HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

13 février 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	**HEMICAP GENOU**, système de comblement de perte de substance du cartilage du genou
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)
Fabricant	**ARTHROSURFACE** (Etats-Unis)
Demandeur	**PLUS ORTHOPEDICS** (France)
Données disponibles :	- Résultats intermédiaires d'une étude observationnelle prospective non comparative réalisée sur 15 des 33 patients inclus ayant complété le suivi clinique prévu de 2 ans ; - Résultats intermédiaires d'une étude rétrospective menée sur 45 patients implantés.
Indications :	Lésions unicompartimentales du genou, larges et instables, avec exposition de l'os sous chondral sans lésion associée : - chez des patients de moins de 40 ans après échec des autres techniques de réparation du cartilage ; - chez des patients de plus de 40 ans avec des facteurs pronostics d'échec des techniques habituelles de réparation du cartilage ou après échec des autres techniques de réparation du cartilage pour retarder la mise en place d'une prothèse de genou.
Service Attendu (SA) :	**Insuffisant**, en raison du peu de preuve clinique disponible en faveur de l'utilisation du dispositif

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

- **Modèles et références**

Réf.	Désignation	Lot
7095-0020	Vis de fixation 9,5 mm	75KE1405
7152-0505	Composant de resurfaçage articulaire 15 mm 0.5 mm x 0,5 mm	63JD1508
7152-0510	Composant de resurfaçage articulaire 15 mm 0.5 mm x 1.0 mm	63LD1503
7152-1010	Composant de resurfaçage articulaire 15 mm 1.0 mm x 1.0 mm	63GD0102
7152-1015	Composant de resurfaçage articulaire 15 mm 1.0 mm x 1.5 mm	63LD1507
7152-1515	Composant de resurfaçage articulaire 15 mm 1.5 mm x 1.5 mm	63GD0103
7152-1520	Composant de resurfaçage articulaire 15 mm 1.5 mm x 2.0 mm	63FD2202
7152-2020	Composant de resurfaçage articulaire 15 mm 2.0 mm x 2.0 mm	63GD0104
7202-1010	Composant de resurfaçage articulaire 20 mm 1.0 mm x 1.0 mm	63GD0719
7202-1015	Composant de resurfaçage articulaire 20 mm 1.0 mm x 1.5 mm	63JD1518
7202-1520	Composant de resurfaçage articulaire 20 mm 1.5 mm x 2.0 mm	63JD1519
7202-2020	Composant de resurfaçage articulaire 20 mm 2.0 mm x 2.0 mm	63JD1520
7202-2030	Composant de resurfaçage articulaire 20 mm 2.0 mm x 3.0 mm	63JD1521
7202-2040	Composant de resurfaçage articulaire 20 mm 2.0 mm x 4.0 mm	63ED1105
7202-2550	Composant de resurfaçage articulaire 20 mm 2.0 mm x 5.0 mm	63GD2612
7202-3030	Composant de resurfaçage articulaire 20 mm 3.0 mm x 3.0 mm	63GD0721
7202-4040	Composant de resurfaçage articulaire 20 mm 4.0 mm x 4.0 mm	63GD0718

- **Conditionnement**

Chaque partie implantable (composant de resurfaçage et vis de fixation) est livrée sous emballage individuel stérile.

- **Applications**

La demande d'inscription concerne les lésions unicompartimentales du genou, larges et instables, avec exposition de l'os sous chondral sans lésion associée :

- chez des patients de moins de 40 ans après échec des autres techniques de réparation du cartilage ;
- chez des patients de plus de 40 ans avec des facteurs pronostics d'échec des techniques habituelles de réparation du cartilage ou après échec des autres techniques de réparation du cartilage pour retarder la mise en place d'une prothèse de genou.

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

- **Marquage CE**

Classe IIb, notification par le GMED (n°0459), France, le 14/03/2004

- **Description**

Le dispositif implantable HEMICAP GENOU est constitué de deux éléments :
- un composant de resurfaçage en alliage métallique de chrome-cobalt-molybdène ;
- une vis de fixation en alliage de titane.

La vis de fixation est d'abord implantée dans le condyle du patient. Sur cette vis est ensuite fixé le composant de resurfaçage.

- **Fonctions assurées**

Le dispositif HEMICAP GENOU a pour fonction de combler une perte de substance du cartilage au niveau du condyle fémoral.

- **Acte ou prestation associée**

Il n'existe pas d'acte correspondant à la pose du dispositif HEMICAP GENOU dans la Classification commune des Actes Médicaux (CCAM).

Service Attendu

1. Intérêt du produit

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Trois études menées sur le dispositif HEMICAP GENOU sont fournies dans le dossier, dont une sur modèle animal. Seules les études cliniques ont été retenues. Il s'agit d'études observationnelles, non comparatives. Ces études sont en cours. Par conséquent, seuls des résultats intermédiaires ont été communiqués.

- étude prospective non comparative multicentrique

L'objectif de cette étude est d'évaluer la balance efficacité/tolérance du dispositif HEMICAP GENOU utilisé pour le traitement de lésion cartilagineuse du genou de grade IV. L'échantillon comprend 33 patients. Le critère de jugement principal est un critère de succès composite intégrant l'amélioration fonctionnelle post-opératoire (amélioration de 20% du score WOMAC par rapport à l'état pré-opératoire) et l'absence de ré-intervention liée au dispositif. Le suivi des patients est de 2 ans et le recueil du critère de jugement est prévu à 3 mois, 6 mois, 12 mois et 24 mois.

La moitié des patients (15/33) ont complété le suivi prévu. Le taux de succès pour ces patients est de 100% (Intervalle de confiance à 95% : 78.5% - 100%).

Pour évaluer la tolérance, sont pris en compte la survenue d'événements indésirables, la prise de traitements médicamenteux associés et l'échec radiologique du dispositif (mobilisation de l'implant). Les événements indésirables en relation avec le genou sont au nombre de 20, dont 6 ont été classés comme événements indésirables graves. Six ré-interventions ont eu lieu. Aucune n'a été identifiée comme étant directement liée au dispositif. Cette évaluation a été faite par l'investigateur principal de l'étude et non par un observateur indépendant. Aucun signe de mobilisation des implants n'a été observé sur les radiographies examinées.

- étude rétrospective non comparative multicentrique

L'objectif de cette étude est d'évaluer la sécurité du système HEMICAP GENOU.

Cette étude prévoit l'inclusion de 100 patients recrutés sur 10 à 15 centres. Les patients inclus sont des patients implantés avec un dispositif HEMICAP GENOU pour le traitement d'une lésion

localisée du condyle fémoral avec une lésion articulaire de grade IV exposant l'os sous-chondral et disposant d'un recul clinique d'1 an minimum.

Le nombre de patients inclus au total et le mode de sélection des patients ne sont pas décrits.

Le critère de jugement principal est un critère binaire de succès composé de 2 sous-critères qui sont : l'absence de signe radiologique d'échec du dispositif à 12 mois et l'absence de ré-intervention liée au dispositif.

Parmi les 27 patients analysés sur le critère de jugement principal, tous ont été classés en succès.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements disponibles pour la prise en charge des lésions chondrales sont les suivants :

- Le traitement médical : traitements médicamenteux, mise en décharge, mouvement passif continu, renforcement musculaire ;
- Le lavage articulaire, technique chirurgicale consistant en un renouvellement du liquide synovial. Le lavage articulaire peut être associé ou non à l'élimination des zones cartilagineuses lésées (débridement) ;
- Les techniques chirurgicales de réparation cartilagineuse :
  - Stimulation sous-chondrale

Les méthodes conventionnelles sont l'abrasion de la sole osseuse, les perforations de Pridie et les microfractures de l'os sous-chondral. Ces méthodes permettent d'obtenir après un délai de 4 à 6 semaines un fibrocartilage.

  - Allogreffe ostéochondrale

Elle consiste à insérer du cartilage formé à partir d'un greffon de banque, sans être limité par la taille de perte de substance.

  - Autogreffe en mosaïque

Des greffes ostéochondrales cylindriques sont prélevées au niveau d'un site donneur (bord interne ou externe de la trochlée fémorale, pourtour de l'échancrure intercondyloidienne) puis transférées dans des puits receveurs, percés au niveau de la zone du cartilage à greffer.

  - Greffe de chondrocytes autologues

Des chondrocytes sont prélevés chez le patient, mis en culture pendant 2 à 3 semaines puis ré-implantés au niveau de la lésion cartilagineuse.

- L'arthroplastie du genou par prothèse

Le dispositif HEMICAP GENOU serait utilisé en cas d'échec des techniques chirurgicales réparatrices ou restauratrices du cartilage, pour retarder la mise en place d'une prothèse de genou.

Au total, compte tenu de l'insuffisance des données cliniques fournies, l'intérêt du dispositif HEMICAP GENOU ne peut être évalué.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

L'histoire naturelle de la perte de substance chondrale isolée reste inconnue. Son caractère arthrogène n'a pas été montré. Néanmoins, pour la majorité des auteurs, l'évolution vers l'arthrose semble probable, surtout lorsque les lésions se situent en régions portantes[1].

Le développement d'une gonarthrose peut conduire à la pose d'une prothèse de genou du fait des douleurs et de l'incapacité fonctionnelle subies par le patient.

[1] Haute Autorité de santé. Evaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou. Saint Denis. 2005

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La prévalence et l'incidence des pertes de substance chondrale ne sont pas connues du fait de la grande variété de pathologies pouvant en être à l'origine. D'après les experts consultés en 2005 par la HAS lors de l'évaluation de la greffe chondrocytaire du genou [1], 5% des 250 000 arthroscopies réalisées annuellement en France objectivent des pertes de substance chondrale, isolées, profondes en zone condylienne portante.

2.3 Impact

Le dispositif HEMICAP GENOU répond à un besoin couvert par les autres techniques de réparation ou de restauration du cartilage du genou.

Compte tenu de l'insuffisance des données cliniques, l'intérêt de santé publique attendu du dispositif HEMICAP GENOU ne peut être établi.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu du dispositif HEMICAP GENOU est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans les indications retenues.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

<table>
<tr><td>Référence</td><td>Résultats intermédiaires de l’étude efficacité/tolérance mise en place dans le cadre d’une demande de mise sur le marché aux Etats-Unis
Résultats non publiés</td></tr>
<tr><td>Type de l’étude</td><td>Etude prospective, non comparative, multicentrique</td></tr>
<tr><td>Date et durée de l’étude</td><td>Résultats présentés sur la période d’inclusion de mai 2004 à mai 2006
Etude en cours
Fin de l’étude prévue fin 2008</td></tr>
<tr><td>Objectif de l’étude</td><td>Evaluer la balance bénéfice/risque du dispositif Hemicap utilisé dans le traitement de lésions articulaires du genou</td></tr>
<tr><td colspan="2">METHODE</td></tr>
<tr><td>Critères d’inclusion</td><td>Patients avec une lésion articulaire large et instable du condyle fémoral (lésion articulaire de grade IV), associée à des symptômes douloureux et à une perte fonctionnelle importante du genou</td></tr>
<tr><td>Cadre et lieu de l’étude</td><td>10 centres aux Etats-Unis</td></tr>
<tr><td>Produits étudiés</td><td>Dispositif Hemicap Genou</td></tr>
<tr><td>Taille de l’échantillon</td><td>Prévisions d’inclusions : entre 10 et 50 patients prévus</td></tr>
<tr><td>Critère de jugement principal</td><td>Critère binaire de succès. Il s’agit d’un critère composite intégrant 2 sous-critères :
- une amélioration de plus de 20% du score WOMAC[2] total, en comparaison avec le score à l’entrée dans l’étude,
- l’absence de reprise chirurgicale liée à un effet secondaire du dispositif.
Le suivi prévu est de 2 ans. Les critères radiologiques sont recueillis par un évaluateur indépendant.</td></tr>
<tr><td>Critères de jugement secondaires</td><td><u>Critères secondaires d’efficacité</u> :
- score WOMAC
- échelles spécifiques du score WOMAC pour la douleur, la fonction et la raideur
- score de qualité de vie SF-36
<u>Critères secondaires de tolérance</u> :
- événements indésirables,
- traitements médicamenteux associés
- critère radiologique : mobilité et désassemblage de l’implant</td></tr>
<tr><td>Méthode d’analyse des résultats</td><td>Les patients ont été divisés en 2 groupes selon qu’ils présentent ou non des antécédents de traitement chirurgical de la lésion à traiter
Il n’est pas mentionné si une analyse en sous-groupe est prévue.</td></tr>
<tr><td colspan="2">RESULTATS</td></tr>
<tr><td>Nombre de sujets inclus et analysés</td><td>33 patients inclus
<table>
<tr><td>Durée du suivi</td><td>10 jours</td><td>6 semaines</td><td>3 mois</td><td>6 mois</td><td>1 an</td><td>2 ans</td></tr>
<tr><td>Nombre de patients</td><td>32</td><td>33</td><td>32</td><td>31</td><td>26</td><td>15</td></tr>
</table>
Aucun perdu de vue.</td></tr>
<tr><td>Durée du suivi</td><td>Suivi moyen de 16 mois [étendue : - semaines – 2 ans]
15/33 patients ont complété leur suivi.</td></tr>
<tr><td>Caractéristiques des patients</td><td>Âge moyen : 47 ans [étendue : 31 – 67]
Sexe : 11 femmes et 22 hommes
Diagnostics : lésion du cartilage (n=7), perte ostéochondrale (n=15), arthrite (n=4), nécrose avasculaire (n=7)</td></tr>
</table>

[2] Le WOMAC est l'index validé dans l'évaluation d'une arthrose des membres inférieurs. Il existe 2 systèmes de cotation des réponses aux questions : soit l'échelle de Lickert avec 5 réponses possibles (nulle = 0 ; minime = 1 ; modérée = 2 ; sévère = 3 ; extrême = 4), soit une échelle visuelle analogique de 100 mm. Il est possible de calculer les scores dans chaque domaine (Douleur, Raideur et Fonction) ou pour l'ensemble du WOMAC.

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Durée du suivi	3 mois	6 mois	1 an	2 ans
Nombre de patients disposant du suivi	32 patients	33 patients	26 patients	15 patients
Taux de succès	96% [IC95% : 79.5% - 98.8%]	90% [IC95% : 74.5% - 98.4%]	92% [IC95% : 76.6% - 98.6%]	100% [IC95% : 78.5% - 100%]

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Critères secondaires cliniques :

Durée du suivi	3 mois	6 mois	1 an	2 ans
Nombre de patients disposant du suivi	32 patients	33 patients	26 patients	15 patients
Amélioration de 20% du score total WOMAC	72% [IC95% : 61% - 82.7%]	73% [IC95% : 60.4% - 84.7%]	75% [IC95% : 62.5% - 87.6%]	79% [IC95% : 95,1% - 100%]
Améliorations des scores WOMAC spécifiques (différence minimum attendue non précisée)				
Douleur	77%	75%	77%	77%
Raideur	59%	62%	67%	74%
Fonction	70%	71%	75%	78%
Améliorations des différentes dimensions du score SF36				
SF-36 Physique	202%	244%	198%	244%
SF36-Mental	100%	116%	110%	130%
SF36-Social	54%	78%	70%	123%

Critères secondaires de tolérance :

39 événements indésirables (EI) ont été rapportés, dont 20 en rapport avec le genou opéré
Descriptions des 20 EI liés au genou opéré :
- Caractère de gravité : 18 classés léger, 15 modérés et 6 sévères
- Imputabilité de la cause au dispositif : 4 « lien éventuel », 10 « lien improbable », 4 liés à l'intervention

7 événements indésirables graves (EIG) dont 6 ayant nécessité une ré-intervention
20 EI dont 8 EI graves chez 7 patients dont 5 ont été réopérés
Aucun EIG n'a été identifié comme étant directement lié au dispositif. Cette évaluation n'a pas téé faite par un observateur indépendant (investigateur principal de l'étude).

- Pas de signe radiologique de désassemblage ou de mobilisation de l'implant