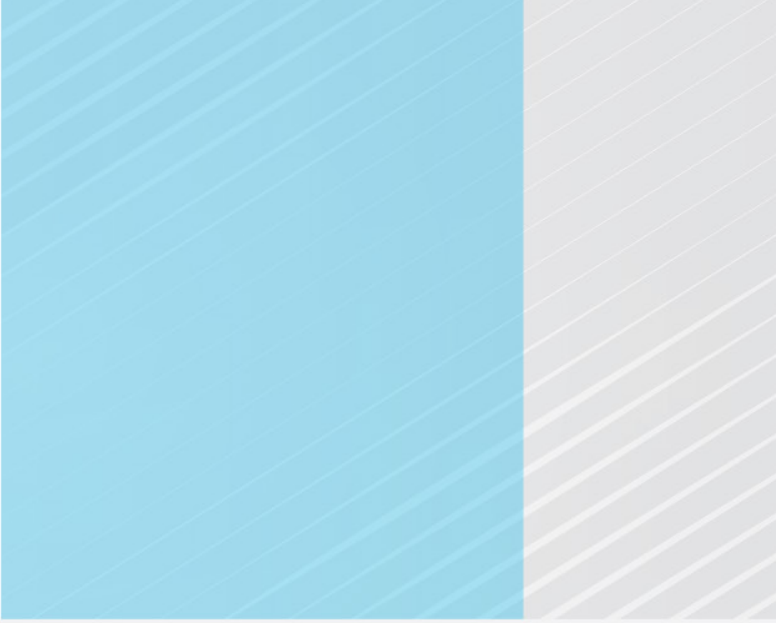


AVIS

Utilisation du plasma autologue riche en plaquettes pour le traitement 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



Utilisation du plasma autologue riche en plaquettes pour le traitement de l'arthrose du genou

Rédaction

Carole Campion
François Désy
Léon Nshimyumukiza

Collaboration

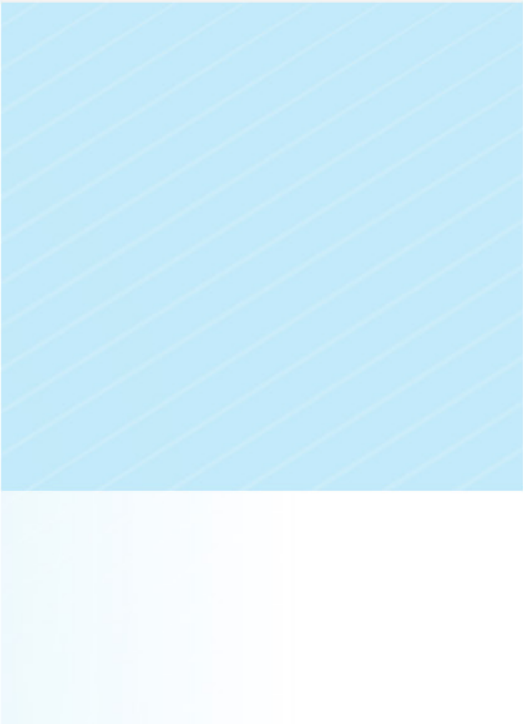
Catherine Olivier

Coordination scientifique

Sara Beha
Joël Brabant
Cedric Jehanno

Direction

Sylvie Bouchard
Anne-Marie Lemieux



Le présent produit de connaissance 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 25 août 2022.

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.

Collaboratrice interne

Catherine Olivier, Ph. D.

Coordonnatrice et coordonnateurs scientifiques

Sara Beha, M. Sc.
Joël Brabant, M. Sc.
Cedric Jehanno, M. Sc., M.B.A. (jusqu'au 18 février 2022)

Adjointe à la direction

Anne-Marie Lemieux, B. Sc., M. Sc., DESS, M.B.A.

Directrice

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

Repérage de l'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.
Bin Chen, tech. doc.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

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

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023
ISBN 978-2-550-94191-0 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2023

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation du plasma autologue riche en plaquettes pour le traitement de l'arthrose du genou. Avis rédigé par Carole Campion, François Désy et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2023. 59 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 afin de traiter principalement des dimensions populationnelle, clinique et socioculturelle.

M^{me} Anaïs Lacasse, professeure titulaire, directrice du Laboratoire de recherche en épidémiologie de la douleur chronique de l'Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue (UQAT) et codirectrice du Réseau québécois de recherche sur la douleur (RQRD), Rouyn-Noranda

M^{me} Maude Laliberté, consultante experte en éthique de la santé et dans le régime d'examen des plaintes

D^r Patrick Lavigne, chirurgien orthopédiste, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal; chef de la division de chirurgie orthopédique, Département de chirurgie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal

D^r Xavier Rodrigue, physiatre, chef de service du CIUSSS de la Capitale- Nationale, Institut de réadaptation en déficience physique de Québec, Québec

Groupe de discussion

Un groupe de discussion composé d'experts possédant un savoir scientifique, pratique et expérientiel pertinent par rapport à l'objet d'évaluation a été formé afin de traiter principalement des dimensions organisationnelle et économique.

M. Christian Bellemarre, conseiller cadre clinique - Services diagnostiques et thérapeutiques, Qualité et évolution de la pratique, Direction des services multidisciplinaires, CIUSS de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

D^r Jean-Philippe Garand, médecin de famille et médecin d'urgence, Centre médical de Cowansville

D^r Serge Goulet, médecin de famille, Groupe de médecine familiale universitaire Charles-Le Moyne du Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de la Montérégie-Centre, Saint-Lambert

M^{me} Marie-Hélène Methe, patiente partenaire

M^{me} Jennifer Rytz, infirmière praticienne spécialisée, CISSS de Lanaudière

Autres experts consultés

M. Éric Boilard, chercheur, Axe maladies infectieuses et immunitaires, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec; professeur titulaire, Département de microbiologie-infectiologie et d'immunologie, Faculté de médecine, Université Laval, Québec

D^r Simon Berthelot, chercheur universitaire clinicien, CHU de Québec; professeur adjoint, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Véronique Godbout, chirurgienne orthopédiste, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM); professeure agrégée de clinique, Département de chirurgie, Université de Montréal

D^r Martin Lamontagne, physiatre, CHUM et Clinique de physiatrie et de médecine du sport Rockland; professeur agrégé, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal

D^r André Roy, physiatre, CHUM et Clinique de physiatrie et de médecine du sport Rockland, Montréal

Autres contributions

Pour avoir contribué à la collecte de données contextuelles et expérientielles en collaborant à la diffusion du sondage destiné aux personnes vivant avec l'arthrose du genou et au recrutement d'experts, l'Institut tient aussi à remercier la D^{re} Marie-Pascale Pomey ainsi que les organisations suivantes : l'Association d'orthopédie du Québec, la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ), l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, la Société de l'arthrite et le Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public.

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

Présidente

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

Vice-président

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

Membres

D^{re} Danuta Balicki, hémato-oncologue, Clinique Médic Elle; professeure adjointe de clinique, Faculté de médecine, Département de médecine, Université de Montréal

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

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

D^{re} Nathalie Daaboul, hémato-oncologue, Hôpital Charles-Le Moyne, CISSS de la Montérégie-Centre; professeure adjointe de clinique, Université de Sherbrooke

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

D^r Vincent Gaudreau, 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, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public à la Faculté de droit, Université de Montréal

D^r Jacques Morin, gériatre, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

D^{re} Geneviève Soucy, 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

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des auteurs et des experts consultés, les conflits d'intérêts et de rôles, tels que déclarés par les experts, ont été gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

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

M^{me} Anaïs Lacasse a reçu des fonds de recherche des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), ainsi que de deux réseaux thématiques du Fonds de recherche Québec - Santé (FRQS), soit le RQRD et le Réseau québécois de recherche sur les médicaments (RQRM). Le laboratoire de recherche en épidémiologie de la douleur chronique de l'UQAT dont elle assume la direction est financé par la Fondation de l'UQAT. Au moment de sa contribution, M^{me} Lacasse était chercheure boursière Junior 2 du FRQS en partenariat avec l'Unité de soutien au système de santé apprenant (SSA) Québec.

Le **D^r Patrick Lavigne** est codétenteur du brevet du système diagnostique KneeKG (par Emovi inc.). Le D^r Lavigne a reçu des fonds de recherche des IRSC.

Le **D^r Xavier Rodrigue** a reçu des honoraires des entreprises Pendopharm, Biogen, Roche et Novartis.

M. Éric Boilard a reçu des fonds de recherche des IRSC, du Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) et du FRQS. Il a reçu des fonds de recherche et des honoraires des entreprises Streamline Health Solutions inc. (STRM) et Mitrix Bio et il détient des brevets avec ces deux compagnies. M. Boilard est le fondateur et codirecteur du centre de recherche ARTHRITE de l'Université Laval auquel collabore le groupe des patients intéressés par la recherche sur l'arthrite (PIRA).

La **D^{re} Véronique Godbout** a reçu des honoraires des entreprises Pendopharm et Pharmascience pour son implication dans un groupe de travail portant sur le cheminement du patient souffrant d'arthrose et l'optimisation de la pratique du professionnel de la santé. Elle a également contribué à l'organisation d'ateliers de formation pour lesquels différentes compagnies de produits d'infiltration (viscosuppléance - Sanofi, Pharmascience) ont fourni des subventions. La D^{re} Godbout est membre de l'exécutif de l'Association d'orthopédie du Québec.

Le **D^r Martin Lamontagne** a recours au mode d'intervention visé par le présent rapport dans le cadre de ses activités professionnelles. Il a reçu des fonds de recherche de l'Association québécoise des médecins du sport et de l'exercice (AQMSE) et des honoraires de l'entreprise Pendopharm. Le D^r Lamontagne a présenté des conférences scientifiques sur les injections de PRPa et est membre du Groupe de recherche international sur les injections de PRPa dont les objectifs incluent la réalisation et la

promotion de la recherche sur les PRPa ainsi que les bonnes pratiques et bons usages du PRP¹.

Le **D^r André Roy** a recours au mode d'intervention visé par le présent rapport dans le cadre de ses activités professionnelles. Il a reçu des honoraires de l'entreprise Genzyme Canada. Le D^r Roy a reçu un don anonyme permettant d'obtenir 30 trousses de PRPa pour un projet de recherche ainsi que des fonds de recherche/soutien à la recherche de Spine Intervention Society et de l'AQMSE. Le D^r Roy a présenté des conférences scientifiques sur les injections de PRPa.

Modalités de gestion des intérêts

L'implication des D^{rs} Lamontagne et Roy a été circonscrite à une consultation préliminaire portant sur des caractéristiques des préparations de PRP en vue de préciser les critères de sélection des études.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs des documents produits; les conclusions et les recommandations qu'ils contiennent ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de leur élaboration.

¹ https://www.gralon.net/mairies-france/paris/association-griip-groupe-de-recherche-international-sur-les-injections-de-plaquettes-paris_W751260398.htm.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION.....	V
SUMMARY.....	VII
SUMMARY OF DELIBERATIONS AND RECOMMENDATIONS.....	X
ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES.....	XII
GLOSSAIRE	XIV
1 MANDAT	1
1.1 Description de la technologie à l'étude	1
1.2 Historique d'évaluation du PRPa par l'INESSS.....	2
2 MÉTHODOLOGIE.....	3
2.1 Démarche de l'évaluation.....	3
2.1.1 Données issues de la littérature	3
2.1.2 Données issues du processus de consultation	3
2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	4
3 DIMENSION POPULATIONNELLE	5
3.1 Taille de la population cible.....	5
3.2 Gravité de la maladie	5
3.2.1 Perspectives des patients issues du questionnaire mis en ligne par l'INESSS	7
3.3 Prise en charge de l'arthrose du genou.....	7
3.4 Contexte québécois	8
3.4.1 Perspectives des experts consultés	9
3.4.2 Perspectives des patients issues du questionnaire élaboré par l'INESSS	9
3.5 Besoins non comblés.....	9
3.5.1 Perspectives des experts consultés	10
3.5.2 Perspectives des patients issues du questionnaire mis en ligne par l'INESSS	10
3.6 Constats, incertitudes et considérations éthiques issus de la dimension populationnelle.....	11
4 DIMENSION CLINIQUE.....	13
4.1 Description du PRPa	13
4.2 Description des études repérées.....	15
4.2.1 Évaluation de l'efficacité du PRPa.....	15
4.2.2 Évaluation de l'innocuité du PRPa.....	16
4.2.3 Évaluation de la qualité de vie.....	16
4.3 Résultats des études cliniques	16
4.3.1 Études cliniques comparant le PRPa aux corticostéroïdes	16
4.3.2 Perspectives des experts consultés en lien avec l'étude [Joshi Jubert <i>et al.</i> , 2017]).....	19
4.3.3 Études cliniques comparant le PRPa à un acide hyaluronique, le Synvisc ^{MD}	20
4.3.4 Études cliniques comparant le PRPa à une solution saline	21

4.3.5	Note sur l'effet contextuel montré par les comparaisons avec le placebo.....	25
4.4	Résultats d'innocuité.....	25
4.5	Résultats de qualité de vie	28
4.6	Appréciation de la preuve	29
4.6.1	Efficacité.....	29
4.6.2	Innocuité.....	29
4.6.3	Qualité de vie.....	29
4.7	Constats, incertitudes et considérations éthiques issus de la dimension clinique	30
5	DIMENSION ORGANISATIONNELLE.....	32
5.1	Éléments de réflexion sur les enjeux opérationnels et organisationnels entourant l'utilisation du PRPa.....	32
5.1.1	Perspectives des experts sur le choix des établissements.....	34
5.1.2	Perspectives des experts sur l'encadrement de la pratique	34
5.2	Impact sur le délai avant la chirurgie	35
5.3	Constats, incertitudes et considérations éthiques issus de la dimension organisationnelle.....	36
6	DIMENSION SOCIOCULTURELLE	37
6.1	Contexte démographique et socioéconomique.....	37
6.2	Perspective des patients sur le plasma autologue riche en plaquettes.....	37
6.2.1	Perspectives des patients issues du questionnaire mis en ligne par l'INESSS	37
6.2.2	Perspectives des patients issues de la littérature scientifique	38
6.3	Contexte réglementaire.....	38
6.3.1	Au Canada.....	38
6.3.2	Ailleurs dans le monde.....	39
6.4	Décision de remboursement et prises de position formulées par d'autres organismes internationaux.....	40
6.4.1	Décisions de couverture publique.....	41
6.4.2	Évaluations des technologies de la santé	41
6.5	Guides de pratique clinique et avis de sociétés savantes	42
6.5.1	Perspectives des experts consultés	43
6.6	Constats, incertitudes et considérations éthiques issus de la dimension socioculturelle	44
7	CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES DE L'INTERVENTION.....	45
7.1	Analyse d'efficience	45
7.1.1	Revue de la littérature	45
7.1.2	Modèle économique utilisé.....	45
7.1.3	Résultats de l'analyse d'efficience	46
7.2	Analyse d'impact budgétaire	47
7.2.1	Description de l'analyse	47
7.2.2	Les intrants de l'analyse d'impact budgétaire	47
7.2.3	Résultats du scénario de base	48
7.2.4	Analyse de sensibilité	49

7.3 Constats, incertitudes et considérations éthiques issus de la dimension économique	50
RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION.....	51
RECOMMANDATION DE L'INESSS.....	52
RÉFÉRENCES.....	53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Informations relatives au mode d'intervention évalué	1
Tableau 2 Critères radiographiques de Kellgren et Lawrence (1957) d'évaluation de l'arthrose	6
Tableau 3 Éléments principaux se distinguant dans les trois études comparant le PRPa à un corticostéroïde	19
Tableau 4 Éléments principaux de l'étude comparant le PRPa au Synvisc ^{MD}	21
Tableau 5 Éléments principaux des études comparant le PRPa à une solution saline	24
Tableau 6 Intrants économiques de l'analyse de minimisation des coûts réalisée par l'INESSS	46
Tableau 7 Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le coût du traitement sur six mois du PRPa à celui des corticostéroïdes intra-articulaires	46
Tableau 8 Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire	48
Tableau 9 Résultats du scénario de base (INESSS)	49
Tableau 10 Résultats des analyses de sensibilité	50

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Prévalence de l'arthrose du genou au Canada	5
Figure 2 Prise en charge de l'arthrose du genou	8
Figure 3 Étapes de préparation du PRPa	14
Figure 4 Résumé des résultats d'efficacité des trois études comparant le PRPa aux corticostéroïdes.....	18
Figure 5 Résumé des résultats d'efficacité de l'étude comparant le PRPa au Synvisc ^{MD}	20
Figure 6 Résumé des résultats d'efficacité des études comparant le PRPa à une solution saline....	23
Figure 7 Graphique en forêt des résultats d'innocuité pour le PRPa et différents comparateurs	27
Figure 8 Résumé des résultats de qualité de vie des études comparant le PRPa aux corticostéroïdes ou à une solution saline	28
Figure 9 Vue d'ensemble des éléments de réflexion sur les enjeux opérationnels et organisationnels entourant l'utilisation du PRPa	33
Figure 10 Conclusions des décisions de remboursement, des rapports de sociétés savantes, des évaluations des technologies de la santé et des guides de pratique	40

RÉSUMÉ

Mandat

L'Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS) a reçu le mandat du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) de produire un avis sur la pertinence d'une couverture publique des injections de plasma autologue riche en plaquettes (PRPa) pour le traitement de l'arthrose du genou. Le MSSS a également soulevé la nécessité de se questionner sur l'éventualité d'un encadrement de cette pratique.

Démarche de l'évaluation

L'évaluation a été réalisée selon l'approche basée sur l'appréciation globale de la valeur que l'Institut préconise dans son *Énoncé de principes et fondements éthiques*² et qui stipule qu'une intervention apporte de la valeur dans la mesure où son usage ou sa mise en place contribue à la triple finalité du système de santé et de services sociaux (dimensions clinique, populationnelle et économique) dans le contexte québécois (dimensions organisationnelle et socioculturelle).

Une revue des données issues de la littérature a été réalisée afin d'évaluer le PRPa pour le traitement de l'arthrose du genou. Une collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes a été également effectuée par l'entremise de plusieurs consultations *ad hoc*, de comités consultatifs et d'un groupe de discussion d'experts. De plus, un questionnaire destiné aux patients souffrant d'arthrose du genou a été mis en ligne sur le site Web de l'INESSS et diffusé via les médias sociaux.

Dimension populationnelle

La prévalence de l'arthrose du genou s'établit à environ 7,9 % dans la population québécoise âgée de 20 ans et plus. 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 consiste en l'utilisation concomitante de divers modes d'intervention, incluant des traitements conservateurs (physiothérapie, analgésiques, anti-inflammatoires, etc.) ainsi que des injections intra-articulaires lorsque le soulagement n'est pas atteint et éventuellement une chirurgie. Ces traitements visent à soulager les symptômes et à maintenir une certaine fonctionnalité. Toutefois, ceux-ci ne permettent de combler que partiellement les besoins de santé et une minorité de traitements et services sont accessibles ou couverts par le système public de santé. Des préoccupations au regard de l'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. Certains patients

² Énoncé de principes et fondements éthiques - Cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux – juin 2021. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). [Site Web]. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf.

peuvent donc se retrouver dans une impasse thérapeutique pendant plusieurs années, ce qui peut grandement affecter leur qualité de vie.

Au Québec, le traitement de PRPa est considéré comme une option supplémentaire s'ajoutant aux traitements par injections de corticostéroïdes ou d'acides hyaluroniques lorsque les traitements conservateurs, pharmacologiques ou non, sont un échec.

Contrairement aux injections de corticostéroïdes qui sont assurées par le système public, celles de PRPa ne sont présentement disponibles que dans les cliniques privées et à des tarifs variables (environ de 700 \$ à 1 100\$ selon les prix affichés sur certains sites Web de cliniques).

Chez les patients ne répondant ni aux traitements conservateurs ni aux injections, le traitement chirurgical tel que l'arthroplastie du genou est souvent le dernier recours. Cette procédure fait l'objet d'une liste d'attente dont le délai est variable (de 11 à 90 semaines) d'une région à l'autre au Québec.

Dimension clinique

Le PRPa est un traitement de médecine régénératrice autologue. Les méthodes de préparation et d'isolement du PRPa ne font l'objet d'aucune standardisation et sont très variables à travers les études cliniques. Le volume de plasma isolé est enrichi d'une concentration en plaquettes supérieure au niveau de base. La littérature sur le PRPa est abondante en études cliniques et en méta-analyses. Cependant, un bon nombre parmi celles-ci présentent des faiblesses méthodologiques importantes.

Résultats d'efficacité

Parmi les 9 études cliniques prospectives considérées, le PRPa a été comparé aux corticostéroïdes, à l'acide hyaluronique Synvisc^{MD}, qui a déjà été évalué par l'INESSS, ou à une solution saline. La capacité du PRPa à procurer un bénéfice clinique se manifesterait dans la mesure où les moyennes des scores de douleur indiquent soit un maintien, soit une amélioration chez les patients. Il est cependant difficile de définir l'ampleur de ce bénéfice clinique par rapport à celui procuré par les comparateurs. Les niveaux de preuve pour les paramètres d'efficacité (impact sur la douleur et la fonctionnalité) sont très faibles.

Résultats d'innocuité

Un total de 37 études cliniques prospectives et de 10 méta-analyses ont été analysées pour l'évaluation de ce paramètre. Les données issues de ces études démontreraient que la proportion d'événements indésirables est semblable à la suite d'une injection de PRPa, de corticostéroïdes, d'acides hyaluroniques ou d'une solution saline. Ces événements indésirables (douleur au site d'injection, enflure, etc.) sont généralement de faible gravité et se résolvent d'eux-mêmes dans les jours suivant l'injection. Selon ces données, les injections de PRPa pour l'arthrose du genou ne semblent pas soulever de risque majeur d'innocuité. Le niveau de preuve pour les résultats d'innocuité est modéré.

Résultats de qualité de vie

Les résultats de qualité de vie demeurent hétérogènes à travers les 5 études cliniques prospectives considérées. Une amélioration de la qualité de vie des patients après les injections de PRPa serait démontrée dans 3 études, mais uniquement avec l'outil de mesure *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS), un questionnaire spécifique pour évaluer la qualité de vie à la suite d'une intervention au genou. Les autres outils de mesure de la qualité de vie plus généraux, SF-36 et AQL-8D, utilisés dans 3 études, n'ont pas décelé d'amélioration chez les patients après les injections de PRPa. Une seule étude démontrerait une supériorité du PRPa par rapport aux corticostéroïdes, en matière de qualité de vie, à 6 mois de suivi. Le niveau de preuve pour les résultats d'impact sur la qualité de vie est faible.

Dimension organisationnelle

Actuellement, aucun encadrement ne balise la pratique lors de la préparation et de l'injection du PRPa. La consultation d'experts a mis en lumière le fait que, dans l'éventualité du remboursement public de ce traitement, des défis d'implantation importants seront soulevés tels que le choix des établissements dans lesquels le PRPa pourrait être offert de même que l'élaboration de modalités d'encadrement de la pratique.

Dimension socioculturelle

La population québécoise est vieillissante et les besoins associés à l'arthrose du genou sont en croissance, ce qui soulève certaines préoccupations en matière d'utilisation des services de santé. L'intérêt général pour le PRPa est aussi en croissance. Un nombre important de cliniques privées en font la promotion en idéalisant souvent les vertus de ce traitement. Des patients dont le besoin de santé n'est pas comblé par les traitements conservateurs veulent savoir si cette approche leur serait bénéfique, si elle pourrait améliorer leur qualité de vie, ralentir la dégradation du cartilage ainsi que retarder ou éviter une chirurgie. Le positionnement des agences internationales ou des guides de pratique sur la pertinence d'utiliser le PRPa pour l'arthrose du genou demeure toutefois équivoque. Les différents organismes soulèvent des limites relatives aux données probantes en matière de qualité, notamment en raison de la variabilité des résultats obtenus et du manque de standardisation dans le mode de préparation du PRPa.

Dimension économique

L'analyse d'efficience a consisté en une analyse de minimisation des coûts selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux du Québec et s'est appuyée sur l'équivalence d'efficacité et d'innocuité des injections de PRPa comparativement aux corticostéroïdes. Cette analyse démontre que le PRPa n'est pas efficient.

Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée et celle-ci prend en considération les coûts liés à l'introduction du PRPa dans la prise en charge de l'arthrose du genou ainsi qu'une croissance du marché advenant une couverture publique. En considérant les hypothèses formulées, le remboursement du PRPa engendrerait des coûts supplémentaires de 467 000 \$, 1 M\$ et 1,7 M\$ pour chacune des 3 premières années, pour un total de 3,2 M\$ pour 4 100 cas d'arthrose du genou qui recevraient le PRPa, ce qui correspond à des parts de marché de 5 %, 10 % et 15 %.

RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION

Les membres du comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), de façon unanime, n'ont pas reconnu, dans leur appréciation globale de la valeur, que la couverture publique du plasma autologue riche en plaquettes (PRPa) pour les patients atteints d'arthrose du genou constituait une option juste et raisonnable.

Argumentaire des membres

- Les membres reconnaissent que l'arthrose du genou peut générer un besoin de santé important. La population québécoise qui en est atteinte peut éprouver une souffrance chronique et ne pas parvenir à bien être soulagée. Les membres soulignent toutefois l'existence de traitements comme la physiothérapie, le renforcement musculaire et la perte de poids qui pourraient s'avérer efficaces et s'inscrire dans une approche multimodale et déplorent qu'ils ne soient pas accessibles à tous.
- Les membres estiment que l'hétérogénéité des résultats des études cliniques entraîne une incertitude quant à l'évaluation des bénéfices cliniques de la valeur du PRPa par rapport à celle des comparateurs. Les membres reconnaissent que l'efficacité du PRPa serait semblable à celle des corticostéroïdes, mais ils sont préoccupés par le fait d'observer le même constat pour la solution saline. Selon eux, les résultats d'efficacité et d'impact sur la qualité de vie ne sont pas assez robustes pour justifier une utilisation élargie.
- De l'avis des membres, le profil d'innocuité du PRPa serait satisfaisant et ne suscite pas de préoccupation particulière.

Autres considérations évoquées

- L'absence de standardisation dans les méthodes de préparation et d'administration du PRPa et l'importante variabilité qui en découle sont perçues différemment par les membres. Alors que certains sont d'avis que cela constitue une source additionnelle d'incertitude, d'autres estiment qu'une telle variabilité est plutôt inhérente aux produits sanguins autologues.
- Le traitement étant actuellement offert par des cliniques privées proposant des services non assurés, certains membres craignent que l'attrait lucratif de cette pratique puisse prévaloir sur les besoins réels des patients. Ils soulignent l'importance de bien informer les patients sur l'incertitude des données probantes et le manque d'encadrement de cette pratique afin qu'ils puissent prendre une décision éclairée.

- Certains membres rappellent l'enjeu d'équité d'accès au PRPa, puisque seuls les patients ayant les capacités financières suffisantes peuvent se le procurer. D'autres soulèvent toutefois qu'il est d'autant plus préoccupant que des patients en impasse thérapeutique déboursent un montant potentiellement considérable pour un traitement dont l'efficacité n'est pas supérieure à celle des autres options.

Recommandation de l'INESSS

- À la lumière des informations disponibles, l'INESSS est d'avis que le remboursement du PRPa pour les patients atteints d'arthrose du genou ne constitue pas une option juste et raisonnable.

Le besoin de procéder à des travaux visant l'optimisation de la trajectoire de soins des patients atteints d'arthrose du genou est souhaitable pour la population du Québec. Ces travaux pourraient permettre d'établir des standards de pratique ou d'élaborer un guide d'usage optimal pour mieux baliser l'utilisation des traitements conservateurs et des produits d'injection intra-articulaire pour le traitement de l'arthrose du genou en contexte québécois.

SUMMARY

Use of platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis

Mandate

The Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS) was asked by the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) to assess the relevance of including autologous platelet-rich plasma (aPRP) injections as a treatment covered by the public insurance plan for patients with knee osteoarthritis. The MSSS also raised the need to consider the possibility of a framework for this practice.

Evaluation process

The evaluation was conducted according to the INESSS framework based on the overall value assessment according to its *Énoncé de principes et fondements éthiques*³, which stipulates that an intervention provides value to the extent that its implementation contributes to the triple purpose of the health and social services system (clinical, population and economic dimensions) in the Quebec context (organizational and sociocultural dimensions).

A review of data from the scientific literature was performed in order to document the efficacy, safety and efficiency of aPRP for the treatment of knee osteoarthritis. Contextual and experiential data were gathered from the stakeholders through several *ad hoc* consultations, advisory committees, and an expert focus group. In addition, patients with knee osteoarthritis were consulted using a questionnaire posted on INESSS's website and disseminated via social media.

Populational Dimension

The prevalence of knee osteoarthritis is approximately 7.9% in the Québec population aged 20 years and older. The progressive nature of this disease has an increasing impact on patients' quality of life, functionality and autonomy. There is currently no curative treatment for knee osteoarthritis. The management consists of the concomitant use of various types of intervention, including conservative treatments (physiotherapy, analgesics, anti-inflammatory drugs, etc.), intra-articular injections when relief is not achieved, and possibly surgery. These treatments are intended to relieve symptoms and maintain a certain level of functionality. However, they only partially meet the health needs, and only a minority of the treatments and services are accessible or covered by 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

³ *Énoncé de principes et fondements éthiques - Cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux* – June 2021. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). [Website]. Available at: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf.

services. Some patients may find themselves at a therapeutic impasse for several years, which can greatly affect their quality of life.

In Québec, aPRP therapy is considered an additional option to treatment with corticosteroids or hyaluronic acid injections when conservative treatments, pharmacological or otherwise, have failed.

Unlike corticosteroids injections, which are covered by the public system, aPRP injections are currently available only at private clinics and at varying fees (approximately \$700 to \$1,100, according to prices posted on certain clinic websites).

For patients who do not respond to conservative treatments or injections, surgical treatment, such as knee replacement, is often the last resort. There is a waiting list for this procedure, with waiting times in Québec varying from region to region (from 11 to 90 weeks).

Clinical dimension

aPRP is an autologous regenerative medicine treatment. The techniques for preparing and isolating aPRP are not standardized and differ significantly across clinical studies. The volume of isolated plasma is enriched with a platelet concentration above the baseline. The aPRP literature is rich in clinical studies and meta-analyses, but many of them have significant methodological weaknesses.

Efficacy Results

In the 9 prospective clinical studies considered, aPRP was compared with corticosteroids, Synvisc® hyaluronic acid, which had previously been evaluated by INESSS, or saline solution. The ability of aPRP to confer a clinical benefit appears to have been demonstrated in that the mean pain scores indicate either maintenance or improvement in patients. However, it is difficult to define the extent of this clinical benefit relative to that conferred by the comparators. The levels of evidence for the efficacy endpoints (impact on pain and functionality) are very low.

Safety Results

A total of 37 prospective clinical studies and 10 meta-analyses were analyzed for the purpose of evaluating this parameter. The data from these studies appear to show that the proportion of adverse events is similar following the injection of aPRP, corticosteroids, hyaluronic acids or saline solution. These adverse events (pain at the injection site, swelling, etc.) are generally mild and resolve on their own within days following the injection. Based on these data, aPRP injections for knee osteoarthritis do not seem to pose any major safety risks. The level of evidence for the safety results is moderate.

Quality-of-life Results

The quality-of-life results are heterogeneous across the 5 prospective clinical studies that were considered. An improvement in patients' post-aPRP injection quality of life appears to have been demonstrated in 3 studies, but only with the Knee Injury and Osteoarthritis

Outcome Score (KOOS) measurement instrument, a specific questionnaire for assessing quality of life following a knee intervention. The other, more general quality-of-life measures, SF-36 and AQL-8D, used in 3 studies, did not reveal an improvement in patients after aPRP injections. Only one study appears to have shown aPRP to be superior to corticosteroids in terms of quality of life at 6-month follow-up. The level of evidence for quality-of-life impact outcomes is low.

Organizational Dimension

Currently, there is no framework for guiding the preparation and injection of aPRP. The expert consultations brought out the fact that, should this treatment be covered by the public plan, significant implementation challenges will arise, such as choosing the facilities where aPRP might be offered and developing mechanisms to guide the practice.

Sociocultural Dimension

The Québec population is aging, and the needs associated with knee osteoarthritis are growing, which raises certain concerns about the use of healthcare services. General interest in aPRP is also growing. A large number of private clinics are promoting it, often extolling this treatment's virtues. Patients whose health needs are not met by conservative treatments want to know if they could obtain some benefit from this approach, if it could improve their quality of life, slow cartilage degradation and delay or obviate the need for surgery. However, the position of international agencies and practise guidelines on the advisability of using aPRP for knee osteoarthritis is equivocal. The various bodies point out limitations regarding the quality of the evidence, particularly because of the variability of the results obtained and the lack of standardization in the way aPRP is prepared.

Economic Dimension

The economic evaluation consisted of a cost-minimization analysis from the perspective of MSSS and was based on the efficacy and safety equivalence assumption of aPRP injections relative to corticosteroids. This analysis shows that aPRP is not cost-effective.

A budget impact analysis, which considered the costs associated with introducing aPRP into the management of knee osteoarthritis, and market growth in the eventuality of public reimbursement was performed. Based on the assumptions made, public reimbursement of aPRP would result in additional costs of \$467,000, \$1 million, and \$1.7 million for each of the first 3 years, for a total of \$3.2 million for 4100 knee osteoarthritis cases receiving aPRP, which works out to market shares of 5%, 10% and 15%.

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) were unanimous in not recognizing public coverage of autologous platelet-rich plasma (aPRP) for knee osteoarthritis patients as a fair and reasonable option.

Members' arguments

- The members recognize that knee osteoarthritis can generate a significant health need. Quebec population with this condition can experience chronic pain and may not be able to obtain adequate relief. However, the members point out that there are treatments, such as physiotherapy, muscle strengthening and weight loss, that could be effective and part of a multi-modal approach, and they lament the fact that they are not accessible to all.
- The members feel that the heterogeneity of the clinical study results leading to uncertainty in the interpretation of the results assessing the value of aPRP relative to his comparators. The members acknowledge that the efficacy of aPRP appears to be similar to that of corticosteroids but are concerned about seeing the same finding for saline solution. They feel that the efficacy results and those concerning the impact on quality of life are not robust enough to justify wider use.
- In the members' opinion, the safety profile of aPRP is satisfactory and does not raise any concerns.

Other considerations discussed

- The lack of standardization in the techniques used to prepare and administer aPRP and the resulting significant variability are perceived differently by the members. While some see this as an additional source of uncertainty, others feel that such variability is inherent to autologous blood products.
- With this treatment currently being provided at private clinics offering services that are not covered, some members were concerned that the profit motive for this practice may trump the real needs of patients. They stressed the importance of adequately informing patients of the uncertainty of the evidence and the lack of a framework for this practice so that they can make an informed decision.
- Some of the members raised the issue of equity of access to aPRP, since only patients with sufficient financial means can avail themselves of it. However, others noted that it is of particular concern that patients who are at a therapeutic dead end are paying a potentially considerable amount of money for a treatment that is no more effective than the other options.

INESSS's recommendation

- Based on the available information, INESSS is of the opinion that coverage of aPRP for knee osteoarthritis patients is not a fair and reasonable option.

Work needs to be done to optimize the care trajectory of knee osteoarthritis patients in Québec. Efforts could lead to establish practice standards or to develop an optimal use guide to provide a better framework for using conservative treatments and intra-articular injection products for the treatment of knee osteoarthritis in the Québec context.

ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

6-MWT	<i>6 min walk test</i> ou test de marche de 6 min
20MWT	<i>20 min walk test</i> ou test de marche de 20 min
AAC	Arthroscopy Association of Canada
AAC	Alliance de l'arthrite du Canada
AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ACR	American College of Rheumatology/Arthritis Foundation
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AQoI-8D	<i>Assessment of Quality of Life – 8 dimensions</i> ou évaluation de la qualité de vie selon 8 dimensions
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CEP	Centre for Effective Practice (Canada)
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CIUSSSCN	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale
CLSC	Centre local de services communautaires
CMFC	Collège des médecins de famille du Canada
CMQ	Collège des médecins du Québec
CPMSM	Clinique de physiatrie et de médecine du sport de Montréal, Clinique de physiatrie Rockland
CSEMI	Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
DMCI	Différence minimale cliniquement importante
EI	Événements indésirables
ETS	Évaluation des technologies de la santé
EVA	Échelle visuelle analogue ou VAS pour <i>visual analog scale</i>
FDA	Food and Drug Administration
GMF	Groupe de médecine de famille
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
IC	Intervalle de confiance
ICOPS	<i>Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain scored</i> ou douleur arthritique intermittente et constante
IKDC	<i>International Knee Documentation Committee</i>

INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
kDa	Kilodalton
KL	Kellgren et Lawrence
KOOS	<i>Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score</i>
KSS	<i>Knee Society Score</i>
MaHTAS	Malaysian Health Technology Assessment Section
MD	Marque déposée
µL	Microlitre
min	Minute
ml	Millilitre
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
N	Nombre de patients
n.d.	Non défini
n.s.	Non spécifié
OHA	Oregon Health Authority (États-Unis)
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
PANLAR	Panamerican League of Associations for Rheumatology
PRPa	<i>Autologous Platelet-rich plasma</i> ou plasma autologue riche en plaquettes
qu.	Question
RACGP	Royal Australian College of General Practitioners
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
ROM	<i>Range of motion</i> ou amplitude de mouvement
s.	Semaine
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey</i>
SFR	Société française de rhumatologie
TLAR	Turkish league against rheumatism
UETMIS	Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
WSHCA	Washington State Health Care Authority (États-Unis)
TUG	<i>Timed up and go</i> ou test chronométré du lever de chaise
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 articulaire⁴.

Arthrocentèse

Introduction d'une aiguille dans la cavité articulaire afin de ponctionner un œdème⁵.

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 < 30 min après le réveil et après une inactivité et un gonflement occasionnel de l'articulation⁶.

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 pose d'une prothèse. C'est notamment le cas pour la coxarthrose (hanche) et la gonarthrose (genou)².

Cartilage articulaire (ou cartilage hyalin)

Cartilage qui recouvre les surfaces osseuses formant une articulation mobile (diarthrose) protégée par une capsule synoviale⁷.

Effusion

Épanchement pathologique d'un liquide hors des organes qui le contiennent⁸.

4 Glossaire de l'Alliance Nationale Contre l'Arthrose (France). [Site Web]. Disponible à : <https://www.stop-arthrose.org/glossaire> (consulté le 5 mai 2021).

5 Lexique de terminologie médicale. [Site Web]. Disponible à : https://www.bio-top.net/Terminologie/Menu/terminologie_medicale_menu.htm (consulté le 5 mai 2021).

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

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

8 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 articulations⁹.

Plasma

Le plasma constitue 55 % du volume du sang total. Formé d'eau à 90 %, de sels, de lipides et d'hormones, le plasma est surtout un liquide riche en protéines, dont l'albumine, sa protéine principale, les immunoglobulines ainsi que les facteurs de coagulation et le fibrinogène¹⁰.

Plaquettes

Les plaquettes (ou thrombocytes) sont des cellules sanguines plus petites que les globules. Elles ont pour fonction de contribuer à la coagulation sanguine et à la cicatrisation des plaies. Leur action coagulatrice se met en branle lorsqu'un vaisseau sanguin se fissure. Les plaquettes activées se combinent à la fibrine, dérivée du fibrinogène, pour former un caillot⁹.

Synoviale

Membrane située sous la capsule ligamentaire qui entoure les articulations mobiles et qui sécrète le liquide synovial¹¹.

Viscosupplémentation

Consiste à injecter localement un liquide qui agit comme agent de remplacement du liquide synovial¹².

9 Vulgaris médical. [Site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/> (consulté le 5 mai 2021).

10 Héma-Québec. [Site Web]. Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/sang/savoir-plus/composants.fr.html> (consulté le 2 novembre 2020)

11 Lexique de terminologie médicale. [Site Web]. Disponible à : [suivante https://www.bio-top.net/Terminologie/Menu/terminologie_medicale_menu.htm](https://www.bio-top.net/Terminologie/Menu/terminologie_medicale_menu.htm) (consulté le 5 mai 2021).

12 Vulgaris médical. [Site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/> (consulté le 5 mai 2021).

1 MANDAT

L'utilisation du plasma autologue riche en plaquettes (PRPa) est une approche qui figure au sein d'autres traitements de médecine régénératrice. Employé au départ comme un produit de transfusion, le PRPa a fait l'objet de nombreuses études pour diverses indications thérapeutiques : orthopédiques [Franchini *et al.*, 2018] et autres [Popescu *et al.*, 2021].

Le PRPa répond à la définition de « médicament » selon Santé Canada et sa préparation doit être régie à l'échelle provinciale et territoriale¹³. Or, l'utilisation du PRPa n'est pas encadrée au Québec et certaines cliniques privées offrent des procédures non assurées depuis déjà de nombreuses années.

C'est pourquoi l'efficacité du PRPa et la sécurité entourant la préparation et l'encadrement de ce traitement ont été mises en question par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), notamment la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale, de même que par le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle et le Collège des médecins du Québec.

Le MSSS a donc mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour produire un avis sur la pertinence d'une couverture publique des injections de plasma autologue riche en plaquettes (PRPa).

1.1 Description de la technologie à l'étude

Tableau 1 Informations relatives au mode d'intervention évalué

Type d'intervention	Injection intra-articulaire pour le traitement de l'arthrose du genou
Population ciblée	Patients atteints d'arthrose du genou, mais le PRPa est aussi utilisé dans de nombreuses autres indications thérapeutiques
Description du produit	Le PRPa est un volume de plasma qui a une concentration en plaquettes au-dessus du niveau de base qui est généralement de 1,5 à 4 x 10⁶ plaquettes/μL. Il est obtenu par centrifugation du sang du patient afin de séparer les globules rouges du plasma et d'obtenir une fraction plasmatique riche en plaquettes. Le contenu du PRPa peut varier à plusieurs égards, notamment pour : ▪ la concentration plaquettaire (de 2,5 à 9 fois la concentration normale); ▪ la concentration en leucocytes; ▪ la présence ou non d'anticoagulant lors du prélèvement sanguin; ▪ l'activation ou non des plaquettes par l'ajout de thrombine ou de CaCl₂.

¹³ Santé Canada. Mise à jour : Santé Canada clarifie sa position sur les traitements au plasma riche en plaquettes. [Site Web]. Disponible à : <https://www.canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70559a-fra.php> (consulté le 23 août 2022).

Comparateurs d'intervention	▪ Injection intra-articulaire de corticostéroïdes ▪ Injection intra-articulaire d'acide hyaluronique (seul le Synvisc^{MD} sera utilisé à titre de comparateur puisqu'il est le seul à avoir été évalué par l'INESSS, les autres ne sont pas remboursés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)). ▪ Injection intra-articulaire de solution saline, utilisée à titre de placebo
Porteurs de l'intervention	<u>Injecteurs</u> : médecins de famille et spécialistes (chirurgien orthopédiste, physiatre, rhumatologue), infirmier(-ière) praticien(ne) spécialisé(e) <u>Préparateurs</u> : infirmier(-ière), technicien de laboratoire
Fabricant	Le PRPa n'est pas associé directement à un fabricant. Par contre, sa méthode de préparation peut reposer sur l'utilisation de trousses commerciales (centrifugeuses, tubes, protocoles, etc.) conçues spécifiquement à cette fin (il en existe environ une quarantaine sur le marché) ou encore sur des protocoles maison pour les établissements qui posséderaient déjà l'équipement nécessaire.
Homologation par Santé Canada	Le PRPa est un produit biologique humain autologue, issu du sang des patients et il répond à la définition de « médicament » selon Santé Canada. Sa préparation doit être régie à l'échelle provinciale et territoriale.
Niveau de maturité de l'intervention	▪ Le PRPa a un historique d'utilisation depuis plusieurs années au Québec et pour diverses indications thérapeutiques. ▪ Ce produit est disponible dans les cliniques privées à des tarifs variables. ▪ Il n'y a actuellement aucun encadrement de son utilisation et de sa préparation.

1.2 Historique d'évaluation du PRPa par l'INESSS

Il s'agit de la première évaluation du PRPa par l'INESSS.

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Démarche de l'évaluation

L'évaluation a été réalisée selon l'approche basée sur l'appréciation globale de la valeur que l'Institut préconise dans son *Énoncé de principes et fondements éthiques*¹⁴ et qui stipule qu'une intervention apporte de la valeur dans la mesure où son usage ou sa mise en place contribue à la triple finalité du système de santé et de services sociaux (dimensions clinique, populationnelle et économique) dans le contexte québécois (dimensions organisationnelle et socioculturelle). Pour chaque dimension, les considérations éthiques potentielles seront abordées.

2.1.1 Données issues de la littérature

Une recherche documentaire élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) a été effectuée. Les bases de données bibliographiques suivantes ont été consultées : MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database). La stratégie de recherche ainsi que les critères d'inclusion/exclusion apparaissent aux annexes A et B. La période couverte par cette recherche s'est échelonnée de 2012 à 2021 et a ciblé les dimensions cliniques (efficacité, innocuité et impact sur la qualité de vie), les avis de sociétés savantes de même que les dimensions économiques. Une veille scientifique a également été effectuée.

L'évaluation de la qualité méthodologique des études retenues, les résultats d'efficacité et l'appréciation de la preuve sont rapportés aux annexes C, D et E du document *Annexes complémentaires*.

Une analyse économique permettant d'évaluer l'efficacité du PRPa ainsi qu'une analyse d'impact budgétaire ont été effectuées (sections [7.1](#) et [7.2](#)).

2.1.2 Données issues du processus de consultation

Une collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes a été réalisée par l'entremise de plusieurs consultations *ad hoc*, de comités consultatifs et d'un groupe de discussion d'experts. De même, un questionnaire destiné aux patients souffrant d'arthrose du genou a été conçu par l'INESSS et mis en ligne sur son site Web. Un aperçu du processus d'évaluation de la demande et des différentes consultations dans le temps est présenté à l'annexe F du document *Annexes complémentaires*. La méthodologie utilisée pour la collecte et l'analyse des données issues de l'ensemble de ces consultations est décrite à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

¹⁴ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Énoncé de principes et fondements éthiques. [Site Web]. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf (consulté le 7 décembre 2022).

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 pour l'élaboration de recommandations.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et 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 les implications respectives des membres dans le présent projet.

3 DIMENSION POPULATIONNELLE

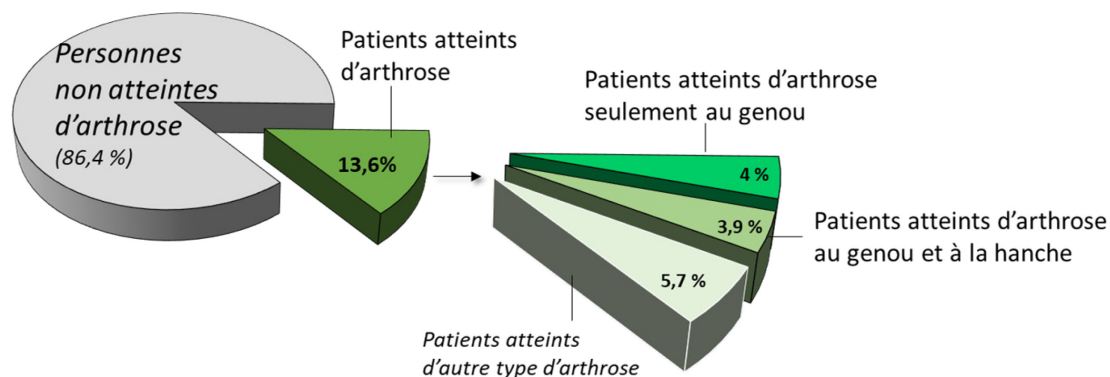
3.1 Taille de la population cible

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 maladie¹⁵. Étant soumis continuellement à des contraintes mécaniques et de tension, le genou est parmi les articulations les plus touchées par l'arthrose. Ainsi, sur la population totale atteinte d'arthrose, 29,4 % des patients souffrent d'arthrose seulement au genou et 28,7 % au genou et à la hanche [MacDonald *et al.*, 2014].

Au Canada, la prévalence de l'arthrose du genou s'établit à environ 7,9 % dans la population âgée de 20 ans et plus ([figure 1](#)).

Figure 1 Prévalence de l'arthrose du genou au Canada

Population québécoise de 20 ans et plus



3.2 Gravité de la maladie

L'arthrose du genou se caractérise 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'arthrose du genou peut s'avérer 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].

¹⁵ Agence de la santé publique du Canada (ASPC). L'arthrose au Canada. Ottawa, ON : ASPC; 2020. [Site Web]. Disponible à : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/osteoarthritis/arthrose-fiche-renseignements.pdf>.

Les principaux signes et symptômes¹⁶ 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'arthrose du genou 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'arthrose du genou : 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 [1957] 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

¹⁶ 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>.

3.2.1 Perspectives des patients issues du questionnaire mis en ligne par l'INESSS

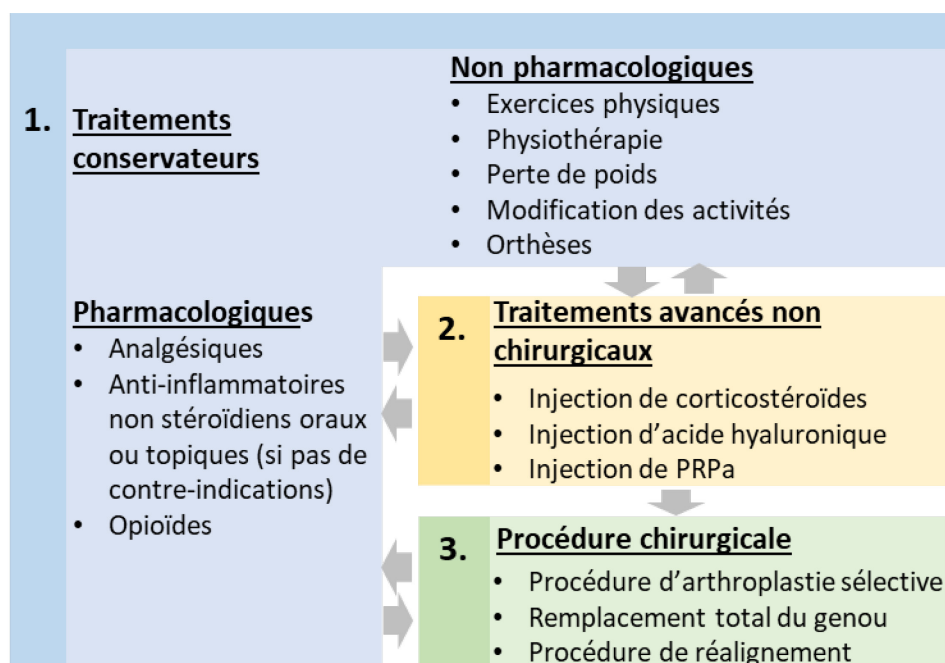
La méthodologie employée ainsi que les caractéristiques des répondants sont décrites à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

Tandis que certains souffrent de douleurs à la suite d'une activité physique, d'autres rapportent des douleurs permanentes qui, pour certains d'entre eux, perturbent leur sommeil. Pour plusieurs répondants, la maladie est invalidante et limite grandement les activités de la vie quotidienne. Certains mentionnent par ailleurs avoir dû renoncer à toute pratique sportive malgré leur désir de maintenir une forme physique ou de demeurer actifs. Pour ne pas être un fardeau pour leur entourage, certains renoncent à participer aux activités familiales ou sociales, ou les font en solitaire. Pour certains travailleurs, il n'y a pas d'autres choix que d'envisager une retraite anticipée.

3.3 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'arthrose du genou progresse, elle est irréversible, et ce, malgré une prise en charge thérapeutique [Glyn-Jones *et al.*, 2015]. Les traitements de l'arthrose du genou 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



PRPa : plasma autologue riche en plaquettes.

3.4 Contexte québécois

Appliquée au contexte québécois, la prévalence de l'arthrose du genou correspondrait à environ 531 000 Québécois, âgés de 20 ans et plus, atteints de cette maladie. Selon des 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 3.2](#)). Les stratégies de traitement adoptées par les cliniciens au Québec s'appuient sur la trajectoire de soins présentée à la [section 3.3](#) et sur l'approche plurimodale, qui combine à la fois plusieurs traitements. L'approche proactive des patients atteints d'arthrose du genou 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 par injection intra-articulaire.

Compte tenu du vieillissement de la population, la situation alimente une préoccupation grandissante relative à l'utilisation des services de santé et à la détermination d'une prise en charge optimale pour ces patients.

À cet égard, la considération d'un traitement qui pourrait potentiellement contribuer à soulager les patients, leur permettre de maintenir un certain niveau de fonctionnalité et ralentir la progression de la maladie suscite un intérêt certain.

3.4.1 Perspectives des experts consultés

Même si le traitement de PRPa figure parmi les choix possibles, certains cliniciens éprouvent un malaise à le proposer puisqu'il n'est accessible qu'aux patients ayant les capacités financières de se le procurer.

Selon des experts, le PRPa serait actuellement de plus en plus proposé comme une première ligne de soins. L'arthrose du genou pourrait entraîner un fardeau supplémentaire pour les personnes qui la développent à un plus jeune âge, puisqu'elles doivent vivre avec les conséquences pendant un plus grand nombre d'années. Certains groupes de patients peuvent éprouver davantage de difficulté d'accès au PRPa, comme les populations socioéconomiquement ou culturellement défavorisées ou les femmes.

3.4.2 Perspectives des patients issues du questionnaire élaboré par l'INESSS

Conscients de l'importance du maintien d'une forme physique, plusieurs rapportent avoir eu recours à la physiothérapie. Pour certains, cela est suffisant pour soulager leurs symptômes (ex. : douleur). Pour d'autres, une accumulation d'échecs les freine dans leur volonté d'être actifs. De nombreux répondants, avec un grade sévère, modéré ou léger, ont eu recours aux injections de cortisones et/ou d'acide hyaluronique (y compris Synvisc^{MD}). Selon certains patients, l'arthrose du genou est une maladie souvent banalisée ou sous-estimée, et jugée inévitable puisqu'elle est associée au vieillissement. Ils expriment même un découragement face au manque d'intérêt de la recherche pour de nouvelles options de traitements pour soulager la douleur, principal symptôme décrit par les répondants.

3.5 Besoins non comblés

Accessibilité aux traitements d'arthrose du genou. Une minorité de traitements sont accessibles ou couverts par le système public de santé. Les services de physiothérapie, par exemple, sont souvent inaccessibles dans le système public puisqu'ils sont généralement offerts en priorité aux patients hospitalisés et variables selon leurs régimes assurantiels. Certaines stratégies de traitements non pharmacologiques conservateurs (perte de poids, programme d'activité physique, etc.) peuvent aussi s'avérer inapplicables pour certains patients ou dépasser leur capacité à les réaliser. L'injection intra-articulaire de corticostéroïdes constitue le seul type d'injection couvert par le système public de santé québécois. Ce traitement procure un certain soulagement de la douleur qui demeure cependant transitoire (1 à 8 semaines) [Najm *et al.*, 2021; Testa *et al.*, 2021], de telle sorte qu'une répétition du traitement à intervalles réguliers est nécessaire.

Équité d'accès aux traitements d'arthrose du genou. Les patients n'ayant pas de moyens financiers ou d'assurances privées sont limités dans leurs options de traitements.

Option thérapeutique supplémentaire. Pour certains patients, la chirurgie peut s'avérer non indiquée en raison de comorbidités, de risques associés ou simplement par choix. Les cliniciens sont aussi moins enclins à orienter les patients plus jeunes vers la chirurgie. Ces patients n'ont alors que peu d'options pour soulager leurs symptômes, comme la prise régulière d'opiacés qui peut engendrer des effets indésirables non négligeables [Lee *et al.*, 2019].

Accessibilité à l'arthroplastie. La dernière option pour les patients chez qui les traitements conservateurs, de même que les injections, ne suffisent plus est le traitement chirurgical qui consiste majoritairement en l'arthroplastie du genou. Cette procédure fait elle-même l'objet d'une liste d'attente dont le délai est variable d'une région à l'autre. Selon la mise à jour de cette liste en date du 18 septembre 2022 pour le Québec, 12 490 personnes y figuraient, dont 6 751 depuis plus de 6 mois¹⁷.

3.5.1 Perspectives des experts consultés

Les experts décrivent leurs patients atteints d'arthrose du genou comme une population « mal servie » et souffrante. De leur avis, la hiérarchie des options de traitements est majoritairement guidée par la capacité financière des patients. Certains mentionnent que le patient en impasse peut se retrouver pris en otage entre des options qui ne fonctionnent pas et d'autres, comme le PRPa, souvent présentées comme révolutionnaires, mais plus coûteuses.

Quelques experts consultés rapportent que certains de leurs patients ont une opinion négative des corticostéroïdes, ce qui peut devenir une motivation à essayer un autre traitement comme le PRPa.

3.5.2 Perspectives des patients issues du questionnaire mis en ligne par l'INESSS

Certains répondants soulignent la nécessité d'avoir accès à une prise en charge qui intègre la physiothérapie et les infiltrations. Malgré la couverture de certains régimes d'assurances privées, les coûts associés à la gestion de l'arthrose du genou demeurent un frein pour certains puisqu'elle est limitée, notamment dans le nombre d'injections, et elle est plus restreinte pour les retraités. Certains mentionnent être obligés de n'accepter que les traitements couverts par la RAMQ ou d'espacer les suivis pour réduire les coûts. Certains répondants soulèvent la difficulté d'être suivis par un médecin spécialisé, tant en milieu privé ou qu'en milieu hospitalier. Selon certains, les médecins conseillent de revenir consulter uniquement lorsque l'état s'aggrave ou que la douleur devient trop

¹⁷ Gouvernement du Québec. Accès aux chirurgies par région et pour l'ensemble du Québec - En attente. [Site Web]. Disponible à : <https://g74web.pub.msss.rtss.qc.ca/SommaireAttente.asp>.

forte (« Se faire dire : tu es jeune, alors on va attendre. Attendre quoi? C'est maintenant que je veux vivre et être active, que je dois bouger et travailler. »).

Les perspectives issues du sondage corroborent ce qui est rapporté dans la littérature scientifique. En effet, la condition des patients peut considérablement altérer plusieurs aspects de leur vie [Nyvang *et al.*, 2016] et ultimement miner leur qualité de vie [Vitaloni *et al.*, 2019]. Il en va de même pour celle de leur entourage dans la mesure où des patients font valoir que leurs proches sont également affectés par l'abandon d'activités qu'ils affectionnaient, comme de simples marches en couple, ou encore qu'ils entretiennent une crainte constante d'une possible chute.

3.6 Constats, incertitudes et considérations éthiques issus de la dimension populationnelle

CONSTATS	- Il n'existe pas de traitement curatif pour l'arthrose du genou. La prise en charge consiste en l'utilisation concomitante de divers modes d'intervention. - Peu de traitements pour l'arthrose du genou sont accessibles ou couverts par la RAMQ. - Le parcours de soins et le nombre d'options sont majoritairement guidés par la capacité financière des patients à s'en prévaloir. - Certains patients peuvent se retrouver dans une impasse thérapeutique pendant plusieurs années, et celle-ci peut grandement affecter leur qualité de vie. - La difficulté d'être suivi par un médecin spécialisé au Québec est rapportée par certains patients.
INCERTITUDES	- Des experts mentionnent qu'il est difficile de prédire la réussite ou l'échec d'un traitement sur la base des caractéristiques du patient. - Ils estiment que le PRPa pourrait potentiellement occuper une place dans la prise en charge, mais les modalités demeurent mal définies (population cible, préparation et régime d'administration). - Étant donné que le parcours de soins est majoritairement guidé par la capacité financière des patients, le remboursement des injections de PRPa pourrait supplanter le recours à certains traitements conservateurs qui ne sont pas couverts (orthèses, physiothérapie, renforcement musculaire, perte de poids).
CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	- Une préoccupation d'équité d'accès à certains traitements conservateurs, dont la physiothérapie, soulève des questionnements quant à la priorisation de remboursement des traitements. - Les modalités de distribution et de couverture actuelles du PRPa peuvent engendrer des enjeux d'équité d'accès pour différents groupes dans la population, particulièrement les groupes défavorisés (économiquement, géographiquement ou socioculturellement) ou en situation de vulnérabilité (p. ex. selon le genre, le sexe, l'ethnicité ou la présence de handicap).

- Il a été souligné que les personnes âgées sont susceptibles d'être davantage représentées parmi les patients atteints d'arthrose du genou, alors que les personnes plus jeunes peuvent vivre avec les conséquences de la maladie plus longtemps, ce qui accroît le fardeau pour celles-ci.

4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Description du PRPa

Le PRPa est un terme générique [Kawase et Tanaka, 2017] qui désigne essentiellement toute préparation de plasma autologue dont la concentration plaquettaire est supérieure à celle du niveau de base qui se situe habituellement entre 150 000 et 450 000 par microlitre [Buckley *et al.*, 2000]. En 2001, une concentration plaquettaire de l'ordre de 1 000 000 plaquettes par microlitre, donc environ 2 à 6 fois supérieure à la concentration de base, a été évoquée pour définir fonctionnellement une préparation de PRPa [Marx, 2001].

Bien que le mécanisme d'action du PRPa pour le traitement de l'arthrose du genou reste encore à définir, il est bien établi dans la littérature que les plaquettes sont impliquées dans une multitude de processus biologiques fondamentaux [Riewruja *et al.*, 2022; Rezuş *et al.*, 2021]. En effet, au contact de divers substrats et d'activateurs solubles, les plaquettes vont s'activer et sécréter une multitude de protéines biologiquement actives et de facteurs de croissance qui ont des rôles pléiotropiques, notamment en ce qui concerne l'homéostasie, la coagulation, l'inflammation, la différenciation et la prolifération cellulaires, etc. [Fusco *et al.*, 2021; O'Connell *et al.*, 2019; Cook et Smith, 2018].

Alors qu'une simple centrifugeuse munie de tubes peut suffire à réaliser des préparations de PRPa, plusieurs compagnies ont mis sur le marché des trousse de dispositifs (centrifugeuses, tubes, protocoles, etc.) pour rendre la procédure plus facile à réaliser. Environ une quarantaine de ces trousse commerciales sont disponibles sur le marché et elles proposent chacune son protocole de préparation de PRPa [Franchini *et al.*, 2018]. De façon générale, la procédure consiste à ponctionner un volume de sang (*quantité variable selon les protocoles*) chez le patient et à le fractionner au moyen de la centrifugation (*nombre, force (g) et durée des centrifugations variables selon les protocoles*). La couche contenant le PRPa est ensuite prélevée et elle sera injectée dans l'articulation du genou du patient (*quantité injectée variable selon les protocoles*) [Chen *et al.*, 2019; Le *et al.*, 2018] ([figure 3](#)). Certains protocoles proposent d'activer préalablement les plaquettes avant l'injection par l'ajout de thrombine ou de chlorure de calcium dans le tube. Un agent anesthésiant local peut être employé au site d'injection et il est recommandé que l'intervention soit effectuée sous guidage échographique [Eymard *et al.*, 2021; Berkoff *et al.*, 2012].

Figure 3 Étapes de préparation du PRPa



PRPa : plasma autologue riche en plaquettes. Adapté de <https://www.iceortho.com/prp-platelet-rich-plasma-london>.

En raison des différentes méthodes de préparation du PRPa et de la variabilité intrinsèque des patients, notamment en ce qui a trait aux constituants sanguins, la composition du PRPa peut varier à plusieurs égards, notamment pour la concentration plaquettaire finale (de 2,5 à 9 fois la concentration de base), le statut d'activation de celles-ci et la présence d'autres cellules dans la préparation, comme les leucocytes [Everts *et al.*, 2020]. Ce manque de normalisation des protocoles est visible à travers les études cliniques publiées et mène à une hétérogénéité dans la composition finale du PRPa, ce qui pourrait avoir un effet sur l'efficacité de ce traitement. Plusieurs systèmes de classification ont été suggérés dans la littérature afin de mieux définir et caractériser les différents types de préparation du PRPa [Sharun *et al.*, 2021]. Une synthèse de ces systèmes est disponible à l'annexe H-1 du document *Annexes complémentaires*. Par ailleurs, afin de réduire cette variabilité dans la façon de rapporter les propriétés des mélanges obtenus, certains journaux scientifiques comme *Platelets* ont mis en place une politique éditoriale qui définit les exigences minimalement requises pour les futurs manuscrits dont l'objectif principal est d'évaluer le PRPa. Ces exigences (de 1 à 10) sont listées à l'annexe H-2 du document *Annexes complémentaires*.

Le recours au PRPa à titre de médecine régénérative est attrayant mais, malgré une littérature imposante, cette approche peine à s'établir en raison du mécanisme d'action qui demeure complexe et peu défini, de l'importante hétérogénéité des préparations et des patients ainsi que de la faible reproductibilité des résultats cliniques à l'échelle individuelle [Kawase *et al.*, 2020]. Ainsi, certains auteurs évoquent un scepticisme à l'égard de l'efficacité du PRP de la part de la communauté médicale [Nazaroff *et al.*, 2021].

4.2 Description des études repérées

La littérature scientifique compte un nombre élevé de publications sur le PRPa dans lesquelles celui-ci est comparé à une multitude de traitements. De nombreux articles de synthèse (méta-analyse et méta-analyse en réseau) ont aussi été publiés ces dix dernières années. Ce type d'étude rassemble toutefois des études prospectives qui présentent des faiblesses méthodologiques importantes et susceptibles d'affecter la confiance à l'égard des résultats rapportés, notamment en ce qui concerne :

- le devis de l'étude (randomisation, préservation de l'insu, prélèvement de sang dans le groupe contrôle, etc.);
- les caractéristiques des patients (grade d'arthrose du genou, âge des patients, médications concomitantes, etc.);
- les protocoles utilisés pour préparer le PRPa (concentration plaquettaire finale, présence de leucocytes, activation des plaquettes, quantité injectée, etc.).

Cette hétérogénéité méthodologique des études cliniques prospectives, observée d'ailleurs par d'autres auteurs [Riewruja *et al.*, 2022; Everts *et al.*, 2020; Kon *et al.*, 2020], rend les résultats des méta-analyses et méta-analyses en réseau difficilement interprétables ou empreints d'incertitude. C'est pourquoi seules les études cliniques prospectives conformes aux critères d'inclusion (annexe B du document *Annexes complémentaires*) et ne présentant pas de risques de biais élevés (annexe C du document *Annexes complémentaires*) ont été sélectionnées dans le cadre de ces travaux. L'évaluation de la qualité des études retenues est rapportée à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*, les résultats d'efficacité, le détail du devis méthodologique, des caractéristiques des patients et de la préparation du PRPa à l'annexe D et l'appréciation de la preuve à l'annexe E.

4.2.1 Évaluation de l'efficacité du PRPa

Les comparateurs utilisés sont essentiellement constitués de produits qui peuvent être injectés dans l'espace intra-articulaire. Ainsi, les corticostéroïdes, soit la seule famille de produits actuellement couverts par le régime, ont été retenus de même qu'un acide hyaluronique, le Synvisc^{MD}, qui a récemment fait l'objet d'une recommandation positive par l'INESSS¹⁸. Les études comparatives avec la solution saline utilisée à titre de placebo complètent le tableau des données, bien que cette option ne puisse être utilisée par les cliniciens.

¹⁸ 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 Déry et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2022. 68 p. [Site Web]. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Technologies/INESSS_Synvisc_Avis.pdf.

Au terme de la sélection pour la période de 2012 à aujourd'hui, 9 études cliniques prospectives, à répartition aléatoire et à double insu ont été retenues :

- **Corticostéroïdes** : Triamcinolone, bétaméthasone ou méthylprednisolone [Nunes-Tamashiro *et al.*, 2022; Joshi Jubert *et al.*, 2017; Forogh *et al.*, 2016];
- **Acide hyaluronique** : Synvisc^{MC} [Cole *et al.*, 2017];
- **Solution saline - Placebo** : [Chu *et al.*, 2022; Nunes-Tamashiro *et al.*, 2022; Bennell *et al.*, 2021; Dório *et al.*, 2021; Smith, 2016; Patel *et al.*, 2013].

4.2.2 Évaluation de l'innocuité du PRPa

Un élargissement du repérage scientifique a permis de recenser 10 revues systématiques et un total de 37 études cliniques prospectives. Ces études présentent des données pertinentes pour l'évaluation de l'innocuité, notamment en ce qui concerne les fréquences d'événements indésirables (EI) associés au PRPa ainsi qu'aux trois comparateurs utilisés.

4.2.3 Évaluation de la qualité de vie

Cinq études cliniques ont été sélectionnées et fournissent des données comparatives pour les corticostéroïdes [Nunes-Tamashiro *et al.*, 2022; Joshi Jubert *et al.*, 2017; Forogh *et al.*, 2016] et la solution saline utilisée à titre de placebo [Bennell *et al.*, 2021; Dório *et al.*, 2021].

4.3 Résultats des études cliniques

Dans les sections suivantes, les résultats des études ont été regroupés selon le comparateur considéré et sont présentés sous forme de graphiques en forêt (différence moyenne standardisée, intervalle de confiance). Le détail des résultats pour chacune des études (graphiques) est disponible à l'annexe D-1 du document *Annexes complémentaires*.

4.3.1 Études cliniques comparant le PRPa aux corticostéroïdes

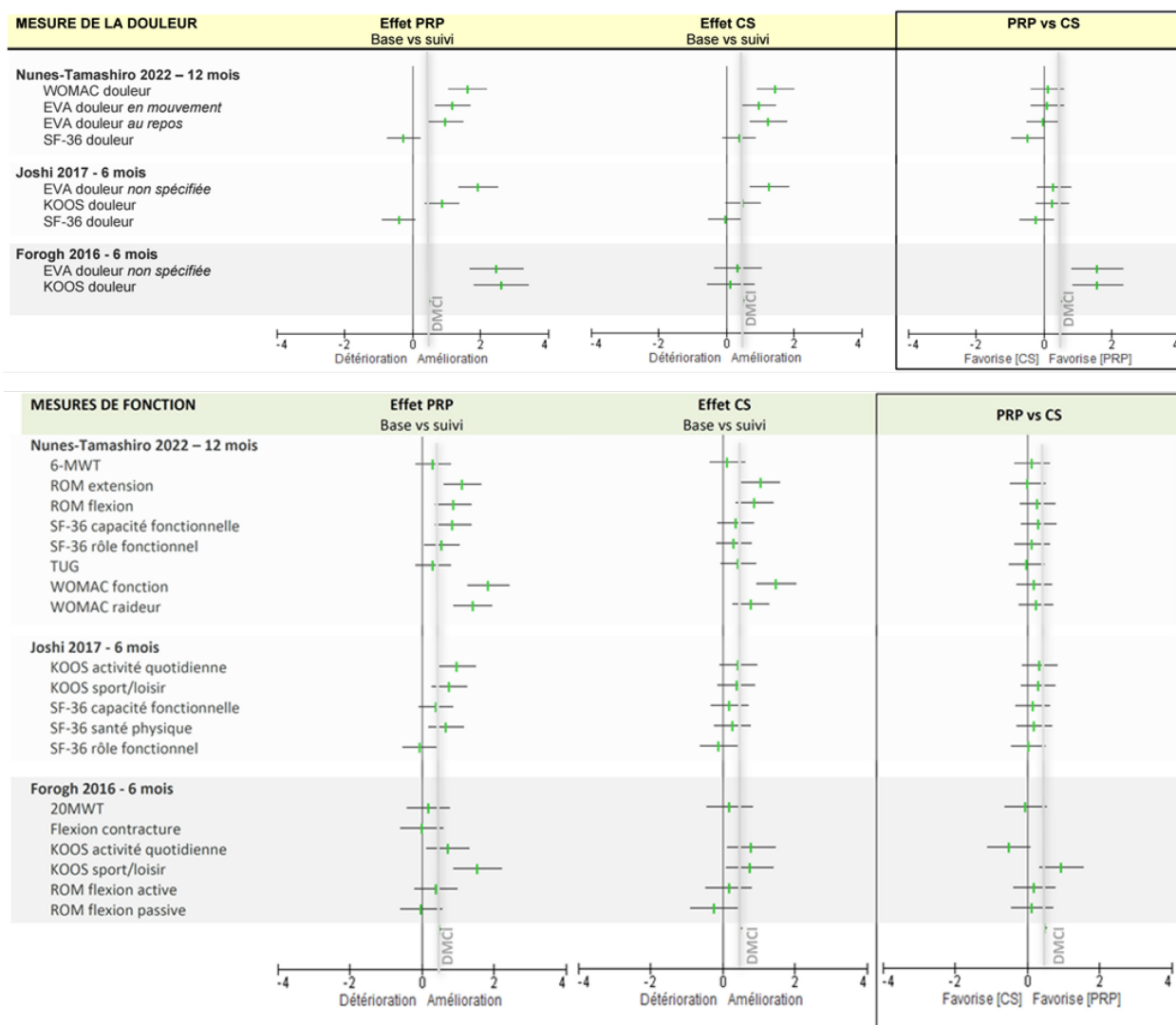
- Une seule étude parmi les trois retenues [Forogh *et al.*, 2016] démontre que le PRPa serait plus efficace que les corticostéroïdes, et ce, sur une période de 2 et 6 mois de suivi.
- Dans les 2 autres études [Joshi Jubert *et al.*, 2017; Nunes-Tamashiro *et al.*, 2022], l'efficacité du PRPa serait semblable à celle des corticostéroïdes.
- Dans les 3 études, une amélioration serait observée après les injections de PRPa par rapport à l'état de base des patients.

Le détail du devis méthodologique, des caractéristiques des patients et de la préparation du PRPa est disponible pour chaque étude à l'annexe D-2 du document *Annexes complémentaires*. Les principaux éléments ont toutefois été résumés dans le [tableau 3](#). Il ne semble pas y avoir d'éléments méthodologiques qui pourraient expliquer que le PRPa soit plus efficace dans l'étude de Forogh *et al.* [2016]. Toutefois, certains ont suscité un questionnement, notamment les suivants :

- **L'âge des patients ayant reçu le PRPa.** L'étude de Forogh *et al.* [2016] est la seule dont l'âge moyen des patients est inférieur à 60 ans ($59,13 \pm 7,03$). Dans les 2 autres études [Nunes-Tamashiro *et al.* 2022; Joshi Jubert *et al.* 2017], il est au-dessus de 60 ans ($65,56 \pm 8,6$ et $67,6 \pm 7,4$, respectivement).
- **Le grade d'arthrose du genou.** Des différences significatives ont été observées dans la perception des symptômes à la base entre les groupes comparés. Dans l'étude de Nunes-Tamashiro *et al.* [2022], le groupe PRPa a des symptômes d'arthrose du genou depuis plus longtemps ($p = 0,029$) que le groupe ayant reçu le corticostéroïde. Dans l'étude de Joshi Jubert *et al.* [2017], tous les patients évalués sont sur une liste d'attente pour une chirurgie du genou, mais dans le groupe PRPa, il y a une plus forte prédominance de grade IV que dans le groupe corticostéroïdes ($p = 0,026$).
- **La préparation du PRPa.** Seule l'étude de Forogh *et al.* [2016] a utilisé une trousse commerciale pour préparer le PRPa, dans laquelle les plaquettes ont été activées préalablement à l'injection.
- **La durée de suivi.** L'étude de Nunes-Tamashiro *et al.* [2022] ne rapporte pas de suivi à 6 mois contrairement aux deux autres études. Le suivi à 6 mois est pourtant généralement rapporté dans les études évaluant les symptômes d'arthrose du genou.

Les résultats d'efficacité en ce qui concerne l'impact sur la douleur et la fonctionnalité sont présentés à la [figure 4](#).

Figure 4 Résumé des résultats d'efficacité des trois études comparant le PRPa aux corticostéroïdes



Abbreviations : 6-MWT : 6 min walk test; 20MWT : 20 min walk test; KOOS: Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; ROM : range of motion; SF-36 : 36-Item Short Form Health Survey; TUG : Timed up and go; WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Tableau 3 Éléments principaux se distinguant dans les trois études comparant le PRPa à un corticostéroïde

	Étude	Forogh, 2016	Nunes-Tamashiro, 2022	Joshi Jubert, 2017
CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	Type de corticostéroïde	Méthylprednisolone	Triamcinolone hexacétonide	Bétaméthasone
	Nombre d'injections	1	1	1
	N	39 genoux	100 patients	64 patients
	Type d'atteinte	Unilatérale	Bilatérale	Unilatérale
	Durée de suivi	2 et 6 mois	4, 8, 12 et 52 s. Pas de données à 24 s.	1, 3 et 6 mois
	Grades d'arthrose du genou	Grade II Grade III -	Grade II Grade III - Le groupe PRPa a des symptômes d'arthrose du genou depuis plus longtemps que les 2 autres groupes ($p = 0,029$).	- Grade III Grade IV (forte prédominance dans le groupe PRPa, $p = 0,026$) Tous les patients sont sur une liste d'attente pour une chirurgie.
	Âge des patients ayant reçu du PRPa	59,13 ± 7,03	67,6 ± 7,4	65,56 ± 8,6
	Différence significative des scores entre les groupes évalués à la base	Non	Non	Oui, les scores de perception générale sont plus mauvais pour le PRPa ($p = 0,032$).

CARACTÉRISTIQUES DU PRPa	Nombre d'injections	1	1	1
	Préparation	Commerciale	Optimisée en laboratoire	Optimisée en laboratoire
	Enrichissement (concentration finale en plaquettes/ μ l)	> 4 fois (1,501 x 10 ⁶)	2,5 à 5 fois (1,12 x 10 ⁶)	n.s. Médiane : 0, 99 x 10 ⁶ [0,34-1,54 x 10 ⁶]
	Leucocyte	Faible	Faible	Faible
	Activation plaquette	Oui	Non	Non
	Méthode d'injection	n.s., Pas d'écho	Arthrocentèse si effusion Pas d'écho	n.s. Pas d'écho

Abréviations : μ L : microlitre; N : nombre de patients; n.s.: non spécifié; PRPa : plasma autologue riche en plaquettes; s : semaine.

4.3.2 Perspectives des experts consultés en lien avec l'étude de Joshi Jubert et al. [2017]

Le profil des patients sur une liste d'attente pour une chirurgie du genou ne doit pas être considéré comme équivalent à celui des patients avec un grade d'arthrose du genou III ou IV. En effet, lorsque les patients sont en attente d'une chirurgie, c'est qu'ils ont échoué à tous les traitements qui leur ont été administrés, dont probablement les injections de corticostéroïdes et peut-être le PRPa.

4.3.3 Études cliniques comparant le PRPa à un acide hyaluronique, le Synvisc^{MD}

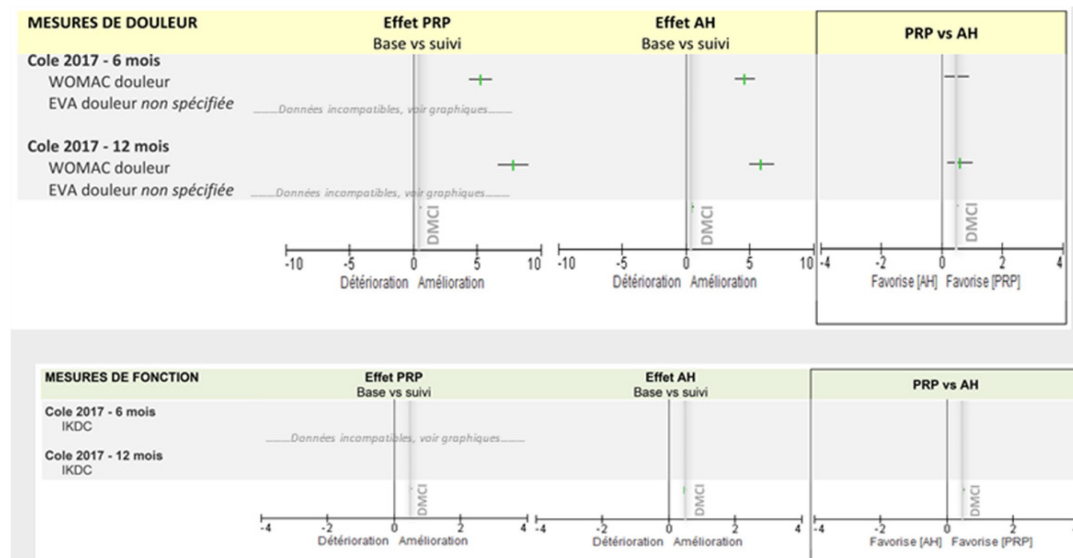
- Le PRPa serait plus efficace que le Synvisc^{MD} pour le soulagement de la douleur et l'amélioration de la fonction dans l'étude de Cole *et al.* [2017].

Le détail complet des résultats de l'étude (graphiques) est disponible à l'annexe D-3 du document *Annexes complémentaires*.

Le détail du devis méthodologique, des caractéristiques des patients et de la préparation du PRPa est disponible à l'annexe D-4 du document *Annexes complémentaires*. Les principaux éléments ont toutefois été résumés dans le [tableau 4](#). L'âge moyen des patients ayant reçu du PRPa est aussi inférieur à 60 ans dans cette étude.

Les résultats d'efficacité en ce qui concerne l'impact sur la douleur et la fonctionnalité sont présentés à la [figure 5](#).

Figure 5 Résumé des résultats d'efficacité de l'étude comparant le PRPa au Synvisc^{MD}



Abréviations : EVA : échelle visuelle analogue; IKDC : *International Knee Documentation Committee*; WOMAC : *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*.

Tableau 4 Éléments principaux de l'étude comparant le PRPa au Synvisc^{MD}

PATIENTS	Nombre d'injections	3 (1 semaine d'intervalle)
	Nombre de patients	99 patients
	Type d'atteinte	Unilatérale
	Durée du suivi	2, 3, 6, 12, 24 et 52 s.
	Grades d'arthrose du genou	Grade I; Grade II; Grade III
	Âge des patients ayant reçu du PRPa	55.9 ± 10.4
	Différence significative des scores entre les groupes évalués à la base	Non

PRPa	Préparation	Optimisée en laboratoire
	Enrichissement (concentration finale en plaquettes/ μ l)	1,9x (n.s.)
	Leucocyte	Faible
	Méthode d'injection	Arthrocentèse; Échoguidage

Abréviations : PRPa : plasma autologue riche en plaquettes; s. : semaine; μ L : microlitre.

4.3.4 Études cliniques comparant le PRPa à une solution saline

- Le PRPa serait plus efficace qu'une solution saline dans 3 études sur 6 [Chu, 2022; Smith, 2016; Patel *et al.*, 2013].
- Dans les 3 autres études [Nunes-Tamashiro *et al.*, 2022; Bennell *et al.*, 2021; Dório *et al.*, 2021], l'efficacité du PRPa serait semblable entre les 2 groupes évalués.
- Une amélioration est généralement observée après les injections de PRPa par rapport à l'état de base des patients dans les 6 études (les scores sont au-delà de la DMCI).

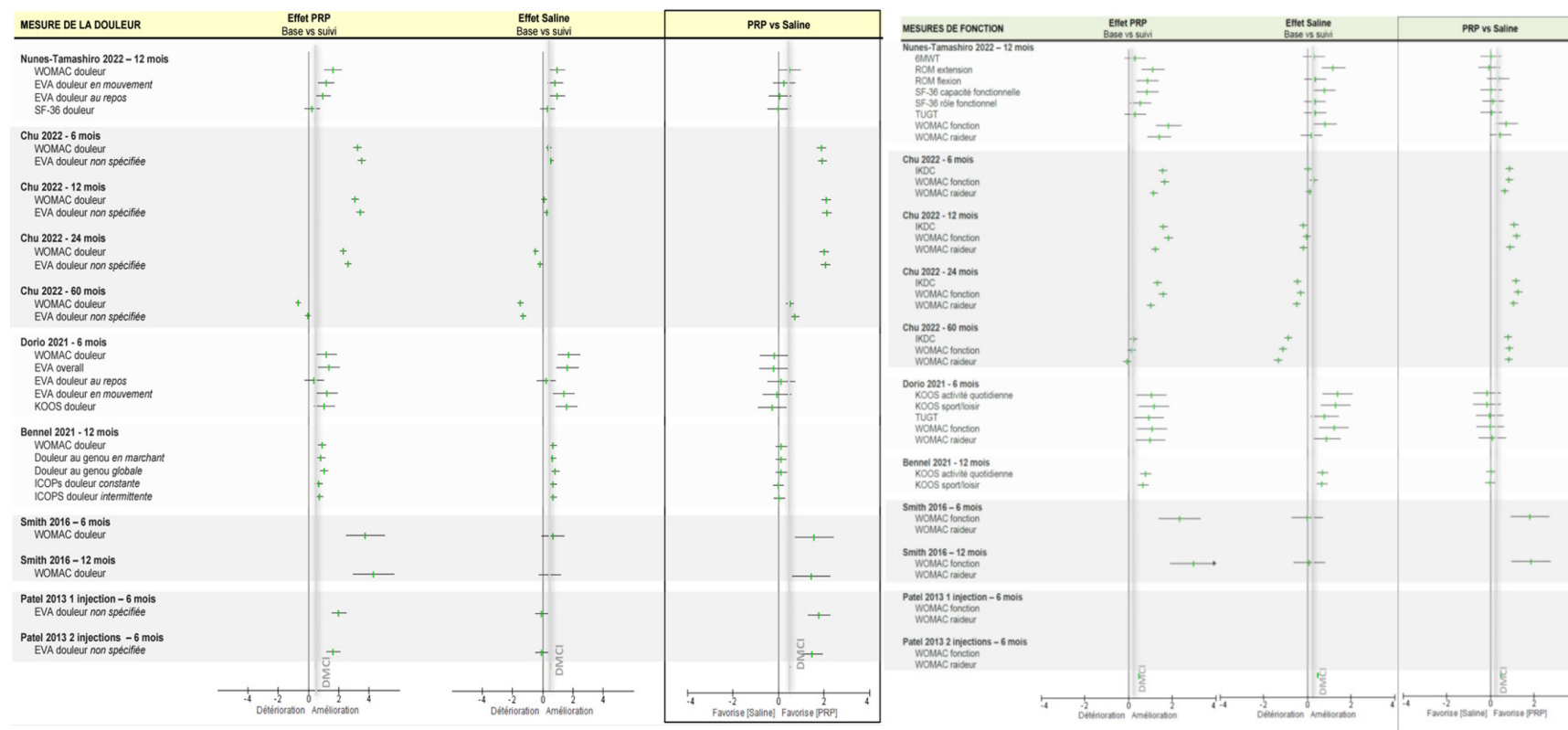
Le détail complet des résultats de l'étude (graphiques) est disponible à l'annexe D-5 du document *Annexes complémentaires*. Le détail du devis méthodologique, des caractéristiques des patients et de la préparation du PRPa est disponible pour chaque étude à l'annexe D-6 du document *Annexes complémentaires*. Les principaux éléments ont toutefois été résumés dans le [tableau 5](#). Les éléments méthodologiques qui pourraient expliquer que le PRPa soit plus efficace dans 3 études [Chu, 2022; Smith, 2016; Patel *et al.*, 2013] sont difficiles à identifier. Toutefois, certains facteurs, déjà cités dans les comparaisons précédentes, ont suscité un questionnement, notamment les suivants :

- **L'âge des patients ayant reçu le PRPa.** Dans les 3 études [Chu, 2022; Smith, 2016; Patel *et al.*, 2013], l'âge moyen des patients est inférieur à 60 ans ($53,9 \pm 5$, $50,06 \pm 9,35$ et $53,11 \pm 11,55$ (A)/ $51,64 \pm 9,22$ (B), respectivement). Dans les 3 autres études [Nunes-Tamashiro *et al.*, 2022; Bennell *et al.*, 2021; Dório *et al.*, 2021], l'âge est supérieur à 60 ans ($67,6 \pm 7,4$, $62,2 \pm 6,3$ et $66,4 \pm 5,6$, respectivement).

- **Le grade d'arthrose du genou.** Contrairement aux autres études, celles de Nunes-Tamashiro *et al.* [2022] et Patel *et al.* [2013] comprenaient des grades I d'arthrose du genou. De plus, dans l'étude de Nunes-Tamashiro *et al.* [2022], le groupe PRPa a des symptômes d'arthrose du genou depuis plus longtemps ($p = 0,029$) que le groupe qui a reçu la solution saline.
- **La durée de suivi.** Les études de Nunes-Tamashiro *et al.* [2022] et Bennell *et al.* [2021] ne rapportent pas de suivi à 6 mois contrairement aux autres études. Le suivi à 6 mois est pourtant généralement rapporté dans les études évaluant les symptômes d'arthrose du genou.

Les résultats d'efficacité en ce qui concerne l'impact sur la douleur et la fonctionnalité sont présentés à la [figure 6](#).

Figure 6 Résumé des résultats d'efficacité des études comparant le PRPa à une solution saline



Abbreviations: 6-MWT : 6 min walk test; EVA : échelle visuelle analogue; IKDC : *International Knee Documentation Committee*; ROM : range of motion; KOOS: *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*; SF-36 : 36-Item Short Form Health Survey; TUGT : *Timed up and go*; WOMAC : *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*.

Tableau 5 Éléments principaux des études comparant le PRPa à une solution saline

	Étude	Chu, 2022	Patel, 2013	Smith, 2016	Nunes-Tamashiro, 2022	Bennell, 2021	Dório, 2021
	Nombre d'injections (intervalle)	3 (1 s.)	PRPa groupe A : 1 PRPa groupe B : 2 (3 s.) Saline : 1	3 (1 s.)	1	3 (1 s.)	2 (2 s.)
CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	Nombre de patients	644	74	30	100	281	61
	Type d'atteinte	Unilatérale	Bilatérale	Unilatérale	Unilatérale	n.s.	n.s.
	Suivi	6, 12 et 24 et 60 mois	3 et 6 mois	3, 6 et 12 mois	4, 8, 12 et 52 s. (Pas à 6 mois)	2 et 12 mois (Pas à 6 mois)	3 et 6 mois
	Grades d'arthrose	Grade I Grade II Grade III	Grade I (prédominance) Grade II Grade III (très faible)	- Grade II Grade III	- Grade II Grade III Le groupe PRPa a des symptômes d'arthrose du genou depuis plus longtemps que les 2 autres groupes (p = 0,029).	- Grade II Grade III	- Grade II Grade III
	Âge moyen des patients recevant PRPa	53,9 ± 5	53,11 ± 11,55 (A) et 51,64 ± 9,22 (B)	50,06 ± 9,35	67,6 ± 7,4	62,2 ± 6,3	66,4 ± 5,6
	Nombre d'injections	3	1 ou 2 100 % patients bilatéraux qui ont reçu le même traitement dans les 2 genoux.	1	1	3	2
PRPa	Préparation	n.s.	n.s.	Commerciale	n.s.	Commerciale	Commerciale
	Enrichissement (concentration finale en plaquettes/ μ l)	4,3x (0,83x10 ⁶)	3x (0,3x10 ⁶)	1,99x n.s.	2,5 à 5x (1,12x10 ⁶)	1,6 à 5x (0,325x10 ⁶)	3x (1x10 ⁹)
	Leucocyte	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
	Méthode d'injection	Arthrocentèse Écho	n.s. n.s.	n.s. n.s.	Arthrocentèse n.s.	Arthrocentèse Écho	n.s. Écho

Abréviations : n.s. : non spécifié; PRPa : plasma autologue riche en plaquettes; s. : semaine; μ L : microlitre.

4.3.5 Note sur l'effet contextuel montré par les comparaisons avec le placebo

Les résultats des précédentes études avec placebo indiquent que certains groupes de sujets [Nunes-Tamashiro *et al.*, 2022; Bennell *et al.*, 2021; Dório *et al.*, 2021] montrent des niveaux de soulagement significatifs au terme de la période de suivi. Ce phénomène a également été observé dans de nombreuses autres études [Saltzman *et al.*, 2017; Altman *et al.*, 2016] et souligne le besoin de considérer l'apport de l'effet placebo et de l'effet contextuel dans l'interprétation des résultats présentés. L'effet contextuel provient, 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 et peut influencer le niveau de douleur perçu par le patient [Rossettini *et al.*, 2018]. En ce qui a trait à l'arthrose, il apparaît que l'effet contextuel contribue de façon importante, sinon prépondérante, à l'obtention du bénéfice thérapeutique de la réduction de la douleur pour plusieurs traitements étudiés, dont les injections intra-articulaires de diverses substances [Zou *et al.*, 2016].

Les données issues des études du présent dossier montrent que le traitement au PRPa procure un soulagement de la douleur dans la mesure où les résultats obtenus au terme du suivi sont améliorés par rapport à ce qu'ils étaient avant l'administration de la préparation. Toutefois, un soulagement similaire a été obtenu par le placebo pour certains groupes de patients, soulevant ainsi une incertitude quant à la valeur ajoutée que peut réellement apporter le PRPa.

4.4 Résultats d'innocuité

Pour l'évaluation de l'innocuité des injections de PRPa, toutes les méta-analyses ainsi que les études cliniques prospectives offrant des résultats pertinents ont été considérées. L'inclusion de toutes les études a permis l'appréciation du profil d'innocuité à partir d'un plus grand nombre de patients.

Au total, 10 méta-analyses d'intérêt ont été repérées (annexes D-7 et D-8 du document *Annexes complémentaires*) et présentent toutes des rapports de risques non significatifs quant aux proportions de patients ayant subi des événements indésirables selon le produit reçu, soit du PRPa ou l'un des comparateurs (corticostéroïdes, acide hyaluronique ou solution saline).

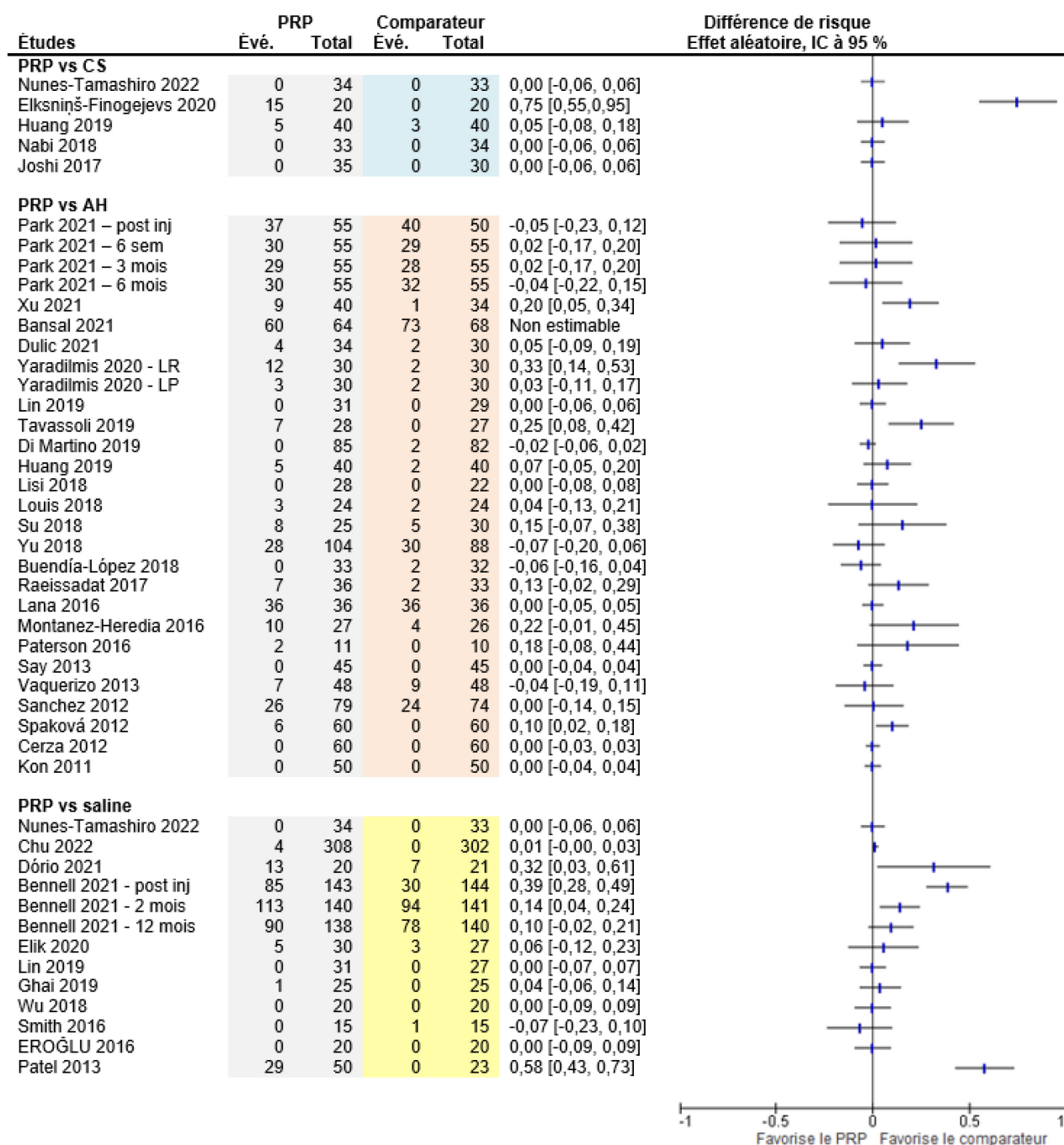
Dans le but de mettre à jour les données exposées précédemment à la lumière des derniers essais cliniques pertinents, ainsi que d'apprécier les données individuelles des études primaires, une nouvelle évaluation a été réalisée. Elle regroupe 37 études procurant 39 comparaisons d'intérêt : corticostéroïdes, 5 comparaisons; acide hyaluronique, 24 comparaisons; et solution saline, 10 comparaisons. Les résultats relatifs à l'ensemble des événements indésirables survenus dans ces études sont présentés sous forme de graphique en forêt (différence de risque, intervalle de confiance) à la [figure 7](#).

En raison de la présence d'hétérogénéité, une méta-analyse n'a pu être réalisée par l'INESSS. Cette hétérogénéité provient en partie de la variabilité des définitions de ce que constitue un événement indésirable comptabilisable dans l'ensemble des études primaires. Ainsi, il apparaît étonnant que plus de la moitié des patients d'une étude [Bansal *et al.*, 2021], tous traitements confondus, ont rapporté des douleurs légères à modérées alors qu'aucun patient n'a rapporté quoi que ce soit dans 12 autres études [Lin *et al.*, 2019; Lisi *et al.*, 2018; Nabi *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2018; Joshi Jubert *et al.*, 2017; Eroglu *et al.*, 2016; Lana *et al.*, 2016; Say *et al.*, 2013; Cerza *et al.*, 2012; Kon *et al.*, 2011].

Les événements indésirables rapportés sont généralement de faible gravité (et se résolvent d'eux-mêmes dans les jours suivant l'injection). Ils incluent notamment la douleur au site d'injection, l'enflure, la raideur, l'hypertension, la diarrhée, les vomissements, les éruptions cutanées, la fatigue, les étourdissements et les maux de tête.

Finalement, les intervalles de confiance de 31 études sur les 37 considérées comprennent l'absence de différence, ce qui est compatible avec les résultats des méta-analyses précédemment citées selon lesquels la fréquence des EI ne serait pas tributaire du produit injecté.

Figure 7 Graphique en forêt des résultats d'innocuité pour le PRPa et différents comparateurs



4.5 Résultats de qualité de vie

Les résultats de 5 études cliniques prospectives regroupant les données d'environ 900 patients ont été considérés [Nunes-Tamashiro *et al.*, 2022; Bennell *et al.*, 2021; Dório *et al.*, 2021; Joshi Jubert *et al.*, 2017; Forogh *et al.*, 2016]. Seules les comparaisons du PRPa aux corticostéroïdes ou encore à la solution saline ont pu être documentées.

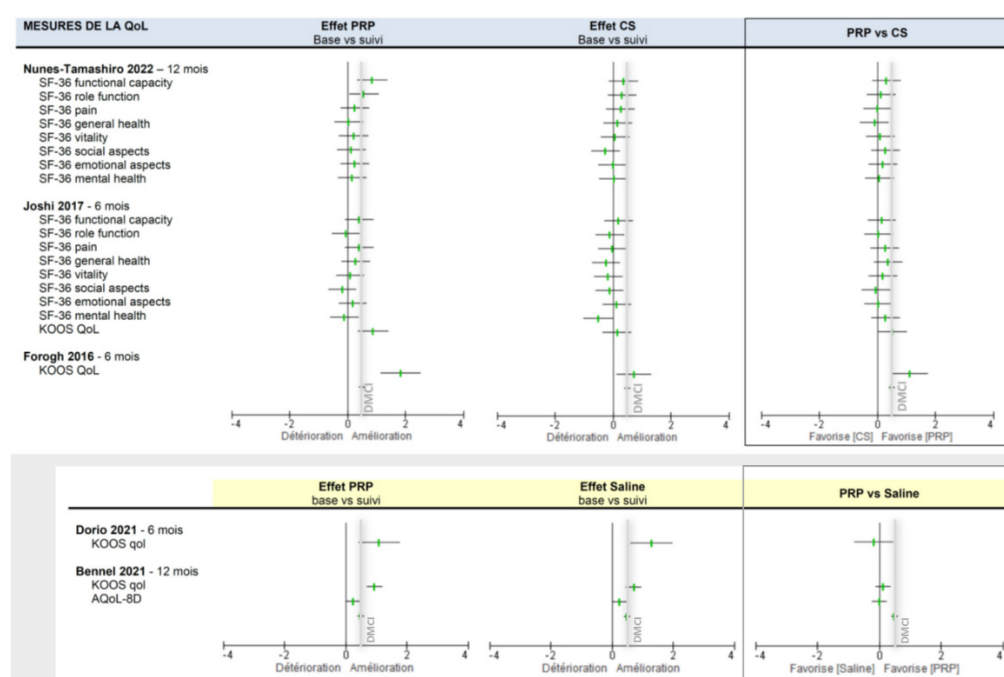
Afin d'évaluer l'impact de ces injections sur leur qualité de vie, les patients ont répondu à des questionnaires validés qui couvrent l'ensemble des dimensions fonctionnelle, mentale, sociale et émotionnelle.

Les résultats de ces études sont présentés sous forme de graphique en forêt (différence moyenne standardisée, intervalle de confiance) à la [figure 8](#).

Un seul questionnaire, le KOOS, a décelé une amélioration de la qualité de vie des patients 6 à 12 mois après une injection de PRPa dans les études de Bennell *et al.* [2021, Dório *et al.* [2021], Joshi Jubert *et al.* [2017] ainsi que Forogh *et al.* [2016]. Cette amélioration n'a cependant pas été décelée avec les questionnaires SF-36 ou AQoL-8D dans les études de Nunes-Tamashiro *et al.* [2022], Bennell *et al.* [2021] ainsi que Joshi Jubert *et al.* [2017].

Seule l'étude de Forogh *et al.* [2016] a démontré que les patients percevaient une meilleure amélioration de leur qualité de vie après avoir reçu du PRPa par rapport aux corticostéroïdes à 6 mois (avec le questionnaire KOOS).

Figure 8 Résumé des résultats de qualité de vie des études comparant le PRPa aux corticostéroïdes ou à une solution saline



Abbreviations: AQoL-8D : Assessment of Quality of Life – 8 dimensions; KOOS : Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; SF-36 : 36-Item Short Form Health Survey.

4.6 Appréciation de la preuve

4.6.1 Efficacité

Pour l'évaluation des paramètres d'efficacité, l'analyse des niveaux de preuve issus des 9 études cliniques considérées a permis de conclure à des niveaux de qualité très faible. Plusieurs éléments ont été estimés d'ampleur suffisante pour ainsi abaisser les niveaux de preuve (annexe E du document *Annexes complémentaires*), notamment ceux décrits ci-après :

- Bien que les 9 études prises individuellement présentent chacune de faibles risques de biais, leur combinaison génère une hétérogénéité importante quant aux méthodologies employées, aux caractéristiques des patients, aux types de préparation et modes d'administration du PRPa.
- Une hétérogénéité statistique importante du bénéfice clinique du PRPa est observée à travers les études. Cette hétérogénéité est aussi observée lorsque le PRPa est comparé aux corticostéroïdes, au Synvisc^{MD} ou à une solution saline. L'ampleur de cette hétérogénéité a également été jugée suffisante pour abaisser le niveau de preuve.
- Le faible nombre d'études et l'amplitude des intervalles de confiance des études cliniques expliquent aussi le niveau de preuve abaissé.

4.6.2 Innocuité

En ce qui concerne l'innocuité, le niveau de preuve issu des 10 métaanalyses et des 37 essais cliniques randomisés a été jugé modéré. Comme mentionné précédemment, des risques de biais ont été relevés dans l'ensemble de ces études, mais ils ne sont pas d'ampleur suffisante pour influencer les résultats d'innocuité. Le niveau de preuve a toutefois été abaissé au regard de l'hétérogénéité des résultats qui provient en partie de la variabilité des définitions de ce que constitue un événement indésirable à travers les études cliniques.

4.6.3 Qualité de vie

Pour ce qui est de la qualité de vie, le niveau de preuve issu des 5 études cliniques prospectives a été jugé faible. Les mêmes éléments que ceux considérés précédemment peuvent être cités, à l'exception de l'hétérogénéité qui n'est pas d'ampleur suffisante, dans ce cas-ci, pour justifier une réduction du niveau de preuve.

4.7 Constats, incertitudes et considérations éthiques issus de la dimension clinique

CONSTATS	Efficacité – douleur 9 études cliniques prospectives (10 comparaisons) avec des risques de biais faibles et modérés ont été sélectionnées et les résultats semblent indiquer que <u>l'efficacité du PRPa serait globalement similaire à celle des comparateurs. Le PRPa serait toutefois plus efficace dans :</u> ▪ 1/3 comparaison avec les corticostéroïdes; ▪ 1/1 comparaison avec le Synvisc^{MD}; ▪ 3/6 comparaisons avec le placebo. Efficacité – fonctionnalité 9 études cliniques prospectives (10 comparaisons) avec des risques de biais faibles et modérés ont été sélectionnées et les résultats semblent indiquer que <u>l'efficacité du PRPa serait globalement similaire à celle des comparateurs. Le PRPa serait toutefois plus efficace dans :</u> ▪ 0/3 comparaison avec les corticostéroïdes; ▪ 1/1 comparaison avec le Synvisc^{MD}; ▪ 3/6 comparaisons avec le placebo. Innocuité La préparation et la procédure d'injection du PRPa n'exposent pas le patient à des risques particuliers. Les EI observés à la suite des injections de PRPa sont de faible gravité et surviendraient dans des proportions semblables à celles des comparateurs. Qualité de vie Selon l'outil de mesure spécifique au genou (KOOS QoL), les résultats semblent indiquer que <u>l'effet du PRPa serait globalement similaire à celui du comparateur. Le PRPa aurait toutefois davantage d'effets dans :</u> ▪ 1/2 comparaison avec les corticostéroïdes; ▪ 0/2 comparaison avec le placebo.
INCERTITUDES	Mécanisme d'action du PRPa Le niveau d'incertitude est tel que les études n'ont pas encore défini une population cible, un type de préparation et une méthode d'administration optimale du PRPa. Confiance à l'égard des résultats Bien qu'individuellement les études cliniques comportaient des risques de biais faibles ou modérés, leur combinaison amène une hétérogénéité qui conduit aux niveaux de preuve suivants : très faible pour l'efficacité; modéré pour l'innocuité et faible pour la qualité de vie. La faible qualité de la preuve provient en partie du fait que la population cible, les méthodes de

	préparation du PRPa et les outils évalués pour mesurer les symptômes d'arthrose du genou demeurent toujours très hétérogènes entre les études. Dans l'ensemble, les données indiquent un certain bénéfice du PRPa pour les patients (pas de détérioration). L'incertitude est liée à l'ampleur de ce bénéfice par rapport aux comparateurs. Il est probable que, lorsque les études auront mieux défini une population cible, un type de préparation et une méthode d'administration optimale du PRPa, on pourra procéder à une évaluation du PRPa plus juste.
CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	Les incertitudes concernant l'efficacité et l'innocuité du traitement peuvent rendre difficiles la prise de décision éclairée et le consentement libre des patients. L'incapacité de définir une population cible, un type de préparation et une méthode d'administration optimale du PRPa montre la nécessité de poursuivre le développement des connaissances à ce sujet. Les études cliniques montrent qu'il y aurait un effet contextuel non négligeable associé aux traitements de l'arthrose du genou. Or, l'apport que cet effet contextuel devrait avoir dans l'évaluation de l'effet global demeure incertain.

5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

5.1 Éléments de réflexion sur les enjeux opérationnels et organisationnels entourant l'utilisation du PRPa

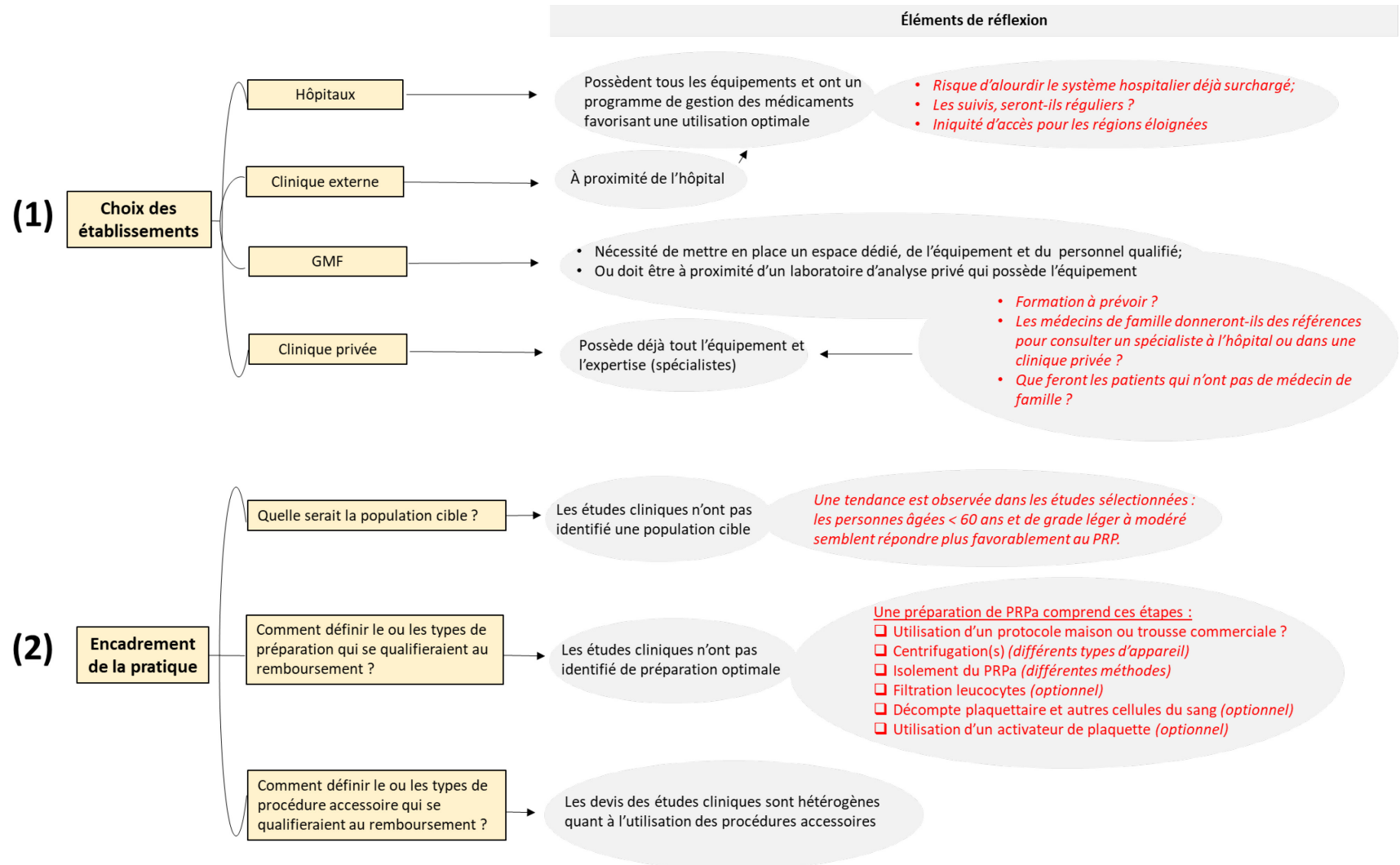
Les injections de PRPa sont présentement offertes à titre de services non assurés, pour différents types d'indications thérapeutiques et selon des protocoles de préparation qui varient selon les établissements. Dans l'hypothèse d'une décision de couverture publique, certaines modalités de gestion de l'admissibilité, de l'implantation et de l'utilisation de ce traitement doivent être envisagées. Par ailleurs, dans le cas d'une absence de couverture publique, le traitement sera toujours offert dans les cliniques privées.

La mise en tension des limites actuelles du système en matière de capacité à offrir des traitements à tous les patients qui en ont besoin, des incertitudes en lien avec l'efficacité du PRPa et le type de patients à qui il pourrait bénéficier et surtout de l'arrimage de ce mode d'intervention à l'ensemble de la prise en charge de l'arthrose du genou constitue un défi à relever.

L'INESSS a donc mené une réflexion sur les enjeux opérationnels et organisationnels en lien avec une couverture publique éventuelle ou non du PRPa pour le traitement de l'arthrose du genou. Un groupe de discussion a été mis en place afin d'identifier certains éléments qui devront être examinés par le ministère, notamment (1) le choix des établissements advenant une couverture publique et (2) l'encadrement de la pratique sans égard au statut de couverture publique.

L'ensemble de ces éléments de réflexion est décrit à la [figure 9](#) et les perspectives des experts issus de ce groupe de discussion sont mentionnées dans les sections ci-dessous.

Figure 9 Vue d'ensemble des éléments de réflexion sur les enjeux opérationnels et organisationnels entourant l'utilisation du PRPa



Abréviations : GMF : groupe de médecine de famille; PRP : plasma autologue riche en plaquettes.

5.1.1 Perspectives des experts sur le choix des établissements

En ce qui concerne le choix des établissements qui pourraient offrir le traitement advenant sa couverture publique, aucun n'émerge de la réflexion du groupe comme étant la solution à privilégier. Chaque établissement présente certains avantages, mais aussi des inconvénients. Toutefois, les experts consultés s'entendent tous sur le fait qu'il ne serait pas judicieux de centraliser l'expertise dans les centres hospitaliers, déjà surchargés. Différents enjeux liés à l'accessibilité au PRPa ont été mentionnés dans le cadre de la consultation. Pour certains, l'accessibilité de ce traitement se définit non seulement en fonction de la proximité géographique, mais également en fonction de la réduction des courbes de références ou prescriptions nécessaires à l'obtention du traitement. Certains soulignent aussi que la situation de vulnérabilité dans laquelle les patients se trouvent peut influencer leur accès au traitement, notamment pour les personnes en contexte de défavorisation ou pour les groupes de population susceptibles d'être moins souvent orientés vers des soins, comme les minorités socioculturelles ou les femmes. D'autres soulignent qu'il peut exister une tension entre l'accessibilité à l'expertise requise et la rareté des professionnels pouvant administrer le traitement ou la possibilité de développer et préserver l'expertise dans des contextes de faible volume de traitements.

L'arthrose est une maladie qui implique de traiter le patient dans sa globalité, selon les experts. C'est pourquoi certains proposent que ce traitement devrait être administré dans un « site » pluridisciplinaire qui offre plusieurs autres services tels que la physiothérapie, la kinésiologie, la gestion du poids, la nutrition, etc. Selon des experts, certains groupes de médecine de famille (GMF) possèdent les installations requises pour ce genre de services, et le médecin de famille est en mesure de suivre le patient dans sa globalité. Certains mentionnent qu'il serait d'ailleurs judicieux que les injections soient effectuées par des cliniciens autres que des orthopédistes afin que ceux-ci se concentrent sur d'autres activités. Pour certains, le développement de l'offre de service dans les centres locaux de services communautaires (CLSC) permettrait d'avoir accès à un service de proximité. La concentration des activités dans un nombre restreint de sites permettrait le développement d'une expertise locale ainsi qu'une utilisation optimale des ressources. En contrepartie, certains experts soulignent la nécessité de demeurer vigilant afin de ne pas concentrer l'offre de service et ainsi conserver un accès équitable aux patients. Pour certains des experts consultés, il serait utile de considérer les enjeux d'accessibilité (proximité et facilité d'accès) et de sécurité des traitements dans le choix des établissements.

5.1.2 Perspectives des experts sur l'encadrement de la pratique

L'ensemble du groupe est d'avis qu'un encadrement de la pratique devrait être envisagé, et ce, sans égard au statut de la couverture publique. Ce processus demeure toutefois complexe à mettre en place, selon certains experts. D'un point de vue clinique, cela impliquerait d'une part la formation des injecteurs pour ce traitement et des mises à jour de la technique à long terme. Bien qu'une vérification de la qualité de l'acte soit plus

facile en établissement hospitalier, elle reste plus difficile à contrôler dans les cliniques externes, ou les GMF, selon des experts. D'autre part, les experts mentionnent qu'il est difficile de prédire la réussite ou l'échec de l'intervention sur la base des caractéristiques du patient. Néanmoins, les cliniciens d'expérience sont susceptibles d'avoir développé une certaine habileté à y parvenir, sans pour autant être à l'abri de surprises. Le nombre d'infiltrations à couvrir est aussi difficile à déterminer, selon les experts, puisque cela implique de définir un seuil d'efficacité ou d'échec du traitement. Concernant les trousses commerciales, certains experts estiment que leur utilisation réduit les sources de contamination puisque les manipulations demeurent en circuit fermé. Les protocoles maisons sont envisageables, mais ils impliquent plus de manipulations, il faudra donc plus de points de contrôle afin de réduire les risques de contaminations.

Les experts consultés sont unanimes sur le fait que les injections devraient être effectuées sous échographie pour tous les patients pour garantir la précision du site d'injection. Cependant, un expert a rappelé que cela entraîne des frais supplémentaires pour les patients. De même, les traitements conservateurs, dont l'activité physique, la perte de poids et la physiothérapie, devraient précéder le recours au PRPa. Les experts s'entendent sur la difficulté à identifier les personnes qui peuvent davantage bénéficier du traitement. Toutefois, certains ont mentionné l'importance de traiter les personnes qui développent une arthrose du genou plus jeunes puisque le fardeau de cette condition peut devenir plus lourd pour elles en vieillissant. Un des experts a souligné la possibilité d'encadrer les critères d'admissibilité et d'exclusion des patients ainsi que de définir des critères de succès ou d'échec des traitements afin de contrôler le nombre d'infiltrations et de suivis requis, et ce, pour veiller à une saine gestion des ressources publiques.

5.2 Impact sur le délai avant la chirurgie

La littérature actuelle ne permet pas de conclure avec certitude sur un effet possible du traitement au PRPa sur le délai avant l'arthroplastie. Deux publications pertinentes ont été repérées dans la littérature [Sánchez *et al.*, 2021; Akan *et al.*, 2018].

L'étude clinique prospective de Akan *et al.* [2018] a rapporté des données sur 62 patients. Deux groupes y sont comparés, les 2 ayant réalisé un programme d'entraînement physique, mais un seul groupe a reçu du PRPa. Au terme du suivi d'un an, aucun patient du groupe ayant reçu du PRPa n'a eu recours à une arthroplastie et seulement 1/30 patient du groupe n'ayant pas eu du PRPa a subi une chirurgie.

L'étude observationnelle de Sanchez *et al.* [2021] a rapporté des données sur 1 084 patients qui ont eu une arthroplastie du genou et qui avaient eu recours, ou non, au PRPa lorsqu'ils étaient encore sur la liste d'attente pour la chirurgie.

- Sur 186 patients qui ont commencé le traitement au PRPa alors qu'ils se trouvaient déjà sur la liste d'attente pour une arthroplastie, la chirurgie a été retardée :
 - d'au moins 1,5 an pour 74 % des patients;
 - de 5 à 10 ans pour 30 % des patients;

- de plus de 10 ans pour 17 % des patients.
- Sur 481 patients ayant reçu du PRPa, avec des durées de suivi de 5 à 12 ans, les proportions de ceux qui n’avaient toujours pas eu recours à l’arthroplastie s’établissent comme suit :
 - 85,7 % des patients avec 5 ans de suivi;
 - 90,6 % des patients avec 6 ans de suivi;
 - 75,9 % des patients avec 7 ans de suivi;
 - 88,2 % des patients avec 8 ans de suivi;
 - 68,4 % des patients avec 9 ans de suivi;
 - 71,0 % des patients avec 10 ans de suivi;
 - 71,2 % des patients avec 11 ans de suivi;
 - 73,5 % des patients avec 12 ans de suivi.

5.3 Constats, incertitudes et considérations éthiques issus de la dimension organisationnelle

CONSTATS	▪ Dans l’hypothèse d’une décision favorable, il serait judicieux que le PRPa soit offert dans un site pluridisciplinaire, à l’exception des centres hospitaliers. ▪ L’accessibilité au traitement devrait être définie en fonction de la proximité géographique, mais également en fonction de la réduction des courbes de références ou prescriptions nécessaires à l’obtention du traitement. ▪ L’ensemble des experts du groupe est d’avis qu’un encadrement de la pratique devrait être envisagé, et ce, sans égard au statut de la couverture publique.
INCERTITUDES	▪ L’encadrement de la pratique pourrait s’avérer complexe à mettre en place, notamment en raison des incertitudes liées aux modes de préparation à retenir et aux types de patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement, puisque rien n’émerge de la littérature en matière de balises. ▪ La littérature actuelle ne permet pas de conclure avec certitude sur un effet possible du traitement au PRPa sur le délai avant l’arthroplastie.
CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	▪ Les incertitudes liées à l’efficacité, à la sécurité et aux modes de préparation appuient la nécessité de réfléchir aux conditions permettant d’encadrer les pratiques en clinique. ▪ Le choix des lieux et de l’expertise requise pour effectuer des traitements de PRPa devrait inclure les considérations de proximité et d’équité géographique.

6 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

6.1 Contexte démographique et socioéconomique

Le PRPa est utilisé depuis nombre d'années, et ce, pour plusieurs indications qui ne cessent de s'élargir. L'intérêt du PRPa pourrait s'accroître de manière exponentielle. Il se traduit déjà par un nombre grandissant de cliniques privées qui idéalisent souvent les vertus de ce traitement et par un biais positif dans les publicités qui en font la promotion. Cette situation est susceptible de susciter un engouement à son sujet.

À l'échelle populationnelle, l'arthrose demeure la première cause d'incapacité physique après l'âge de retraite, et l'articulation du genou est parmi celles les plus couramment touchées. Le vieillissement de la population augmente la prévalence de l'arthrose du genou, ce qui engendre des préoccupations en matière d'utilisation des services de santé.

La prise en charge n'a pour objectif que de retarder la progression de l'arthrose du genou ou de soulager la douleur. Même si celle-ci présente plusieurs options, une minorité est remboursée par le système public. Le besoin d'une meilleure accessibilité aux traitements de l'arthrose du genou, notamment la physiothérapie, est fortement exprimé par la population atteinte de la maladie et par les cliniciens. Des patients avec une atteinte avancée figurent sur une liste d'attente pour une chirurgie qui fait l'objet d'une surveillance particulière.

6.2 Perspective des patients sur le plasma autologue riche en plaquettes

6.2.1 Perspectives des patients issues du questionnaire mis en ligne par l'INESSS

En réponse au sondage, environ la moitié des patients ont indiqué avoir déjà entendu parler du PRPa. La principale source mentionnée était un professionnel de la santé, suivi des médias (Internet, télévision, journaux) et finalement d'une personne de l'entourage. La majorité de ces personnes n'avaient pas reçu de PRPa, mais manifestaient un intérêt à en recevoir. Certains sont curieux de savoir si le traitement leur serait bénéfique, s'il pourrait améliorer leur qualité de vie, ralentir la dégradation du cartilage ainsi que retarder ou éviter une chirurgie. Toutefois, l'incapacité de payer pour le traitement, une incertitude quant au niveau d'efficacité ainsi que le désir d'obtenir une information objective ont été évoqués.

Parmi les quelques patients ayant déjà reçu du PRPa, un effet bénéfique sur le soulagement des symptômes ainsi que sur la qualité de vie a été rapporté.

6.2.2 Perspectives des patients issues de la littérature scientifique

L'intérêt de la part du public en général pour le PRPa s'accroît depuis plusieurs années. Une analyse des tendances de recherche sur Google indique une hausse constante des recherches avec diverses combinaisons des termes « arthrose du genou » et « PRPa » effectuées par un public américain entre 2009 et 2019 [Cohen *et al.*, 2021]. Deux éléments clés ressortent de l'analyse des auteurs : d'abord, cette tendance continuera de s'intensifier; ensuite, l'usage du PRPa pour l'arthrose du genou demeure une thérapie non fondée (*unproven therapy*) et, en conséquence, cet intérêt marqué se manifeste dans un contexte où les données scientifiques ne l'appuient pas de manière convaincante.

Lorsque les gens accèdent à des sources de renseignements sur le PRPa via des sites Web ou encore les journaux quotidiens (*newspapers*), il apparaît que cette information comporte d'importants biais.

Ainsi, les sites Web semblent présenter un point de vue restreint de cette modalité de traitement, en mettant l'accent sur les avantages sans fondements tout en faisant abstraction des inconvénients et des préoccupations possibles [Shai *et al.*, 2020]. À titre d'exemple, bien que la capacité du PRPa à reporter ou éviter une intervention chirurgicale ne soit pas démontrée, près de 43 % des sites Web privés étudiés allèguent que le traitement peut effectivement retarder la chirurgie ou éliminer le besoin d'y recourir [Shai *et al.*, 2020].

Rachul *et al.*, [2017] rapportent que, lorsque le recours au PRPa est évoqué dans des quotidiens à travers le monde (3 quotidiens canadiens étaient inclus dans l'étude), l'article en question se retrouve le plus souvent dans la section sportive. L'injection de PRPa y est alors principalement présentée comme un traitement de routine dont s'est prévalu un athlète et moins du quart des articles mentionnent son efficacité [Rachul *et al.*, 2017]. Selon les auteurs, le message perçu par le public peut être que les athlètes élités et célébrités ont recours au PRPa parce que cela fonctionne. Or, cette fréquente association du PRPa aux athlètes élités et célébrités peut en soi générer un certain engouement (*hype*). Les auteurs concluent que le PRPa est représenté d'une façon inadéquate qui contribue à l'incompréhension de la part du public quant à l'efficacité de ce traitement [Rachul *et al.*, 2017].

6.3 Contexte réglementaire

6.3.1 Au Canada

Le PRPa est un produit biologique humain autologue, issu du sang des patients et il répond à la définition de « médicament » selon le Règlement sur les aliments et drogues de Santé Canada (15 mai 2019)¹⁹.

¹⁹ Santé Canada. Mise à jour : Santé Canada clarifie sa position sur les traitements au plasma riche en plaquettes. [Site Web]. Disponible à : <https://www.canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70559a-fra.php> (consulté le 23 août 2022).

- Il ne relève pas de [l'encadrement du Règlement sur le sang](#)²⁰ de Santé Canada parce qu'il est préparé et administré au cours de la même intervention.
- Il n'est pas non plus considéré comme une thérapie cellulaire et n'est donc pas assujéti à l'[Exposé de principes de Santé Canada– Produits de thérapie cellulaire autologue](#)²¹.

La préparation du PRPa est régie à l'échelle provinciale et territoriale lorsqu'elle est²² :

- exécutée par des professionnels de la santé (y compris les médecins et dentistes);
- obtenue d'un patient;
- administrée au patient au cours de la même intervention.

Santé Canada a homologué certains dispositifs utilisés pour la préparation du PRPa²³, mais ne s'est pas prononcée au sujet des données scientifiques d'efficacité, d'innocuité et de qualité du PRPa pour des usages thérapeutiques.

6.3.2 Ailleurs dans le monde

Un examen des recommandations des autres agences réglementaires relevées dans la littérature montre que l'utilisation du PRPa est peu encadrée (annexe I-1 du document *Annexes complémentaires*).

Aux États-Unis, la FDA n'a pas approuvé les injections de PRPa, mais elles sont pourtant couramment utilisées en médecine sportive pour le traitement et la réparation des blessures tissulaires [Beitzel *et al.*, 2015].

En Europe, le NICE au Royaume-Uni spécifie que cette procédure ne devrait être utilisée qu'avec des « arrangements spéciaux » qui mettent l'accent sur le consentement éclairé du patient ainsi qu'une collecte de données¹⁸.

En France, l'ANSM autorise également l'utilisation du traitement à des fins thérapeutiques et de recherche uniquement¹⁷.

²⁰ Santé Canada. Ligne directrice : Règlement sur le sang. [Site Web]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/reglement-sang/ligne-directrice-reglement-sang.html> (consulté le 23 août 2022).

²¹ Santé Canada. Exposé de principes de Santé Canada– Produits de thérapie cellulaire autologue. [Site Web]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/therapie-cellulaire-expose.html> (consulté le 23 août 2022).

²² Santé Canada. Mise à jour : Santé Canada clarifie sa position sur les traitements au plasma riche en plaquettes. [Site Web]. Disponible à : <https://www.canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70559a-fra.php> (consulté le 23 août 2022).

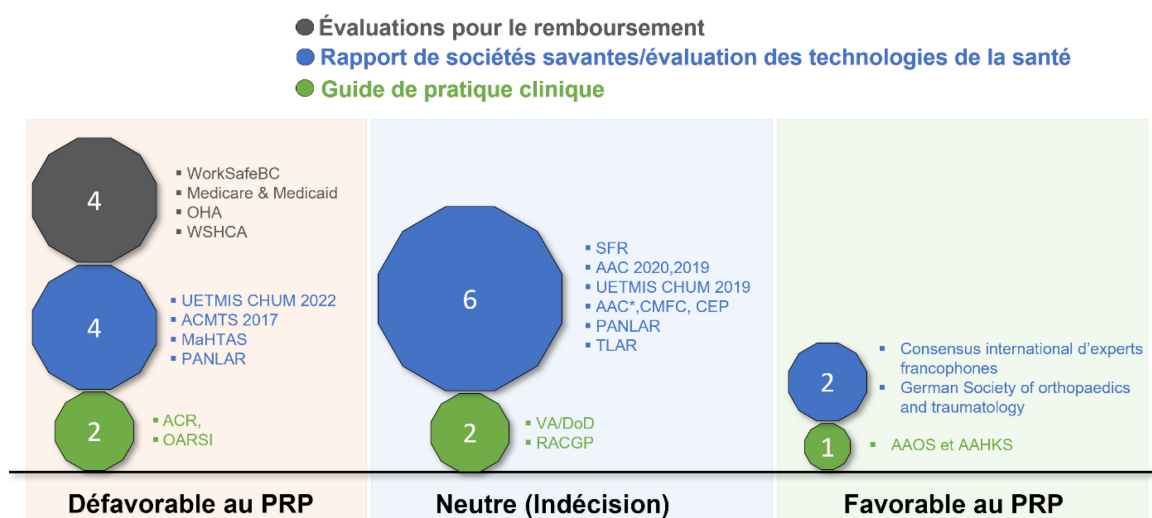
²³ Santé Canada. Liste des instruments médicaux homologués en vigueur [Ozcamdalli *et al.*] - Votre outil de référence concernant les instruments médicaux homologués au Canada. [Site Web]. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/mdall-limh/index-fra.jsp> (consulté le 23 août 2022).

6.4 Décision de remboursement et prises de position formulées par d'autres organismes internationaux

Plusieurs organismes ont formulé des décisions de remboursement, recommandations et prises de position au sujet de l'utilisation du PRPa dans le traitement de l'arthrose du genou.

Les principaux énoncés recueillis auprès des sociétés savantes sont regroupés à l'annexe I du document *Annexes complémentaires*. La [figure 10](#) résume les décisions de ces organismes. Dans l'ensemble, une absence de consensus sur la pertinence du recours au PRPa est observée. Les différents organismes soulèvent des limites relatives aux données probantes en matière de qualité, notamment en raison de la variabilité des résultats obtenus et du manque de standardisation dans le mode de préparation du PRPa.

Figure 10 Conclusions des décisions de remboursement, des rapports de sociétés savantes, des évaluations des technologies de la santé et des guides de pratique



Abréviations : AAC : Arthroscopy Association of Canada; AAC* : Alliance de l'arthrite du Canada; ACMTS : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; AAOS : American Academy of Orthopaedic Surgeons; ACR: American College of Rheumatology/Arthritis Foundation; CEP : Centre for Effective Practice; CMFC : Collège des médecins de famille du Canada; MaHTAS : Malaysian Health Technology Assessment Section; OHA :Oregon Health Authority; OARSI : Osteoarthritis Research Society International, PANLAR : Panamerican League of Associations for Rheumatology, RACGP: Royal Australian College of General Practitioners; SFR : Société française de rhumatologie; TLAR : Turkish league against rheumatism; UETMIS CHUM : Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Centre hospitalier de l'Université de Montréal; VA/DoD : Department of Veterans Affairs/Department of Defense; WSHCA : Washington State Health Care Authority.

6.4.1 Décisions de couverture publique

La recherche documentaire a permis de recenser des décisions liées à la couverture publique de la procédure au Canada et aux États-Unis et toutes²⁴ vont dans le sens du refus de rembourser les traitements au PRPa, à la seule exception du Centers for Medicare & Medicaid Services pour la couverture nationale des produits dérivés du sang pour les plaies chroniques non cicatrisantes (*Chronic Non-Healing Wounds*) (Annexe I-2 du document *Annexes complémentaires*).

6.4.2 Évaluations des technologies de la santé

Les rapports publiés par les organismes d'évaluation des technologies en santé portant sur l'utilisation du PRPa soulignent qu'il est difficile de se prononcer sur son efficacité clinique dans les indications examinées et que la littérature scientifique actuelle ne peut justifier d'y recourir (Annexe I-3 du document *Annexes complémentaires*).

Récemment, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) s'est penchée à deux reprises sur l'utilisation du PRPa, soit dans le cadre d'interventions visant à soigner l'arthrose du genou, l'épicondylite du coude et la fasciite plantaire et, de façon plus générale, pour le traitement de quelques indications musculosquelettiques. L'Unité conclut essentiellement que la qualité de la preuve est faible, qu'il n'est pas possible de tirer de conclusions définitives quant à l'efficacité du PRPa dans les indications cliniques analysées²⁵ et finalement que les données ne permettent pas de recommander son emploi en pratique clinique²⁶.

²⁴ Le WorkSafeBC est un organisme de la Colombie-Britannique voué à la promotion de milieux de travail sains et sécuritaires et au soutien des travailleurs blessés grâce à des services d'indemnisation et de réadaptation. En vertu des lois provinciales, cet organisme est responsable d'établir et d'appliquer le règlement sur la santé et la sécurité au travail et de fournir une assurance sans égard à la faute pour protéger les travailleurs et employeurs de la province. L'Oregon Health Authority ainsi que le Washington State Health Care Authority sont 2 organismes locaux exerçant des responsabilités en lien avec les régimes de santé de leurs États respectifs.

²⁵ Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS). Centre hospitalier de l'Université de Montréal. L'emploi du plasma riche en plaquettes pour le traitement de quelques indications musculo-squelettiques. Analyse sommaire de la littérature pertinente. Préparée par Simon Deblois et Luigi Lepanto. Juillet 2019. [Site Web]. Disponible à https://www.chumontreal.qc.ca/sites/default/files/inline-files/190725_Emploi_Plasma_riche_en_plaquettes_vf.pdf (consulté le 23 août 2022).

²⁶ Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS). Centre hospitalier de l'Université de Montréal. L'emploi du plasma riche en plaquettes pour le traitement de quelques indications musculo-squelettiques. Analyse sommaire de la littérature pertinente. Préparée par Simon Deblois et Luigi Lepanto. Juillet 2019. [Site Web]. Disponible à https://www.chumontreal.qc.ca/sites/default/files/inline-files/190725_Emploi_Plasma_riche_en_plaquettes_vf.pdf (consulté le 23 août 2022).

De son côté, l'ACMTS s'est également penchée sur le recours au PRPa pour diverses conditions orthopédiques²⁷ et conclut que, malgré l'augmentation de l'utilisation du PRPa, la littérature révèle peu de preuves cliniques fiables et une grande variabilité du bénéfice clinique. L'utilisation du PRPa ne semble pas comporter de risque notable d'effets néfastes, mais les données probantes sur son efficacité ne sont pas suffisamment concluantes pour appuyer son utilisation dans le traitement de l'arthrose du genou ou de la tendinopathie.

6.5 Guides de pratique clinique et avis de sociétés savantes

La recherche documentaire a permis de repérer cinq guides de pratique clinique (GPC) et sept avis émis par des sociétés savantes.

Globalement, les prises de position recensées montrent une importante variabilité ([figure 10](#)) et le détail de chacun des énoncés est disponible à l'annexe I-4 du document *Annexes complémentaires*.

Les deux organismes ci-dessous ont émis des recommandations à l'encontre de l'utilisation du PRPa, invoquant la faiblesse de la qualité des données ainsi que l'hétérogénéité et le manque de standardisation des préparations disponibles.

- American College of Rheumatology/Arthritis Foundation (ACR) [Kolasinski *et al.*, 2020];
- Osteoarthritis Research Society International (OARSI) [Bannuru *et al.*, 2019].

Les sept organismes ci-dessous ont conclu à l'impossibilité de prendre position et d'émettre une recommandation favorable ou défavorable. Dans l'ensemble, ces groupes soulignent l'absence de consensus sur la valeur du traitement de même que la faiblesse des données actuelles et le besoin de meilleures études.

- Department of Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD) [VA/DoD, 2020];
- Société française de rhumatologie (SFR) [Sellam *et al.*, 2020];
- Arthroscopy Association of Canada (AAC) [Kopka *et al.*, 2020; Kopka *et al.*, 2019];
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) [RACGP, 2018];
- Alliance de l'arthrite du Canada, Collège des médecins de famille du Canada (CMFC) et Centre for Effective Practice (CEP) [CEP 2017; CMFC 2017];
- Panamerican League of Associations for Rheumatology (PANLAR) [Rillo *et al.*, 2016];

²⁷ ACMTS. Platelet-rich plasma injections for wound healing and tissue rejuvenation: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines. Ottawa: CADTH; 2017 Jun. [Site Web]. Disponible à <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0885%20PRP%20Injections%20Final.pdf> (consulté le 23 août 2022).

- Turkish league against rheumatism [Tuncer *et al.*, 2012].

Les trois organismes suivants ouvrent la porte à l'utilisation du PRPa en mentionnant essentiellement que le traitement peut être utile pour le soulagement de la douleur et l'amélioration de la fonctionnalité chez des patients atteints d'arthrose du genou.

- American Academy of Orthopaedic Surgeons [AAOS, 2021];
- Consensus international d'experts francophones [Eymard *et al.*, 2021];
- German Society of Orthopaedics and Traumatology [Tischer *et al.*, 2020].

Finalement, malgré la pertinence qu'ils présentent pour la prise en charge de l'arthrose du genou, les documents suivants ne font aucune mention au sujet du PRPa :

- European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) [Zhang *et al.*, 2021];
- Consensus d'experts de Malaisie [Yeap *et al.*, 2021];
- European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) [Bruyere *et al.*, 2016; Bruyere *et al.*, 2014].

6.5.1 Perspectives des experts consultés

Les experts sont préoccupés par le peu de réglementation encadrant le traitement de PRPa. Ils dénoncent une certaine dérive concernant les frais reliés au PRPa qui peuvent être variés selon les cliniques et laisser place à une importante possibilité de majorer la facture pour les patients.

Certains patients réclament les injections de PRPa en se basant sur sa réputation favorable et ils sont de plus confortés par son concept autologue. Les effets indésirables associés à d'autres traitements, comme les anti-inflammatoires ou les corticostéroïdes, rendraient le PRPa plus sécuritaire et attirant à leurs yeux. Leur enthousiasme est toutefois freiné lorsqu'ils découvrent les coûts associés à ce traitement.

Certains experts rapportent un manque de transparence au sujet des vertus de l'utilisation du PRPa véhiculées par les publicités des cliniques privées, et du prix affiché qui dépasserait largement le coût d'obtention estimé du produit.

6.6 Constats, incertitudes et considérations éthiques issus de la dimension socioculturelle

CONSTATS	▪ Le PRPa est sur le marché depuis nombre d'années, pour diverses indications et à des tarifs variables selon les cliniques privées. Son intérêt est susceptible de s'accroître. ▪ Il n'y a actuellement aucun encadrement de son utilisation et de sa préparation. Un tel encadrement devrait relever des provinces. ▪ La population est vieillissante et les besoins associés à l'arthrose du genou sont en croissance. Cela soulève certaines préoccupations en matière d'utilisation des services de santé.
INCERTITUDES	▪ La variabilité des protocoles utilisés pour produire les préparations de PRPa entraîne des incertitudes quant aux traitements proposés à la population. ▪ Le positionnement des agences d'évaluation ou des guides de pratique sur la pertinence d'utiliser le PRPa pour l'arthrose du genou est incertain en raison de la faible qualité des données.
CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	▪ Le type d'informations diffusées concernant le PRPa et la façon de les présenter peuvent rendre difficile l'évaluation des bénéfices et des inconvénients associés à son utilisation. Cela est susceptible de mener à un engouement et à des attentes non réalistes pour la population. ▪ L'encadrement et la culture de distribution actuels peuvent favoriser l'augmentation des coûts supportés par les patients et accentuer les inégalités d'accès à un traitement de qualité. ▪ Le vieillissement de la population et la prévalence des maladies chroniques, comme l'arthrose, font partie des préoccupations prioritaires en santé publique.

7 CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES DE L'INTERVENTION

Dans le but d'offrir une analyse le plus près possible de la réalité québécoise, seuls les corticostéroïdes ont été considérés comme comparateurs. En effet, selon l'algorithme de prise en charge de l'arthrose du genou présenté à la [figure 2](#) de cet avis, ce sont les seuls traitements actifs actuellement remboursés au Québec.

7.1 Analyse d'efficience

7.1.1 Revue de la littérature

La recherche documentaire n'a pas permis de repérer de publications pertinentes ayant évalué l'efficience du PRPa comparativement aux corticostéroïdes. Les détails de la stratégie sont présentés à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

7.1.2 Modèle économique utilisé

Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité comparables entre le PRPa et les corticostéroïdes ([section 4](#)), l'INESSS a 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, correspondant à la durée la plus longue des études, a été utilisé 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 6](#). Ceux-ci correspondent au prix des corticostéroïdes inscrits aux listes des médicaments pour l'injection intra-articulaire, ainsi qu'aux frais liés à l'administration du PRPa et des corticostéroïdes (honoraires professionnels et frais d'établissement).

Tableau 6 Intrants économiques de l'analyse de minimisation des coûts réalisée par l'INESSS

Item		Prix unitaire	Source
Coûts d'acquisition	Corticostéroïdes (acétonide de triamcinolone ou acétate de méthylprednisolone)	4,76 \$/ml ¹	RAMQ, Liste des médicaments
	Trousse PRPa	395 \$	Experts consultés
Coûts d'administration	Visite médicale principale ²	116,09 \$	RAMQ, Manuel de facturation des médecins
	Acte d'injection intra-articulaire	24,12 \$ ³ ; 66,25\$ ⁴	RAMQ, Manuel de facturation des médecins
	Frais d'établissement - corticostéroïdes et PRPa ⁵	45,94 \$ ± 21,33 \$	MSSS, Rapport financier des établissements, 2021-2022

¹ Prix unitaire pondéré (4,77 \$/ml pour la triamcinolone et 4,75\$/ml pour la méthylprednisolone).

² RAMQ, Manuel de facturation, codes 00064, 09212, 15802.

³ RAMQ, Manuel de facturation, codes 00431, 00201.

⁴ RAMQ, Manuel de facturation, code 20598 (injection sous échographie).

⁵ 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 : <https://q26.pub.msss.rtss.qc.ca/Formulaires/MGF/ConsMGF.aspx?enc=cH4Vy24l4WM=> et <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003077/> (consulté le 24 mai 2022).

7.1.3 Résultats de l'analyse d'efficience

L'analyse de minimisation des coûts montre que, sur un horizon temporel de 6 mois, le PRPa n'est pas efficient comparativement aux corticostéroïdes puisque, pour des bénéfices cliniques comparables, le PRPa est plus cher d'environ 390 \$ par personne. Ces résultats sont présentés au [tableau 7](#).

Tableau 7 Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le coût du traitement sur six mois du PRPa à celui des corticostéroïdes intra-articulaires

Option	Posologie	Coûts d'acquisition	Coûts d'administration	Coûts totaux	Δ coûts par rapport aux corticostéroïdes
Corticostéroïdes	40 mg pour 6 mois	4,76 \$	186,15 \$	191 \$	s.o.
PRPa	Une injection sur 6 mois	395 \$	186,15 \$	581 \$	390 \$

Abréviations : CS: corticostéroïdes; PRPa : plasma riche en plaquettes; s.o. : sans objet.

En considérant que l'injection du PRPa se ferait exclusivement sous guidage échographique, comme le recommandent certains experts consultés, le traitement par le PRPa serait plus cher d'environ 432 \$.

Selon les analyses de sensibilité probabilistes, la probabilité que le PRPa soit efficient (coût inférieur ou égal à celui des corticostéroïdes) est de 0 %.

Par ailleurs, selon l'analyse de l'INESSS, pour obtenir un coût de traitement similaire à celui des corticostéroïdes en injection intra-articulaire, le prix de la trousse de PRPa devrait être réduit de 99 %. Aucune réduction ne permettrait d'égaliser le coût de traitement par les corticostéroïdes si l'injection de PRPa se faisait sous guidage échographique.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

7.2.1 Description de l'analyse

Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée et celle-ci prend en considération les coûts liés à l'introduction du PRPa dans la prise en charge de l'arthrose du genou. Elle a été réalisée à partir des données clinico-administratives (Annexe J du document *Annexes complémentaires*) 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

Hypothèses d'analyse

Le [tableau 8](#) 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 3.3](#), l'INESSS juge que la population cible est celle atteinte d'arthrose du genou pour laquelle un traitement par injection intra-articulaire, telle que les corticostéroïdes, est plutôt indiqué. Les statistiques concernant la population québécoise atteinte d'arthrose du genou et le nombre de patients recevant les corticostéroïdes ont été obtenues pour la période s'échelonnant de 2015 à 2020. Ces données ont été utilisées pour faire les projections d'usage pour les 3 prochaines années (Annexe J du document *Annexes complémentaires*).

Proportions d'usage : Étant donné que les experts consultés considèrent que le PRPa devrait être donné en cas d'échec ou de contre-indications aux corticostéroïdes, l'INESSS a estimé que 5 %, 10 % et 15 % de patients admissibles pourraient recevoir le PRPa pour les 3 prochaines années.

Coût des services professionnels des médecins et coût d'administration des produits : Dans ses analyses, l'INESSS a tenu compte des honoraires des médecins ainsi que des coûts des fournitures et de tout autre matériel liés à l'administration des produits pour les établissements de santé, selon le centre d'activité 6300 : consultations externes²⁸.

²⁸ 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 : <https://g26.pub.msss.rtss.qc.ca/Formulaires/MGF/ConsMGF.aspx?enc=cH4Vy24l4WM=>.

Coût des traitements : Il a été considéré que la fréquence d'administration est de 2 injections par année pour les corticostéroïdes et pour le PRPa.

Tableau 8 Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	Référence
Population admissible au traitement		
Nombre projeté de patients admissibles au PRPa	Année 1 : 13 514 Année 2 : 14 788 Année 3 : 16 181	Base de données clinico-administratives du Québec
Marché et traitements comparateurs		
Proportions d'usage attendues du PRPa	Année 1 : 5 % Année 2 : 10 % Année 3 : 15 %	INESSS
Coûts		
Coûts annuels d'acquisition des traitements	PRPa : 790 \$ (sans guidage échographique) Corticostéroïdes IA : 9 \$	MSSS/RAMQ
Coûts annuels pour les établissements de santé	PRPa : 92 \$ CS IA : 92 \$	
Honoraires professionnels annuels liés à l'administration des produits	PRPa et corticostéroïdes IA : 280 \$	

Abréviations : IA : intra-articulaire; PRPa : plasma autologue riche en plaquettes.

7.2.3 Résultats du scénario de base

Le [tableau 9](#) présente les résultats du scénario de base de l'analyse effectuée par l'INESSS. En considérant les hypothèses formulées au [tableau 8](#) ainsi que la différence entre le nouveau scénario et le scénario statu quo, la couverture publique du PRPa engendrerait des coûts supplémentaires de 467 000 \$, 1 M\$ et 1,7 \$ pour chacune des 3 premières années, pour un total de 3,2 M\$ pour le traitement de 4 100 personnes atteintes d'arthrose du genou qui recevraient le PRPa.

Tableau 9 Résultats du scénario de base (INESSS)

	AN 1	AN 2	AN 3	Total
Population admissible	11 976	13 105	14 340	39 420
Patients à traiter avec le PRPa	599	1 310	2 151	4 060
Nouveau scénario (scénario avec ajout de PRPa)				
Coût d'acquisition	108 310 \$	112 280 \$	116 035 \$	336 626 \$
Coûts d'administration	3 358 296 \$	3 674 778 \$	4 021 084 \$	11 054 158 \$
Coûts pour les établissements de santé	1 573 400 \$	2 239 305 \$	3 016 745 \$	6 829 451 \$
Total	5 040 007 \$	6 026 363 \$	7 153 865 \$	18 220 234 \$
Statu quo (scénario sans PRPa)				
Coût d'acquisition	114 011 \$	124 755 \$	136 512 \$	375 278 \$
Coûts d'administration	3 358 296 \$	3 674 778 \$	4 021 084 \$	11 054 158 \$
Coûts pour les établissements de santé	1 100 350 \$	1 204 046 \$	1 317 514 \$	3 621 910 \$
Total	4 572 657 \$	5 003 579 \$	5 475 110 \$	15 051 346 \$
Impact net				
Coût d'acquisition	- 5 701 \$	-12 476 \$	- 20 477 \$	- 38 653 \$
Coûts d'administration	- \$	- \$	- \$	- \$
Coûts pour les établissements de santé	473 050 \$	1 035 259 \$	1 699 231 \$	3 207 541 \$
Total	467 349 \$	1 022 784 \$	1 678 755 \$	3 168 888 \$

7.2.4 Analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilité présentées dans le [tableau 10](#) démontrent qu'en tenant compte de l'incertitude entourant certaines hypothèses clés, les coûts supplémentaires engendrés pourraient varier de 1,9 M\$ à 6,3 M\$. Il apparaît que le paramètre concernant la taille de la population admissible à recevoir le PRPa pourrait avoir 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'arthrose du genou 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 600 000 \$. L'ampleur des frais assumés par le patient pour l'obtention du PRPa, par exemple pour l'achat de la trousse commerciale, pourrait représenter un frein pour certaines personnes et limiter le nombre d'interventions réalisées au Québec. L'élasticité est un concept économique qui illustre la corrélation entre un changement de prix et son impact sur la demande. Bien que l'élasticité du PRPa soit inconnue, il est probable qu'une diminution de son coût augmenterait sa volumétrie advenant une couverture publique (↓Prix, ↑Demande).

Tableau 10 Résultats des analyses de sensibilité

Paramètre	Valeur de base	Valeur minimale	Valeur maximale	Impact net	
				Minimum	Maximum
Croissance annuelle de la population atteinte d'arthrose du genou	9 %	7 %	11 %	2 872 981 \$	3 374 025 \$
Proportion de la population admissible	5 %	4 %	6 %	2 347 324 \$	3 520 987 \$
Proportion d'usage du PRPa	5 %/10 %/15 %	3 %/6 %/9 %	10 %/20 %/30 %	1 901 333 \$	6 337 776 \$

7.3 Constats, incertitudes et considérations éthiques issus de la dimension économique

CONSTATS	- Le traitement par le PRPa est plus cher que celui de son comparateur, les corticostéroïdes : - selon les analyses de sensibilité probabilistes, la probabilité que le PRPa soit efficient (coût inférieur ou égal à celui des corticostéroïdes) est de 0 %; - pour obtenir un coût de traitement similaire à celui des corticostéroïdes en injection intra-articulaire, le prix de la trousse de PRPa devrait être réduit de 99 %. - La couverture publique du PRPa engendrerait des coûts supplémentaires de 3,2 M\$ pour les trois prochaines années pour le traitement de 4 100 personnes atteintes d'arthrose du genou qui recevraient le PRPa.
INCERTITUDES	- L'injection du PRPa sous guidage échographique augmenterait davantage les coûts. Il y a une incertitude quant à l'efficacité et à la proportion d'injections qui seraient faites sous ce guidage. - Certains intrants de l'analyse d'impact budgétaire, tels que les variations de la taille de la population atteinte d'arthrose du genou, de celle de la population admissible au PRPa ainsi que de ses parts de marché, sont empreints d'incertitudes. À cet égard, l'impact anticipé varie entre 1,9 M\$ et 6,4 M\$ pour les 3 prochaines années. - L'ampleur du déboursé par patient pour le traitement par le PRPa pourrait influencer la demande pour ce type d'intervention.
CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	- Si la trousse n'est pas entièrement couverte publiquement, certains patients avec une assurance pourraient devoir payer une franchise. - Si le coût du guidage échographique prend la forme de frais supplémentaires, il serait supporté par les patients, ce qui peut accentuer les iniquités d'accès pour les populations défavorisées.

RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION

Les membres du comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), de façon unanime, n'ont pas reconnu, dans leur appréciation globale de la valeur, que la couverture publique du plasma autologue riche en plaquettes (PRPa) pour les patients atteints d'arthrose du genou constituait une option juste et raisonnable.

Argumentaire des membres

- Les membres reconnaissent que l'arthrose du genou peut générer un besoin de santé important. La population québécoise qui en est atteinte peut éprouver une souffrance chronique et ne pas parvenir à bien être soulagée. Les membres soulignent toutefois l'existence de traitements comme la physiothérapie, le renforcement musculaire et la perte de poids qui pourraient s'avérer efficaces et s'inscrire dans une approche multimodale et déplorent qu'ils ne soient pas accessibles à tous.
- Les membres estiment que l'hétérogénéité des résultats des études cliniques entraîne une incertitude quant à l'évaluation des bénéfices cliniques de la valeur du PRPa par rapport à celle des comparateurs. Les membres reconnaissent que l'efficacité du PRPa serait semblable à celle des corticostéroïdes, mais ils sont préoccupés par le fait d'observer le même constat pour la solution saline. Selon eux, les résultats d'efficacité et d'impact sur la qualité de vie ne sont pas assez robustes pour justifier une utilisation élargie.
- De l'avis des membres, le profil d'innocuité du PRPa serait satisfaisant et ne suscite pas de préoccupation particulière.

Autres considérations évoquées

- L'absence de standardisation dans les méthodes de préparation et d'administration du PRPa et l'importante variabilité qui en découle sont perçues différemment par les membres. Alors que certains sont d'avis que cela constitue une source additionnelle d'incertitude, d'autres estiment qu'une telle variabilité est plutôt inhérente aux produits sanguins autologues.
- Le traitement étant actuellement offert par des cliniques privées proposant des services non assurés, certains membres craignent que l'attrait lucratif de cette pratique puisse prévaloir sur les besoins réels des patients. Ils soulignent l'importance de bien informer les patients sur l'incertitude des données probantes et le manque d'encadrement de cette pratique afin qu'ils puissent prendre une décision éclairée.
- Certains membres rappellent l'enjeu d'équité d'accès au PRPa, puisque seuls les patients ayant les capacités financières suffisantes peuvent se le procurer. D'autres soulèvent toutefois qu'il est d'autant plus préoccupant que des patients en impasse thérapeutique déboursent un montant potentiellement considérable pour un traitement dont l'efficacité n'est pas supérieure à celle des autres options.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS est d'avis que le remboursement du PRPa pour les patients atteints d'arthrose du genou ne constitue pas une option juste et raisonnable.

Le besoin de procéder à des travaux visant l'optimisation de la trajectoire de soins des patients atteints d'arthrose du genou est souhaitable pour la population du Québec. Ces travaux pourraient permettre d'établir des standards de pratique ou d'élaborer un guide d'usage optimal pour mieux baliser l'utilisation des traitements conservateurs et des produits d'injection intra-articulaire pour le traitement de l'arthrose du genou en contexte québécois.

RÉFÉRENCES

- Akan O, Sarikaya NO, Kocyigit H. Efficacy of platelet-rich plasma administration in patients with severe knee osteoarthritis: Can platelet-rich plasma administration delay arthroplasty in this patient population? *Int J Clin Exp Med* 2018;11(9):9473-83.
- Alliance de l'arthrite du Canada Centre for Effective Practice et le Collège des médecins de famille du Canada. Outil sur l'arthrose: Canada.
2017: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.
- American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of Osteoarthritis of the Knee (NonArthroplasty) Evidence-Based Clinical Practice Guideline.
<https://www.aaos.org/oak3cpq> Published 08/31/2021 2021.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27(11):1578-89.
- Bansal H, Leon J, Pont JL, Wilson DA, Bansal A, Agarwal D, Preoteasa I. Platelet-rich plasma (PRP) in osteoarthritis (OA) knee: Correct dose critical for long term clinical efficacy. *Sci Rep* 2021;11(1):3971.
- Beitzel K, Allen D, Apostolakos J, Russell RP, McCarthy MB, Gallo GJ, et al. US definitions, current use, and FDA stance on use of platelet-rich plasma in sports medicine. *J Knee Surg* 2015;28(1):29-34.
- Bennell KL, Paterson KL, Metcalf BR, Duong V, Eyles J, Kasza J, et al. Effect of Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(20):2021-30.
- Berkoff DJ, Miller LE, Block JE. Clinical utility of ultrasound guidance for intra-articular knee injections: a review. *Clin Interv Aging* 2012;7:89-95.
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(3):253-63.
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Maheu E, Rannou F, Branco J, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(4 Suppl):S3-11.

- Buckley MF, James JW, Brown DE, Whyte GS, Dean MG, Chesterman CN, Donald JA. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count. *Thromb Haemost* 2000;83(3):480-4.
- Cerza F, Carnì S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med* 2012;40(12):2822-7.
- Chen Z, Deng Z, Ma Y, Liao J, Li Q, Li M, et al. Preparation, Procedures and Evaluation of Platelet-Rich Plasma Injection in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Vis Exp* 2019;(143)
- Chu J, Duan W, Yu Z, Tao T, Xu J, Ma Q, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma decrease pain and improve functional outcomes than sham saline in patients with knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2022;
- Chu PJ. Platelet-Rich Plasma Injections vs Placebo for Patients With Ankle Osteoarthritis. *JAMA* 2022;327(8):779.
- Cohen SA, Zhuang T, Xiao M, Michaud JB, Amanatullah DF, Kamal RN. Google Trends Analysis Shows Increasing Public Interest in Platelet-Rich Plasma Injections for Hip and Knee Osteoarthritis. *J Arthroplasty* 2021;36(10):3616-22.
- Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA. Hyaluronic Acid Versus Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial Comparing Clinical Outcomes and Effects on Intra-articular Biology for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2017;45(2):339-46.
- Cook CS et Smith PA. Clinical Update: Why PRP Should Be Your First Choice for Injection Therapy in Treating Osteoarthritis of the Knee. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine* 2018;11(4):583-92.
- Dório M, Pereira RMR, Luz AGB, Devesa LA, de Oliveira RM, Fuller R. Efficacy of platelet-rich plasma and plasma for symptomatic treatment of knee osteoarthritis: a double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disord* 2021;22(1):822.
- Eroglu A, Aylin S, DURMUŞ B. Platelet-rich plasma vs prolotherapy in the management of knee osteoarthritis: randomized placebo-controlled trial. *Spor Hekimliği Dergisi* 2016;51(2):034-43.
- Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci* 2020;21(20)
- Eymard F, Ornetti P, Mailliet J, Noel É, Adam P, Legré-Boyer V, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: a consensus statement from French-speaking experts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2021;29(10):3195-210.

- Forogh B, Mianehsaz E, Shoaee S, Ahadi T, Raissi GR, Sajadi S. Effect of single injection of platelet-rich plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. *J Sports Med Phys Fitness* 2016;56(7-8):901-8.
- Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Marano G, Pupella S, Veropalumbo E, et al. Efficacy of platelet-rich plasma as conservative treatment in orthopaedics: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus* 2018;16(6):502-13.
- Fusco G, Gambaro FM, Di Matteo B, Kon E. Injections in the osteoarthritic knee: a review of current treatment options. *EFORT Open Rev* 2021;6(6):501-9.
- Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, Carr AJ. Osteoarthritis. *Lancet* 2015;386(9991):376-87.
- INESSS. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Implantation conditionnelle des technologies innovantes. Rédigé par Geneviève Plamondon. Québec, Qc 2020;
- Joshi Jubert N, Rodríguez L, Reverté-Vinaixa MM, Navarro A. Platelet-Rich Plasma Injections for Advanced Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Clinical Trial. *Orthop J Sports Med* 2017;5(2):2325967116689386.
- Kawase T, Mubarak S, Mourão CF. The Platelet Concentrates Therapy: From the Biased Past to the Anticipated Future. *Bioengineering (Basel)* 2020;7(3)
- Kawase T et Tanaka T. An updated proposal for terminology and classification of platelet-rich fibrin. *Regen Ther* 2017;7:80-1.
- Kellgren JH et Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16(4):494-502.
- 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 and Research* 2020;72(2):149-62.
- Kon E, Di Matteo B, Delgado D, Cole BJ, Dorotei A, Dragoo JL, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20(12):1447-60.
- Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy* 2011;27(11):1490-501.
- 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 (updated August 2020). 2020: www.coa-aco.org.
- 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.

- Lana JF, Weglein A, Sampson SE, Vicente EF, Huber SC, Souza CV, et al. Randomized controlled trial comparing hyaluronic acid, platelet-rich plasma and the combination of both in the treatment of mild and moderate osteoarthritis of the knee. *J Stem Cells Regen Med* 2016;12(2):69-78.
- Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL. Current Clinical Recommendations for Use of Platelet-Rich Plasma. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018;11(4):624-34.
- 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.
- Lin KY, Yang CC, Hsu CJ, Yeh ML, Renn JH. Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is Superior to Hyaluronic Acid or Saline Solution in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Triple-Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthroscopy* 2019;35(1):106-17.
- Lisi C, Perotti C, Scudeller L, Sammarchi L, Dametti F, Musella V, Di Natali G. Treatment of knee osteoarthritis: platelet-derived growth factors vs. hyaluronic acid. A randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2018;32(3):330-9.
- MacDonald KV, Sanmartin C, Langlois K, Marshall DA. Symptom onset, diagnosis and management of osteoarthritis. *Health Rep* 2014;25(9):10-7.
- Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10(4):225-8.
- Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res* 2018;11:2189-96.
- Nabi BN, Sedighinejad A, Mardani-Kivi M, Haghighi M, Roushan ZA, Tehran SG, Biazar G. Comparing the effectiveness of intra-articular platelet-rich plasma and corticosteroid injection under ultrasound guidance on pain control of knee osteoarthritis. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2018;20(3) (no pagination)
- Najm A, Alunno A, Gwinnutt JM, Weill C, Berenbaum F. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme* 2021;88(4):105198.
- Nazaroff J, Oyadomari S, Brown N, Wang D. Reporting in clinical studies on platelet-rich plasma therapy among all medical specialties: A systematic review of Level I and II studies. *PLoS One* 2021;16(4):e0250007.
- Nunes-Tamashiro JC, Natour J, Ramuth FM, Toffolo SR, Mendes JG, Rosenfeld A, Furtado RNV. Intra-articular injection with platelet-rich plasma compared to triamcinolone hexacetonide or saline solution in knee osteoarthritis: A double blinded randomized controlled trial with one year follow-up. *Clin Rehabil* 2022:2692155221090407.
- Nyvang J, Hedström M, Gleissman SA. It's not just a knee, but a whole life: A qualitative descriptive study on patients' experiences of living with knee osteoarthritis and their expectations for knee arthroplasty. *Int J Qual Stud Health Well-being* 2016;11:30193.

- O'Connell B, Wragg NM, Wilson SL. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res* 2019;376(2):143-52.
- Ozcamdalli M, Misir A, Kizkapan TB, Uzun E, Duygulu F, Yazici C, Kafadar IH. Comparison of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid and N-Acetyl Cysteine in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Pilot Study. *Cartilage* 2017;8(4):384-90.
- Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med* 2013;41(2):356-64.
- Petersson IF, Boegård T, Saxne T, Silman AJ, Svensson B. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlbäck 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.
- Popescu MN, Iliescu MG, Beiu C, Popa LG, Mihai MM, Berteanu M, Ionescu AM. Autologous Platelet-Rich Plasma Efficacy in the Field of Regenerative Medicine: Product and Quality Control. *Biomed Res Int* 2021;2021:4672959.
- Rachul C, Rasko JEJ, Caulfield T. Implicit hype? Representations of platelet rich plasma in the news media. *PLoS One* 2017;12(8):e0182496.
- Rezuş E, Burlui A, Cardoneanu A, Macovei LA, Tamba BI, Rezuş C. From Pathogenesis to Therapy in Knee Osteoarthritis: Bench-to-Bedside. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(5)
- Riewruja K, Phakham S, Sompolpong P, Reantragoon R, Tanavalee A, Ngarmukos S, et al. Cytokine Profiling and Intra-Articular Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma in Knee Osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2022;23(2)
- Rillo O, Riera H, Acosta C, Liendo V, Bolanos J, Monterola L, et al. PANLAR Consensus Recommendations for the Management in Osteoarthritis of Hand, Hip, and Knee. *Journal of Clinical Rheumatology* 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. The Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the management of knee and hip Royal Australian College of General Practitionerosteoarthritis. 2nd edn. . East Melbourne, Victoria : 2018.
- 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.
- Sánchez M, Jorquera C, Sánchez P, Beitia M, García-Cano B, Guadilla J, Delgado D. Platelet-rich plasma injections delay the need for knee arthroplasty: a retrospective study and survival analysis. *Int Orthop* 2021;45(2):401-10.

- Say F, Gürler D, Yener K, Bülbül M, Malkoc M. Platelet-rich plasma injection is more effective than hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2013;80(4):278-83.
- 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.
- Shai SS, Shay RZ, Pretell-Mazzini J, Tal FR, Nir C, Barak H, Steven V. Platelet-Rich Plasma for Knee Osteoarthritis: Internet Marketing and Patient Education-An Appraisal of Content for Websites with the Greatest Search Engine Visibility. *Cartilage* 2020:1947603520906598.
- Sharun K, Pawde AM, Amarpal. Classification and coding systems for platelet-rich plasma (PRP): a peek into the history. *Expert Opin Biol Ther* 2021;21(2):121-3.
- Smith PA. Intra-articular Autologous Conditioned Plasma Injections Provide Safe and Efficacious Treatment for Knee Osteoarthritis: An FDA-Sanctioned, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Sports Med* 2016;44(4):884-91.
- Testa G, Giardina SMC, Culmone A, Vescio A, Turchetta M, Cannavò S, Pavone V. Intra-Articular Injections in Knee Osteoarthritis: A Review of Literature. *J Funct Morphol Kinesiol* 2021;6(1)
- Tischer T, Bode G, Buhs M, Marquass B, Nehrer S, Vogt S, et al. Platelet-rich plasma (PRP) as therapy for cartilage, tendon and muscle damage - German working group position statement. *J Exp Orthop* 2020;7(1):64.
- Tuncer T, Cay HF, Kacar C, Altan L, Atik OS, Aydin AT, et al. Evidence-based recommendations for the management of knee osteoarthritis: A consensus report of the Turkish league against rheumatism. *Turkish Journal of Rheumatology* 2012;27(1):1-17.
- VA/DoD. VA/DoD clinical practice guideline for the non-surgical management of hip & knee osteoarthritis 2020.
- Verona M, Marongiu G, Cardoni G, Piras N, Frigau L, Capone A. Arthroscopically assisted reduction and internal fixation (ARIF) versus open reduction and internal fixation (ORIF) for lateral tibial plateau fractures: a comparative retrospective study. *J* 2019;14(1):155.
- Vitaloni M, Botto-van Bemden A, Sciortino Contreras RM, Scotton D, Bibas M, Quintero M, et al. Global management of patients with knee osteoarthritis begins with quality of life assessment: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20(1):493.
- Wu YT, Hsu KC, Li TY, Chang CK, Chen LC. Effects of Platelet-Rich Plasma on Pain and Muscle Strength in Patients With Knee Osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2018;97(4):248-54.
- Yeap SS, Abu Amin SR, Baharuddin H, Koh KC, Lee JK, Lee VKM, et al. A Malaysian Delphi consensus on managing knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2021;22(1):514.

- Zhang Z, Huang C, Cao Y, Mu R, Zhang MC, Xing D, et al. 2021 revised algorithm for the management of knee osteoarthritis-the Chinese viewpoint. *Aging Clin Exp Res* 2021;33(8):2141-7.
- 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

