintes d'AG et couvertes par le régime public d'assurance médicaments (RPAM). Une augmentation de cette proportion de 1 % en valeur absolue a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire net d'environ 1,8 M\$. À titre indicatif, si l'opérationnalisation de la recommandation et des conditions qui l'accompagnent avait pour résultat d'augmenter la population admissible à 10 ou 20 %, l'impact net estimé serait de 13,3 M\$ et 26,6 M\$, respectivement. Un éventuel traitement concomitant de deux genoux pour 30 % de patients aurait un impact net de 8,9 M\$.

Tableau 17 Résultats des analyses de sensibilité

Paramètre	Valeur de base	Valeur minimale	Valeur maximale	Impact net	
				Minimum	Maximum
Croissance annuelle de la population atteinte d'AG	9 %	7 %	11 %	6 267 960 \$	7 209 691 \$
Proportion de la population admissible	5 %	4 %	6 %	5 310 318 \$	8 629 266 \$
Parts de marché (combinées, sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	■, ■ et ■ %	■, ■ et ■ %	5 106 979 \$	8 511 632 \$
Coût annuel d'acquisition du Synvisc ^{MD} et du Synvisc-One ^{MD}	(■ \$; ■ \$)	(■ \$; ■ \$)	(■ \$; ■ \$)	4 712 243 \$	8 905 186 \$

Selon les hypothèses considérées, le remboursement public du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} pour la prise en charge de l'AG pourrait générer des coûts supplémentaires de 6,8 M\$ (5,1 M\$ à 8,9 M\$) sur 3 ans.

8 RECOMMANDATIONS, PRISES DE POSITION ET DÉCISIONS DE REMBOURSEMENT FORMULÉES PAR D'AUTRES ORGANISMES

Plusieurs organismes ont formulé des recommandations, des prises de position sur la classe thérapeutique constituée par les divers acides hyaluroniques sur le marché pour l'AG ainsi que sur la pertinence de leur remboursement. Les principaux énoncés recueillis auprès des sociétés savantes sont regroupés dans les tableaux [18](#) et [19](#). Il est à noter que dans le présent avis, l'évaluation du Synvisc-One^{MD} est fondée sur les données probantes les plus récentes, dont certaines publiées en 2021 et n'ayant ainsi pas été considérées par les autres organismes.

Tableau 18 Recommandations et prises de position de différents organismes quant au recours à l'acide hyaluronique pour le traitement de l'AG.

Le code de couleur indique les conclusions concernant la recommandation des traitements de viscosupplémentation dans la prise en charge de l'AG :

Favorable Défavorable Neutre

Organisme d'évaluation des technologies de la santé/Lieu	Référence	Recommandation/conclusion (traduction libre)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)/ Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) Canada	Tran et Loshak, 2019	Les données indiquent qu'il peut y avoir des différences dans l'efficacité de l'acide hyaluronique intra-articulaire pour le traitement de l'arthrose du genou en ce qui concerne les produits à base d'acide hyaluronique, le nombre de schémas d'injection et la gravité de la maladie. L'acide hyaluronique intra-articulaire s'est avéré plus efficace avec des produits fermentés biologiques de haut poids moléculaire, avec des schémas de 2 à 4 injections et chez les patients souffrant d'arthrose faible à modérée. Cependant, des études avec une comparaison directe sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Entre l'acide hyaluronique intra-articulaire et les corticostéroïdes intra-articulaires, les données indiquent que les corticostéroïdes intra-articulaires sont plus efficaces à court terme (jusqu'à 1 ou 3 mois), tandis que l'acide hyaluronique intra-articulaire est plus efficace à plus long terme (jusqu'à 6 ou 12 mois) dans la réduction de la douleur et l'amélioration fonctionnelle chez les patients atteints d'AG.
Health Quality Ontario (HQO) Canada	HQO, 2018	Les données ne sont pas concluantes quant à l'utilisation de ces médicaments : hyaluronates intra-articulaires, plasma riche en plaquettes et thérapie par cellules souches pour la hanche ou le genou; glucosamine (pour le soulagement des symptômes); remèdes et suppléments à base de plantes.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Royaume-Uni	National Clinical Guideline Centre, 2014	Ne pas proposer d'injections intra-articulaires d'hyaluronane pour la prise en charge de l'arthrose.

Autres types d'organismes/Lieu	Référence	Recommandation/conclusion (traduction libre)
Arthroscopy Association of Canada (AAC) Canada	Kopka, 2020 Mise à jour en ligne www.coa-aco.org Kopka <i>et al.</i> , 2019	L'acide hyaluronique intra-articulaire améliore la douleur, la fonction et la raideur jusqu'à 26 semaines après l'injection chez les patients atteints d'arthrose du genou légère à modérée. Il est sécuritaire avec un faible risque d'événements indésirables. Les injections intra-articulaires de HMW HA (acide hyaluronique de haut poids moléculaire) procurent un soulagement supérieur de la douleur et la restauration de la fonction par rapport au placebo et peuvent être envisagées chez les patients atteints d'arthrose du genou légère à modérée.
Alliance de l'arthrite du Canada, Collège des médecins de famille du Canada (CMFC) et Centre for Effective Practice (CEP) Canada	AAC/CMFC/CEP, 2017	Il n'existe pas de recommandations consensuelles préconisant l'emploi de hyaluronates intra-articulaires, de plasma riche en plaquettes et de la thérapie par les cellules souches dans les cas d'arthrose du genou ou de la hanche en raison de conclusions contradictoires entre les méta-analyses.

Autres types d'organismes/Lieu	Référence	Recommandation/conclusion (traduction libre)
American College of Rheumatology (ACR) États-Unis	Kolasinski <i>et al.</i> , 2020	Les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique sont déconseillées sous certaines conditions chez les patients atteints d'arthrose du genou. La recommandation conditionnelle à l'encontre de l'utilisation est cohérente avec l'utilisation d'injections d'acide hyaluronique, dans le contexte d'une prise de décision partagée qui reconnaît les preuves limitées du bénéfice de ce traitement, lorsque les autres options ont été épuisées ou n'ont pas fourni de bénéfice satisfaisant.
Department of Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD) États-Unis	VA/DoD, 2020	Nous proposons d'offrir des injections de viscosupplémentation intra-articulaires aux patients souffrant de douleurs persistantes dues à une arthrose du genou insuffisamment soulagée par d'autres interventions.
American Medical Society for Sports Medicine (AMSSM) États-Unis	Trojan <i>et al.</i> , 2016	Nous RECOMMANDONS les injections de viscosupplémentation pour l'arthrose du genou de grade II-III (K-L) chez les patients de plus de 60 ans. Nous SUGGÉRONs des injections de viscosupplémentation pour l'arthrose du genou chez les patients de moins de 60 ans.
American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) États-Unis	Jevsevar, 2013	Nous ne pouvons pas recommander l'utilisation d'acide hyaluronique pour les patients souffrant d'arthrose du genou symptomatique.
Société Française de Rhumatologie (SFR) France	Sellam <i>et al.</i> , 2020	Des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique peuvent être proposées, sans anticiper d'effet chondroprotecteur.
European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Europe	Bruyère <i>et al.</i> , 2019	Le groupe de travail de l'ESCEO donne une recommandation faible à l'utilisation de l'IAHA pour les patients qui ont des contre-indications aux AINS, ou qui sont toujours symptomatiques malgré l'utilisation des AINS.
Royal Australian College of General Practitioners Australie	RACGP, 2018	Injection de viscosupplémentation – genou et/ou hanche Nous suggérons de ne pas proposer d'injection de viscosupplémentation aux personnes atteintes d'arthrose du genou et de la hanche.
Rheumatology and Immunology Expert Committee of the Cross-Strait Medical and Health Exchange Association Chine	Zhang <i>et al.</i> , 2020	Pour les patients atteints d'arthrose du genou avec des douleurs persistantes ou modérées à sévères, une injection intra-articulaire d'AH peut être envisagée pour améliorer les symptômes à long terme et retarder la nécessité de procéder au remplacement articulaire.

Autres types d'organismes/Lieu	Référence	Recommandation/conclusion (traduction libre)
Groupe d'experts brésiliens Brésil	De Campos <i>et al.</i> , 2019	Le groupe est arrivé aux conclusions suivantes : la meilleure indication est l'arthrose du genou légère à modérée; l'utilisation antérieure ou concomitante d'hexacétone de triamcinolone intra-articulaire peut optimiser l'effet de l'acide hyaluronique; la viscosupplémentation ne devrait pas être effectuée comme une procédure isolée, mais en conjonction avec d'autres mesures de réadaptation et pharmacologiques; la viscosupplémentation a des effets analgésiques, anti-inflammatoires et chondroprotecteurs; et la viscosupplémentation est coût-efficace.
Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) Amériques	Rillo <i>et al.</i> , 2016	L'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique de différents poids moléculaires s'est avérée bénéfique dans le traitement de l'arthrose du genou.
Osteoarthritis Research Society International (OARSI) International	Bannuru <i>et al.</i> , 2019	L'utilisation de corticostéroïdes intra-articulaires (IACS) et d'hyaluronane (IAHA) a été recommandée sous condition pour les personnes atteintes d'arthrose du genou dans tous les groupes. Un énoncé de bonnes pratiques cliniques s'appliquant aux traitements intra-articulaires (IA) pour tous les sous-groupes de comorbidité a été ajouté, notant que les corticostéroïdes intra-articulaires (IACS) peuvent soulager la douleur à court terme, tandis que l'acide hyaluronique intra-articulaire (IAHA) peut avoir des effets bénéfiques sur la douleur au-delà de 12 semaines de traitement et un profil d'innocuité à long terme plus favorable que les IACS répétés.

Tableau 19 Positions de remboursement pour l'arthrose du genou

Organisme	Date, détails du rapport	Conclusion/Décision
HAS; France	2016, audition de Sanofi auprès de la Commission à la suite du refus de Synvisc-One^{MD} en 2015	Maintien de la décision de refus issue de l'avis de 2015
	2015, évaluation de Synvisc-One^{MD} <i>Compareur</i> : placebo <i>Études considérées</i> : 1 RCT [Chevalier <i>et al.</i> , 2010], 2 études observationnelles [Pal <i>et al.</i> , 2014; Wagner, 2012], 7 méta-analyses [Bannuru <i>et al.</i> , 2014; Miller et Block, 2013; Colen <i>et al.</i> , 2012; Rutjes <i>et al.</i> , 2012; Bannuru <i>et al.</i> , 2009]; Affinité Santé, 2013 [Bannuru <i>et al.</i> , 2011] <i>Suivi des études</i> : de 6 mois à 1 an	Refus de remboursement. Les données disponibles ne permettent pas de confirmer l'intérêt de rembourser le produit.
HAS; France	2009, évaluation de Synvisc^{MD} <i>Compareurs</i> : Hyalgan, orthovisc, ostenil, autres AH <i>Études considérées</i> : 2 RCT [Raman <i>et al.</i> , 2008; Jüni <i>et al.</i> , 2007], 1 méta-analyse [Reichenbach <i>et al.</i> , 2007a] <i>Suivi des études</i> : 3 semaines à 18 mois	Remboursement de Synvisc^{MD} pour le traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Washington State Health Care Authority; États-Unis	2013, évaluation de la viscosupplémentation <i>Compareurs</i> : CS, placebo, autres AH, autres traitements. <i>Type d'études considérées</i> : 6 revues systématiques avec méta-analyses [Colen <i>et al.</i> , 2012; Rutjes <i>et al.</i> , 2012; Bannuru <i>et al.</i> , 2011; Bannuru <i>et al.</i> , 2009; Reichenbach <i>et al.</i> , 2007b; Samson <i>et al.</i> , 2007], 3 RCT [Strand <i>et al.</i> , 2012a; Strand <i>et al.</i> , 2012b; Altman <i>et al.</i> , 2011; Navarro-Sarabia <i>et al.</i> , 2011]	Remboursement sous conditions : • restriction aux patients qui ont une contre-indication aux autres soins thérapeutiques non chirurgicaux; • limité à 2 cycles d'injections par année avec au moins 4 mois entre les cycles; • preuve documentée d'un bénéfice clinique, en termes de douleur et de fonction, après le premier cycle d'injection nécessaire avant de poursuivre le traitement dans un cycle supplémentaire.
Oregon Health Authority; États-Unis	2012 et réaffirmé en 2014, évaluation de la viscosupplémentation 2 revues [CADTH, 2014; Rutjes <i>et al.</i> , 2012], 1 guide de pratique clinique [VA/DoD, 2014]	Recommandation de non-remboursement

DISCUSSION

Lors de ses travaux, l'INESSS considère les bénéfices cliniques du traitement évalué, s'assure qu'il cible des besoins de santé, en particulier les besoins non comblés, et qu'il est accessible à ceux qui en ont besoin, et ce, tout en visant l'optimisation de l'utilisation des ressources. L'INESSS porte également une attention particulière au contexte organisationnel des soins et services dans lequel le traitement s'insère et à la façon dont ce dernier peut contribuer à renforcer la qualité des soins et services et à optimiser les continuums de soins.

Bénéfices cliniques

Dans cet avis, l'évaluation du Synvisc-One^{MD} est fondée sur les données probantes les plus récentes, dont certaines publiées en 2021. Les bénéfices cliniques d'une injection de Synvisc-One^{MD} ont été évalués dans six études prospectives publiées après 2006. Ces études ont présenté des résultats d'efficacité du Synvisc-One^{MD} qui étaient comparés, d'une part, aux scores de base des patients et, d'autre part, aux scores obtenus avec un comparateur, un CS ou une solution saline (considérée comme un placebo).

Un certain discernement quant aux éléments de comparaison dans ces études est de mise pour apprécier de façon juste l'ampleur de l'effet du Synvisc-One^{MD}, notamment dans sa capacité à réduire la douleur. Ainsi, les études démontrent distinctement que les patients qui ont reçu une injection de Synvisc-One^{MD} bénéficient d'une amélioration statistiquement et cliniquement significative au suivi de six mois par rapport aux valeurs de base. En revanche, une conclusion est plus difficile à établir lorsque le Synvisc-One^{MD} est comparé aux CS ou à une solution saline au cours du suivi de 6 mois, dans la mesure où le Synvisc-One^{MD} amène un soulagement de la douleur qui est parfois supérieur [Vaishya *et al.*, 2017; Chevalier *et al.*, 2010] et parfois similaire par rapport aux comparateurs [Ke *et al.*, 2021; Campos *et al.*, 2017; Tammachote *et al.*, 2016]. Au terme du suivi de 6 mois, une équivalence en matière d'efficacité est observée avec ces trois types d'injection, à l'exception de l'étude de Vaishya [2017] qui présente toutefois des risques de biais élevés.

D'autres éléments rapportés dans la littérature peuvent aussi nuancer l'interprétation des comparaisons de divers traitements en AG. Tout d'abord, la consultation de la littérature qui porte sur les problématiques de la douleur chronique montre que les résultats obtenus au moyen de divers traitements résultent davantage de l'effet contextuel que de l'effet spécifique du traitement évalué [Kaptchuk *et al.*, 2020; Zou *et al.*, 2016]. Dans ce type de pathologie, qui inclut l'arthrose, cet effet placebo peut compter pour 50 à 75 % de l'effet thérapeutique des traitements évalués [Kaptchuk *et al.*, 2020]. C'est donc dire que l'ensemble des effets contextuels, qui proviennent, entre autres, du patient lui-même (ses attentes, son historique de douleur), du clinicien (ses croyances et comportements) de même que de l'interaction de ces derniers, peuvent influencer le niveau de douleur perçu par le patient [Rossetini *et al.*, 2018]. Ces effets peuvent se manifester à divers degrés et avec tous les types de traitements évalués. Dans un rapport sur l'arthrose du genou,

de la hanche et de la main, publié en 2018 [HQO, 2018], l'agence d'évaluation Health Quality Ontario (HQO) mentionne que plusieurs études cliniques démontrent que certaines médications (acides hyaluroniques, acétaminophène, glucosamine et chondroïtine) ne sont pas plus efficaces qu'un placebo. La HQO conclut néanmoins que cela ne signifie pas pour autant que ces thérapies n'ont pas d'effet pour certains patients.

À ces effets contextuels s'ajoute la nature subjective des symptômes mesurés par les outils utilisés pour évaluer la douleur en AG. Les résultats des études cliniques sont obtenus après l'évaluation des patients par le biais de questionnaires et d'échelles validés (WOMAC, KSS, EVA, Lysholm, etc.) puisqu'il n'est pas possible de déduire objectivement l'état fonctionnel d'un genou ou encore le niveau de douleur ressentie directement à partir de la sévérité radiographique de l'arthrose. De plus, les seuils de DMCI trouvés dans la littérature ne font pas consensus et varient non seulement d'un questionnaire à l'autre, mais également pour un questionnaire donné. En conséquence, la signification clinique de l'amélioration de certains paramètres relevée dans les études peut demeurer incertaine.

Finalement, dans de nombreuses études cliniques portant sur l'AG, l'intervention placebo consiste en des injections de solution saline, précédées ou non d'une arthrocentèse. Or, certains auteurs remettent en question cette pratique, alléguant qu'elle ne constitue pas l'usage d'un « vrai » placebo [Bar-Or *et al.*, 2017]. Dans les faits, deux méta-analyses rapportent des réductions significatives de la douleur à la suite d'une injection de solution saline avec des ampleurs d'effets qui excèdent les niveaux de DMCI lors de suivis à 6 mois [Saltzman *et al.*, 2017; Altman *et al.*, 2016]. En somme, l'injection de solution saline entraîne un effet biologique bien réel qui est illustré par l'ampleur de la réponse des groupes placebos au sein de l'ensemble des études. Conséquemment, cela doit être considéré dans l'appréciation des données issues d'essais cliniques d'injections intra-articulaires de toute substance [Saltzman *et al.*, 2017].

Si l'on tient compte de l'ensemble de ces éléments, il en ressort certaines nuances qui devraient être considérées dans l'évaluation clinique du Synvisc-One^{MD} par rapport aux comparateurs, dont notamment : 1) les différences ou absences de différence observées dans les études cliniques considérées qui peuvent difficilement être attribuables exclusivement à la nature spécifique des traitements comparés; 2) le fait que l'évaluation du Synvisc-One^{MD} repose sur des mesures subjectives qui peuvent être influencées par l'effet contextuel, et dont la signification clinique peut s'avérer imprécise; et 3) l'ampleur de l'effet de la solution saline observée dans les deux études cliniques considérées [Ke *et al.*, 2021; Chevalier *et al.*, 2010] qui réduit la taille de l'effet *apparent* du Synvisc-One^{MD}, lorsque les comparaisons sont effectuées. En d'autres termes, bien que le Synvisc-One^{MD} offre un effet thérapeutique bénéfique aux patients par rapport à leur état de base, l'ampleur de cette amélioration ne serait pas nettement distincte de ce que les injections de CS ou de solution saline sont en mesure de procurer, cela étant en partie attribuable à l'influence d'un ensemble de facteurs décrits précédemment.

Par ailleurs, les experts consultés mentionnent qu'il est difficile de prédire le profil de réponse d'un patient face à un traitement particulier en AG. Ils sont toutefois d'avis que, lorsque les patients répondent bien au Synvisc-One^{MD}, les effets thérapeutiques débutent

généralement vers le 3^e mois suivant l'injection, contrairement aux CS qui agissent généralement dès les premières semaines suivant l'injection. Ce constat est aussi relevé dans la littérature [Chevalier *et al.*, 2020; Tran et Loshak, 2019]. Finalement, les experts ne sont pas en mesure de déterminer les caractéristiques de ces patients susceptibles de bien répondre aux injections de Synvisc-One^{MD}.

Besoin de santé

La place du Synvisc^{MD} ou du Synvisc-One^{MD} dans la stratégie thérapeutique en AG correspond, le plus souvent, à un traitement de deuxième intention lorsque les traitements conservateurs ont échoué, sont contre-indiqués ou difficilement accessibles. Selon les experts consultés, ce traitement n'est généralement proposé que lorsque les patients ne répondent plus aux injections de CS ou que celles-ci sont contre-indiquées. Toujours selon ces experts, le Synvisc^{MD} ou le Synvisc-One^{MD} est une option de traitement pour les patients qui se retrouveraient dans une impasse thérapeutique et pourrait contribuer à éviter ou à réduire l'usage d'opiacés. Dans l'optique où une diminution de la douleur peut favoriser la qualité de vie et le maintien de la fonctionnalité, le Synvisc^{MD} ou le Synvisc-One^{MD} pourrait aussi être une option proposée aux patients en attente d'une chirurgie, une procédure pour laquelle les délais d'attente sont souvent longs. À cet effet, certaines données issues d'études observationnelles semblent associer l'utilisation du Synvisc^{MD} ou du Synvisc-One^{MD} à une augmentation du délai avant d'être contraint à une chirurgie. Dans ce contexte, l'utilisation de ces produits pourrait avoir un impact positif sur l'organisation des soins, mais également constituer un bénéfice clinique pour les patients qui sont sur les listes d'attente pour une chirurgie et dont la qualité de vie est affectée. À l'heure actuelle, seuls les patients ayant la capacité de payer le Synvisc^{MD} ou le Synvisc-One^{MD} peuvent envisager cette option, ce qui soulève des enjeux éthiques en termes d'équité d'accès.

Considérations économiques

En considérant l'ensemble des résultats d'efficacité, les aspects spécifiques à l'évaluation des traitements en AG et la perspective des experts consultés décrits dans la section clinique, l'analyse d'efficience consiste en une analyse de minimisation des coûts qui s'appuie sur l'équivalence d'efficacité et d'innocuité de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} comparativement aux CS. Cette analyse démontre que Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} ne sont pas efficaces. Il convient de noter que, pour obtenir un coût de traitement comparable à celui des corticostéroïdes, le prix soumis du Synvisc-One^{MD} devrait être réduit de ■ % . Par ailleurs, aucune réduction de prix de Synvisc^{MD} ne pourrait permettre d'obtenir un coût de traitement comparable à celui des CS étant donné les frais d'administration du Synvisc^{MD} qui dépassent le coût total du traitement par les CS.

Conclusion

Dans le contexte québécois, le Synvisc^{MD} ou le Synvisc-One^{MD} n'est pas considéré comme un traitement de substitution aux traitements conservateurs ou plus avancés comme les CS, mais bien comme une option supplémentaire de traitement dans la prise en charge de l'AG. Cette option présente des profils d'efficacité, d'innocuité et d'impact sur la qualité de vie qui sont appuyés par un usage depuis nombre d'années, et elle s'intègre dans un contexte où les besoins de santé sont exacerbés par une iniquité dans l'accès à certains traitements en AG.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – APPRÉCIATION GLOBALE DE LA VALEUR

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à l'appréciation globale de la valeur et à l'élaboration des recommandations :

CONTEXTE	- L'AG est une des maladies chroniques les plus répandues dans le monde et sa prévalence est grandissante et préoccupante en matière d'utilisation des services de santé. - Il n'existe actuellement pas de traitement curatif pour l'AG. La prise en charge vise à soulager les symptômes et à maintenir une certaine fonctionnalité, et elle consiste en l'utilisation concomitante de divers modes d'intervention dont une minorité est cependant accessible ou couverte par le système de santé publique. Certains patients peuvent se retrouver dans une impasse thérapeutique pendant plusieurs années, et celle-ci peut grandement affecter leur qualité de vie.
PRODUIT	Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} sont des options de traitement de l'AG depuis 22 et 12 ans, respectivement, au Québec. L'évaluation des produits de viscosupplémentation dans le traitement de l'AG n'a pas mené à une recommandation favorable en 2007, notamment en raison de la faible qualité méthodologique des études cliniques considérées et de l'hétérogénéité importante des données. De plus, comme ces produits ne sont pas des médicaments, les modalités de remboursement restent à définir puisque le régime public d'assurance médicaments ne peut les couvrir.
ÉTUDES CLINIQUES	- Selon les experts, la nature plurimodale de la prise en charge de l'AG en contexte réel de soins semble peu compatible avec les critères d'admissibilité des essais cliniques. De plus, la communauté scientifique, incluant les experts consultés, demeure indécise quant à ce qui constitue la différence minimale cliniquement importante pour le paramètre de la douleur. En conséquence, les résultats ont été évalués en considérant le spectre des DMCI pour chaque paramètre afin d'apprécier l'ampleur clinique des résultats. - Une incertitude dans l'interprétation des résultats d'efficacité demeure pour : - l'apparition des premiers effets du Synvisc-One^{MD}, qui varie selon les études cliniques et même selon les dimensions évaluées ou les échelles utilisées au sein d'une même étude; - le délai d'action, qui semble plus précoce pour les CS que pour Synvisc-One^{MD} mais au terme du suivi de 6 mois la majorité des études démontre qu'il n'y a pas de différence entre ces deux traitements. Selon les experts, la durée du suivi est trop limitée pour permettre une évaluation optimale du Synvisc-One^{MD} dont le plein potentiel d'action peut s'étendre au-delà du 6^e mois en contexte réel de soins.

	• Toutefois, en considérant les études cliniques avec un faible risque de biais, une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la douleur, de la fonction et de l'état général est observée au 6^e mois suivant l'injection de Synvisc-One^{MD}. • L'ensemble des données des études cliniques évaluées et l'usage historique du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} indiquent un profil d'innocuité favorable à long terme. Ce profil est similaire à celui observé à la suite d'une injection de CS dans les études cliniques considérées. • Les données de qualité de vie montrent une amélioration significative de l'état de santé général et notamment des dimensions touchant la fonction et la douleur, à la suite des injections de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD}.
RÉSEAU SANTÉ	• Les patients ayant reçu des injections de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} ont été opérés plus tardivement par rapport aux patients qui n'en ont pas reçu. • Il serait très difficile de déterminer une population cible pour ce traitement puisque les choix de traitement de l'AG reposent sur le profil du patient et ses besoins.
ÉCONOMIE	• Le coût de traitement, incluant les frais d'administration, sur 6 mois du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} est de ■■■ et ■■■ \$ par personne, respectivement. Lorsque ces deux produits sont plutôt combinés selon leur proportion d'usage respective, le coût moyen celui du Synvisc-One^{MD} de ■■■ \$, celui du Synvisc^{MD}/Synvisc-One^{MD} pondéré est de ■■■ \$ alors que celui des CS est de ■■■ \$ par personne. • Pour des bénéfices cliniques comparables à ceux des CS, Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} ne sont pas efficaces : – Ils sont plus chers d'environ ■■■ \$ et ■■■ \$ par personne, respectivement. – L'option mixte du Synvisc^{MD}/Synvisc- One^{MD} pondérés selon leurs proportions d'usage attendu est plus chère d'environ ■■■ \$. – Pour obtenir un coût de traitement similaire à celui des corticostéroïdes, un prix soumis inférieur d'environ ■■■ % doit être présumé pour le Synvisc-One^{MD}. – Aucune réduction de son prix du Synvisc^{MD} ne pourrait permettre d'obtenir un coût de traitement similaire à celui des CS étant donné les frais d'administration qui dépassent le coût total de traitement par les CS. • Des coûts additionnels de 6,8 M\$ pourraient s'ajouter pour les trois premières années suivant le remboursement public du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD}. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle ■■■ patients auraient reçu ce traitement après 3 ans.

RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION

Les membres du comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) ont, dans leur appréciation globale de la valeur, reconnu que le remboursement du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} pour les patients atteints d'arthrose du genou (AG) pourrait constituer une option juste et raisonnable à la condition que le fabricant contribue à l'atténuation du fardeau économique.

Motifs de la position unanime

- L'AG est un problème de santé important qui affecte une large proportion de la population québécoise et dont l'impact sur la qualité de vie peut être considérable.
- La réalisation d'une prise en charge optimale et plurimodale de l'AG est limitée, notamment en raison d'une iniquité d'accès à certains traitements. D'une part, plusieurs patients n'ont pas accès aux modalités non pharmacologiques (physiothérapie, cliniques de gestion du poids) et d'autre part, l'accès au Synvisc^{MD} et au Synvisc-One^{MD} est tributaire des moyens financiers des patients ou de leur couverture d'assurance.
- Dans une perspective sociétale, il est important de développer des modalités alternatives de gestion de la douleur dans le contexte actuel de la crise des opioïdes.
- Dans l'ensemble, les membres jugent qu'il n'y a pas de bénéfice additionnel au niveau de l'efficacité et de l'innocuité entre le Synvisc-One^{MD} et les CS. Constatant les limites méthodologiques des études considérées et le manque de données de meilleure qualité, ils considèrent ces deux types d'injection relativement équivalents.
- En matière d'innocuité, les membres considèrent que le produit présente un profil sécuritaire dans les études cliniques qui est, de plus, appuyé par une utilisation en contexte réel de soins depuis plus de 20 ans. Ils se sont toutefois questionnés sur la procédure optimale d'injection et sur le besoin d'utiliser un guidage échographique.
- L'injection des produits Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} pourrait être réalisée par bon nombre de cliniciens partout dans la province.
- Les membres reconnaissent que les produits Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} peuvent procurer un bénéfice pour une certaine proportion de patients.
- Les membres jugent que les coûts additionnels des produits Synvisc^{MD} et Synvisc-One^{MD} comparativement aux CS ne sont pas justifiés puisque dans l'ensemble le Synvisc-One^{MD} n'apporte pas un bénéfice de santé supplémentaire, ce qui en fait une stratégie de traitement non efficiente aux prix actuellement soumis.

Les membres du comité ont reconnu une place aux injections de Synvisc^{MD} et de Synvisc-One^{MD} dans la prise en charge de l'AG, mais ils ont toutefois exprimé certaines craintes quant à un risque d'usage inapproprié ou de « dérapage », ainsi qu'à une utilisation potentiellement sous-optimale de ces produits.

Certaines préoccupations ont été soulevées quant :

- au fait que le recours à ce type d'injection ne devrait pas supplanter le besoin de prioriser un accès aux traitements conservateurs;
- au niveau d'expertise que devraient minimalement posséder les cliniciens qui effectuent la procédure;
- aux mesures nécessaires afin de réaliser la procédure d'injection de façon sécuritaire.

À cet effet, les membres considèrent qu'il serait pertinent de déterminer un algorithme optimal du traitement de l'AG, incluant l'évaluation des approches pharmacologiques et non pharmacologiques. Ceci pourrait éventuellement faire l'objet de travaux par l'INESSS en usage optimal.

Recommandation de l'INESSS

À la lumière des informations disponibles, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) est d'avis que la couverture publique du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD} pour les patients atteints d'arthrose du genou (AG) pourrait constituer une option juste et raisonnable à la condition que le fabricant contribue à l'atténuation du fardeau économique.

Afin de favoriser un usage optimal du Synvisc^{MD} et du Synvisc-One^{MD}, l'INESSS est d'avis que leur remboursement devrait être encadré par les critères suivants :

- la documentation d'un échec ou d'une incapacité à suivre les traitements conservateurs;
- la nécessité de documenter tout bénéfice clinique, en termes de soulagement de la douleur et d'amélioration de la fonction, après le premier cycle d'injection avant de poursuivre le traitement dans un cycle supplémentaire;
- la réalisation de la procédure d'injection par un clinicien expérimenté et habilité à effectuer ce type d'injection.

L'opérationnalisation de la recommandation et des conditions qui l'accompagnent demeure à être définie par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS).

Il pourrait s'avérer approprié de solliciter l'expertise locale afin d'établir des standards de pratique ou d'élaborer un guide d'usage optimal pour mieux encadrer l'utilisation des produits d'injection intra-articulaire pour le traitement de l'AG en contexte québécois.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). L'arthrose au Canada. Ottawa, ON : ASPC; 2020. Disponible à : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/osteoarthritis/arthrose-fiche-renseignements.pdf>.
- Alghadir A, Omar MT, Al-Askar AB, Al-Muteri NK. Effect of low-level laser therapy in patients with chronic knee osteoarthritis: A single-blinded randomized clinical study. *Lasers Med Sci* 2014;29(2):749-55.
- Alliance de l'arthrite du Canada, Collège des médecins de famille du Canada, Centre for Effective Practice (AAC/CMFC/CEP). Outil sur l'arthrose. Toronto, ON : 2017. Disponible à : http://www.arthritisalliance.ca/images/OA_Tool_Final_July_24_2017_FRE.pdf.
- Altman RD, Devji T, Bhandari M, Fierlinger A, Niazi F, Christensen R. Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46(2):151-9.
- Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:321.
- Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HT. Safety and efficacy of retreatment with a bioengineered hyaluronate for painful osteoarthritis of the knee: Results of the open-label Extension Study of the FLEXX Trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19(10):1169-75.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27(11):1578-89.
- Bannuru RR, McAlindon TE, Sullivan MC, Wong JB, Kent DM, Schmid CH. Effectiveness and implications of alternative placebo treatments: A systematic review and network meta-analysis of osteoarthritis trials. *Ann Intern Med* 2015;163(5):365-72.
- Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43(5):593-9.
- Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19(6):611-9.
- Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61(12):1704-11.

- Bar-Or D, Rael LT, Brody EN. Use of saline as a placebo in intra-articular injections in osteoarthritis: Potential contributions to nociceptive pain relief. *Open Rheumatol J* 2017;11:16-22.
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15(12):1833-40.
- Boutefnouchet T, Puranik G, Holmes E, Bell KM, Hylan GF-20 viscosupplementation in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee: Clinical effect survivorship at 5 years. *Knee Surg Relat Res* 2017;29(2):129-36.
- Briggs KK, Matheny LM, Steadman JR. Can Hylan G-F 20 with corticosteroid meet the expectations of osteoarthritis patients? *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2012;41(7):311-5.
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019;49(3):337-50.
- Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2004;31(2):333-43.
- Campos AL, e Albuquerque RS, da Silva EB, Fayad SG, Acerbi LD, de Almeida FN, et al. Viscosupplementation in patients with severe osteoarthritis of the knee: Six month follow-up of a randomized, double-blind clinical trial. *Int Orthop* 2017;41(11):2273-80.
- Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Pasqualim T, Camargo OP. Randomized prospective study evaluating addition of corticoid to viscosupplementation: Three months of follow-up. *Rev Bras Ortop* 2013;48(4):322-9.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee: Clinical effectiveness and guidelines. Rapid Response Report. Ottawa, ON : CADTH; 2014. Disponible à : <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2014/RB0647%20Viscosupplementation%20for%20Knee%20OA%20Final.pdf>.
- Chevalier X, Sheehan B, Whittington C, Pourrahmat MM, Duarte L, Ngai W, de Campos GC. Efficacy and safety of hylan G-F 20 versus intra-articular corticosteroids in people with knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2020;13:1179544120967370.

- Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: A randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):113-9.
- Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs* 2012;26(4):257-68.
- Concoff A, Rosen J, Fu F, Bhandari M, Boyer K, Karlsson J, et al. A comparison of treatment effects for nonsurgical therapies and the minimum clinically important difference in knee osteoarthritis: A systematic review. *JBJS Rev* 2019;7(8):e5.
- Conrozier T, Jerosch J, Beks P, Kemper F, Euller-Ziegler L, Bailleul F, Chevalier X. Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: A pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129(3):417-23.
- Cook CE. Clinimetrics corner: The minimal clinically important change score (MCID): A necessary pretense. *J Man Manip Ther* 2008;16(4):E82-3.
- Copay AG, Eyberg B, Chung AS, Zurcher KS, Chutkan N, Spangehl MJ. Minimum clinically important difference: Current trends in the orthopaedic literature, Part II: Lower extremity: A systematic review. *JBJS Rev* 2018;6(9):e2.
- De Campos GC, de Sousa EB, Hamdan PC, de Almeida CS, Tieppo AM, de Rezende MU, et al. Brazilian consensus statement on viscosupplementation of the knee (COBRAVI). *Acta Ortop Bras* 2019;27(4):230-6.
- De Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Camargo OP. Adding triamcinolone improves viscosupplementation: A randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(2):613-20.
- Department of Veterans Affairs (VA) et Department of Defense (DoD) (VA/DoD). VA/DoD Clinical Practice Guideline for the non-surgical management of hip & knee osteoarthritis. Version 2.0. Washington, DC : VA/DoD; 2020. Disponible à : <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/OA/VADoDOACPG.pdf>.
- Department of Veterans Affairs (VA) et Department of Defense (DoD) (VA/DoD). VA/DoD Clinical Practice Guideline for the non-surgical management of hip & knee osteoarthritis. Version 1.0. Washington, DC : VA/DoD; 2014. Disponible à : <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/OA/VADoDOACPGFINAL090214.pdf>.
- Diracoglu D, Vural M, Baskent A, Dikici F, Aksoy C. The effect of viscosupplementation on neuromuscular control of the knee in patients with osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2009;22(1):1-9.
- Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, Carr AJ. Osteoarthritis. *Lancet* 2015;386(9991):376-87.

- Health Quality Ontario (HQO). Osteoarthritis care for adults with osteoarthritis of the knee, hip, or hand. Quality Standards. Toronto, ON : HQO; 2018. Disponible à : <https://www.hqontario.ca/Portals/0/documents/evidence/quality-standards/qs-osteoarthritis-clinician-guide-en.pdf>.
- Heger R, Paulsen G, Fickert U, Kresmann M. Open-label study of initial and repeat treatment cycles of hylan G-F 20 in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Open Rheumatol J* 2016;10:88-100.
- Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10(4):407-15.
- Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: Evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21(9):571-6.
- Jüni P, Reichenbach S, Trelle S, Tschannen B, Wandel S, Jordi B, et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56(11):3610-9.
- Kaptchuk TJ, Hemond CC, Miller FG. Placebos in chronic pain: Evidence, theory, ethics, and use in clinical practice. *BMJ* 2020;370:m1668.
- Ke Y, Jiang W, Xu Y, Chen Y, Zhang Q, Xue Q, et al. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22(1):428.
- Kearey P, Popple AE, Warren J, Davis T, Bellamy N. Improvement in condition-specific and generic quality of life outcomes in patients with knee osteoarthritis following single-injection Synvisc: Results from the LOBRAS study. *Curr Med Res Opin* 2017;33(3):409-19.
- Kocher MS, Steadman JR, Briggs KK, Sterett WI, Hawkins RJ. Reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm knee scale for various chondral disorders of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86(6):1139-45.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(2):149-62.
- Kopka M, Sheehan B, Degen R, Wong I, Hiemstra L, Ayeni O, et al. Arthroscopy Association of Canada position statement on intra-articular injections for knee osteoarthritis. *Orthop J Sports Med* 2019;7(7):2325967119860110.
- Laluque L. Acide hyaluronique une molécule primitive : intérêts et emplois en pharmacie d'officine [thèse]. Bordeaux, France : Université de Bordeaux; 2020. Disponible à : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03095496>.
- Lee B, Sodhi N, Anis HK, Ehiorobo JO, Mont MA. Injection alternatives for the management of knee osteoarthritis pain. *Surg Technol Int* 2019;34:513-9.

- Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation – Value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;65:85-9.
- Lingard EA, Mitchell SY, Francis RM, Rawlings D, Peaston R, Birrell FN, McCaskie AW. The prevalence of osteoporosis in patients with severe hip and knee osteoarthritis awaiting joint arthroplasty. *Age Ageing* 2010;39(2):234-9.
- MacDonald KV, Sanmartin C, Langlois K, Marshall DA. Symptom onset, diagnosis and management of osteoarthritis. *Health Rep* 2014;25(9):10-7.
- Maredupaka S, Meshram P, Chatte M, Kim WH, Kim TK. Minimal clinically important difference of commonly used patient-reported outcome measures in total knee arthroplasty: Review of terminologies, methods and proposed values. *Knee Surg Relat Res* 2020;32(1):19.
- McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, Ward RJ. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317(19):1967-75.
- McGlothlin AE et Lewis RJ. Minimal clinically important difference: Defining what really matters to patients. *JAMA* 2014;312(13):1342-3.
- Medical Advisory Secretariat. Intra-articular viscosupplementation with hylan G-F 20 to treat osteoarthritis of the knee: An evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2005;5(10):1-66.
- Miller LE et Block JE. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2013;6:57-63.
- Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: Pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res* 2018;11:2189-96.
- Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: Mechanisms of action. *Arthritis Res Ther* 2003;5(2):54-67.
- National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis: Care and management in adults. Clinical guideline CG177. Londres, Angleterre : National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/evidence/full-guideline-pdf-191761311>.
- Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, de la Serna AR, Naranjo A, et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: The AMELIA project. *Ann Rheum Dis* 2011;70(11):1957-62.

- Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, et al. Treatment of osteoarthritis of the knee: An update review. Comparative Effectiveness Review No. 190. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2017. Disponible à : https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/osteoarthritis-knee-update_research-2017.pdf.
- Ong K, Lau E, Runa M, Daley W, Altman R. Factors associated with knee arthroplasty in a knee osteoarthritis patient cohort treated with intra-articular injections of hylan G-F 20. *J Knee Surg* 2021;34(8):886-97.
- Ong KL, Runa M, Xiao Z, Ngai W, Lau E, Altman RD. Severe acute localized reactions following intra-articular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis. *Cartilage* 2020 [Epub ahead of print].
- Ong KL, Runa M, Lau E, Altman R. Is intra-articular injection of Synvisc associated with a delay to knee arthroplasty in patients with knee osteoarthritis? *Cartilage* 2019;10(4):423-31.
- Pal S, Thuppal S, Reddy KJ, Avasthi S, Aggarwal A, Bansal H, et al. Long-term (1-year) safety and efficacy of a single 6-mL injection of hylan G-F 20 in Indian patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Open Rheumatol J* 2014;8:54-68.
- Petersson IF, Boegard T, Saxne T, Silman AJ, Svensson B. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35-54 years with chronic knee pain. *Ann Rheum Dis* 1997;56(8):493-6.
- Raman R, Dutta A, Day N, Sharma HK, Shaw CJ, Johnson GV. 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(4):318-24.
- Rat AC, Baumann C, Guillemin F. National, multicentre, prospective study of quality of life in patients with osteoarthritis of the knee treated with hylane G-F 20. *Clin Rheumatol* 2011;30(10):1285-93.
- Raynauld JP, Goldsmith CH, Bellamy N, Torrance GW, Polisson R, Belovich D, et al. Effectiveness and safety of repeat courses of hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13(2):111-9.
- Raynauld JP, Torrance GW, Band PA, Goldsmith CH, Tugwell P, Walker V, et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): Clinical results. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10(7):506-17.
- Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007a;57(8):1410-8.
- Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Bürgi E, Bürgi U, et al. Meta-analysis: Chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007b;146(8):580-90.

- Rillo O, Riera H, Acosta C, Liendo V, Bolaños J, Monterola L, et al. PANLAR consensus recommendations for the management in osteoarthritis of hand, hip, and knee. *J Clin Rheumatol* 2016;22(7):345-54.
- Rossettini G, Carlino E, Testa M. Clinical relevance of contextual factors as triggers of placebo and nocebo effects in musculoskeletal pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2018;19(1):27.
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis. 2nd edition. East Melbourne, Australie : RACGP; 2018. Disponible à : <https://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/guide-line-for-the-management-of-knee-and-hip-oa-2nd-edition.pdf>.
- Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157(3):180-91.
- Saltzman BM, Leroux T, Meyer MA, Basques BA, Chahal J, Bach BR Jr, et al. The therapeutic effect of intra-articular normal saline injections for knee osteoarthritis: A meta-analysis of evidence level 1 studies. *Am J Sports Med* 2017;45(11):2647-53.
- Samson DJ, Grant MD, Ratko TA, Bonnell CJ, Ziegler KM, Aronson N. Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee. Evidence Reports/Technology Assessments, No. 157. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2007. Disponible à : <https://permanent.fdlp.gov/lps88829/oaknee.pdf>.
- Scale D, Wobig M, Wolpert W. Viscosupplementation of osteoarthritic knees with hylan: A treatment schedule study. *Curr Ther Res* 1994;55(3):220-32.
- Sellam J, Courties A, Eymard F, Ferrero S, Latourte A, Ornetti P, et al. Recommendations of the French Society of Rheumatology on pharmacological treatment of knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2020;87(6):548-55.
- Strand V, Baraf HSB, Lavin PT, Lim S, Hosokawa H. A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2012a;20(5):350-6.
- Strand V, Baraf HSB, Lavin PT, Lim S, Hosokawa H. Effectiveness and safety of a multicenter extension and retreatment trial of Gel-200 in patients with knee osteoarthritis. *Cartilage* 2012b;3(4):297-304.
- Tammachote N, Kanitnate S, Yakumpor T, Panichkul P. Intra-articular, single-shot hylan G-F 20 hyaluronic acid injection compared with corticosteroid in knee osteoarthritis: A double-blind, randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2016;98(11):885-92.
- Testa G, Giardina SM, Culmone A, Vescio A, Turchetta M, Cannavo S, Pavone V. Intra-articular injections in knee osteoarthritis: A review of literature. *J Funct Morphol Kinesiol* 2021;6(1):15.

- Tran K et Loshak H. Intra-articular hyaluronic acid for viscosupplementation in osteoarthritis of the hand, shoulder, and temporomandibular joint: A review of clinical effectiveness and safety. Rapid Response Report. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2019. Disponible à : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1155%20HA%20for%20Viscosupp%20for%20hand%2C%20shoulder%20and%20TMJ%20OA%20Final.pdf>.
- Trojian TH, Concoff AL, Joy SM, Hatzenbuehler JR, Saulsberry WJ, Coleman CI. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: Importance for individual patient outcomes. Clin J Sport Med 2016;26(1):1-11.
- Vaishya R, Pandit R, Agarwal AK, Vijay V. Intra-articular hyaluronic acid is superior to steroids in knee osteoarthritis: A comparative, randomized study. J Clin Orthop Trauma 2017;8(1):85-8.
- Waddell DD et Bricker DC. Clinical experience with the effectiveness and tolerability of hylan G-F 20 in 1047 patients with osteoarthritis of the knee. J Knee Surg 2006a;19(1):19-27.
- Waddell DD et Bricker DC. Hylan G-F 20 tolerability with repeat treatment in a large orthopedic practice: A retrospective review. J Surg Orthop Adv 2006b;15(1):53-9.
- Waddell DD et Joseph B. Delayed total knee replacement with hylan G-F 20. J Knee Surg 2016;29(2):159-68.
- Zeng C, Lane NE, Hunter DJ, Wei J, Choi HK, McAlindon TE, et al. Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: Results from the Osteoarthritis Initiative. Osteoarthritis Cartilage 2019;27(6):855-62.
- Zhang Z, Huang C, Jiang Q, Zheng Y, Liu Y, Liu S, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition). Ann Transl Med 2020;8(19):1213.
- Zou K, Wong J, Abdullah N, Chen X, Smith T, Doherty M, Zhang W. Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: Meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 2016;75(11):1964-70.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

