

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

21 Juillet 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	PRESTIGE LP , prothèse discale cervicale à couple de frottement métal-métal
Modèles et références	Ceux proposés par le demandeur (cf page 2)
Fabricant	MEDTRONIC SOFAMOR DANEK (Etats-Unis)
Demandeur	MEDTRONIC France
Indications :	Remplacement d'un ou de deux disque(s) dégénéré(s) situé(s) entre le niveau C3-C4 et le niveau C6-C7 chez un patient ayant : - soit un conflit radiculaire du à une compression d'origine discale et/ou ostéophytique ; - soit une discopathie symptomatique adjacente à un niveau fusionné (chirurgicalement ou congénitalement).
Données disponibles :	- Une étude de cohorte sur la prothèse PRESTIGE LP incluant 280 patients dont 249 revus à 2 ans ; - Un essai contrôlé randomisé sur une version antérieure de la prothèse PRESTIGE LP réalisé <i>versus</i> arthrodèse avec ostéosynthèse et incluant 536 patients suivis à 2 ans ; - Deux séries de cas sur une version antérieure de la prothèse PRESTIGE LP incluant au total 37 patients revus à moyen terme ; - Quatre rapports d'évaluation technologique.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant , en raison de l'insuffisance des données cliniques spécifiques au produit à court terme, de l'absence de données établissant son rapport effets thérapeutiques/effets indésirables à long terme notamment sur son intérêt pour la préservation des étages vertébraux adjacents au niveau opéré, de la nécessité de définir la place précise du produit dans la stratégie thérapeutique, de l'existence de traitements pris en charge par l'assurance maladie dans la pathologie considérée et de l'absence de données évaluant l'impact du produit sur le système de soins.

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

La prothèse discale cervicale PRESTIGE LP est composée de deux plateaux prothétiques. Les références concernées par la demande sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

DENOMINATION	CODES	DIMENSIONS Hauteur/Profondeur (mm)
Implant (5 mm)	6971250	5 × 12
Implant (5 mm)	6971450	5 × 14
Implant (5 mm)	6971650	5 × 16
Implant (6 mm)	6971260	6 × 12
Implant (6 mm)	6971460	6 × 14
Implant (6 mm)	6971660	6 × 16
Implant (7 mm)	6971270	7 × 12
Implant (7 mm)	6971470	7 × 14
Implant (7 mm)	6971670	7 × 16
Implant (7 mm)	6971870	7 × 18
Implant (8 mm)	6971480	8 × 14
Implant (8 mm)	6971680	8 × 16
Implant (8 mm)	6971880	8 × 18

■ Conditionnement

Les prothèses sont livrées sous emballage individuel stérile.

■ Applications

Remplacement d'un ou de deux disque(s) dégénéré(s) situé(s) entre le niveau C3-C4 et le niveau C6-C7 chez un patient ayant :

- soit un conflit radiculaire du à une compression d'origine discale et/ou ostéophytique ;
- soit une discopathie symptomatique adjacente à un niveau fusionné (chirurgicalement ou congénitalement).

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe IIb, notification par le TÜV (n°0123), Allemagne, depuis 2004.

■ Description

La prothèse discale cervicale PRESTIGE LP est une prothèse à articulation métal-métal. Elle est constituée en alliage de titane. Elle se compose de deux plateaux fixés aux vertèbres par l'intermédiaire de rails, impactés dans les plateaux vertébraux. Chaque plateau possède deux rails de fixation. Les plateaux prothétiques sont revêtus de titane poreux pour faciliter la repousse osseuse à la surface os-implant. L'articulation s'apparente à un système de bille dans une gouttière. Les mouvements de la prothèse sont donc des mouvements de rotation et de translation antéro-postérieure.

La prothèse PRESTIGE LP existe en 13 tailles. La hauteur est comprise entre 5 mm et 8 mm ; la profondeur entre 12 mm et 18 mm.

■ Fonctions assurées

L'arthroplastie discale consiste à remplacer le disque intervertébral pathologique par une prothèse articulaire qui assure la mobilité de l'unité intervertébrale. C'est la restauration de la hauteur intervertébrale et la libération des éléments nerveux qui sont à l'origine du soulagement des symptômes douloureux, neurologiques et fonctionnels des patients.

L'intérêt annoncé de la restauration de la mobilité de l'unité vertébrale est de diminuer le risque de dégénérescence des segments adjacents décrit avec la fusion vertébrale. La conservation de la mobilité permettrait une meilleure répartition des contraintes le long de la colonne et protégerait ainsi les segments adjacents d'une hypersollicitation mécanique, théoriquement à l'origine d'une accélération du processus dégénératif discal. Dans la littérature, seules des données observationnelles décrivent ce phénomène dit de « syndrome des disques adjacents à une fusion ».

■ Acte ou prestation associée

L'acte : « Remplacement du disque intervertébral par prothèse » n'est pas inscrit à la CCAM tarifante. L'acte a été évalué en 2000 par l'ANAES, qui l'a estimé potentiellement intéressant, mais non encore validé, et donc relevant de la recherche clinique.

Service Attendu

1. Intérêt du produit

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

Le fabricant a transmis les résultats :

- d'un essai contrôlé randomisé sur la prothèse PRESTIGE ST, version précédente de la prothèse cervicale PRESTIGE LP (536 patients, suivi clinique de 2 ans) ;
- d'un suivi de cohorte sur la prothèse PRESTIGE LP (280 patients, suivi de 2 ans).

Les différences entre les deux derniers modèles, PRESTIGE ST et PRESTIGE LP sont :

- le mode de fixation : les plateaux de prothèse PRESTIGE LP sont munis de rails crantés, impactés dans les plateaux vertébraux alors que la prothèse PRESTIGE ST se fixe par l'intermédiaire de vis, vissées dans les corps vertébraux ;
- le matériau : la prothèse PRESTIGE LP est en alliage de titane et la prothèse PRESTIGE ST est en acier.

Une recherche documentaire complémentaire sur la base de données médicales *PubMed* n'a pas permis d'identifier d'autres études sur les prothèses PRESTIGE ST ou PRESTIGE LP.

Au total, les données spécifiques à la prothèse PRESTIGE LP proviennent d'une étude de cohorte avec un suivi de 2 ans. Aucune donnée clinique n'est disponible sur les résultats à long terme de la prothèse PRESTIGE (quel que soit le modèle), notamment en ce qui concerne la préservation des étages vertébraux adjacents au niveau opéré.

1.1.1 Données spécifiques au dispositif PRESTIGE LP

Le suivi de cohorte sur la prothèse PRESTIGE LP a été mis en place dans l'objectif de comparer les résultats de ce groupe de patients à celui du bras contrôle de l'essai contrôlé randomisé de la prothèse PRESTIGE ST. Les résultats ont été transmis dans un rapport interne.

Le suivi prévu est de 36 mois. Le calendrier de suivi comprend une visite des patients à 6 semaines, 3 mois, 6 mois, 12 mois, 24 mois et 36 mois. Le critère principal de jugement est celui retenu pour l'essai contrôlé randomisé, c'est-à-dire un critère composite binaire considérant l'intervention comme un succès si les quatre conditions suivantes sont remplies : score fonctionnel *Neck Disability Index* amélioré de 15/100 points par rapport à l'état préopératoire, état neurologique du patient maintenu ou amélioré, absence d'événements indésirables graves liés à l'implant ou à l'intervention chirurgicale et absence de reprise chirurgicale. Les critères de jugement secondaires sont les douleurs brachiales et cervicales, la marche, l'état de santé générale évalué à l'aide du questionnaire de qualité de vie SF-36, la satisfaction des patients ainsi que des paramètres radiologiques. Les données de sécurité comprennent l'analyse des événements indésirables (nature et fréquence), les reprises chirurgicales et l'état neurologique du patient.

Un test de non-infériorité doit être réalisé à 36 mois sur le critère de jugement principal. Une analyse intermédiaire est prévue à 24 mois en utilisant une approche statistique bayésienne.

La période de recrutement a eu lieu du 13/01/2005 au 08/11/2005. Vingt centres ont participé à l'étude. Le nombre de patients inclus est de 280. A 24 mois de suivi, 8 patients ont été exclus de l'étude (raisons non rapportées), 2 patients ont été perdus de vue, 249 patients ont été revus.

Les résultats de l'étude ont été pris en compte par la CEPP pour l'évaluation du produit. Néanmoins, ces résultats étant confidentiels, ils ne sont pas rapportés dans l'avis.

1.1.2 Données sur une version antérieure du dispositif PRESTIGE LP

1.1.2.1 Données à court terme (2 ans)

Un essai contrôlé randomisé sur la prothèse PRESTIGE ST, version antérieure de la prothèse PRESTIGE LP, a été réalisé aux Etats-Unis dans le cadre d'un programme de recherche clinique *Investigational Exemption Device (IDE)* préalable à l'autorisation de mise sur le marché du dispositif. Les résultats de cet essai sont rapportés 1) dans un document interne fourni par le fabricant sur les résultats de l'analyse finale de l'étude réalisée selon une méthode d'analyse statistique « classique » et 2) dans un rapport de la *Food and Drug Administration (FDA)*¹ sur les résultats d'une analyse intermédiaire réalisée selon une méthode d'analyse statistique bayésienne. Seuls les résultats de l'analyse finale seront décrits. Ils sont détaillés en Annexe.

¹ Food and Drug Administration. Center for Devices and Radiological Health. Summary of safety and effectiveness data : PRESTIGE Cervical Disc System. July 2007 (<http://www.fda.gov/cdrh/pdf6/p060018.html>)

Le but de cet essai est de montrer la non-infériorité de la prothèse discale PRESTIGE ST par rapport à l'arthrodèse antérieure réalisée par allogreffe d'os cortical (anneaux corticaux) stabilisée par une plaque cervicale antérieure ATLANTIS (Medtronic, Sofamor Danek) chez les patients atteints de pathologie dégénérative discale cervicale.

Le critère de jugement est un critère composite binaire succès/échec de l'intervention à 2 ans prenant en compte le résultat fonctionnel (évalué à l'aide d'un score fonctionnel validé spécifique aux douleurs cervicales, le *Neck Disability Index*), le résultat neurologique, l'absence de complications graves liées à l'implant ou à l'intervention chirurgicale et l'absence de reprise chirurgicale pour cause d'échec de l'intervention.

L'essai est construit en non-infériorité. La borne de non-infériorité choisie est de 10% : la prothèse est considérée comme non inférieure à l'arthrodèse si son taux de succès à 2 ans n'est pas inférieur de plus de 10 % à celui de l'arthrodèse avec ostéosynthèse. Si la non-infériorité est montrée, le protocole prévoit le passage à un test de supériorité. La borne de supériorité clinique n'est pas établie a priori.

Le nombre minimal de sujets à inclure dans l'échantillon est de 524. Le nombre de patients randomisés est de 625 et le nombre de sujets inclus dans l'analyse est de 536 (276 dans le groupe PRESTIGE ST et 260 dans le groupe contrôle avec arthrodèse). L'analyse est faite en per protocole et en intention de traiter. La méthode de gestion des données manquantes est la méthode dite *Last Observation Carried Forward (LOCF)* dans laquelle une donnée manquante est remplacée par la dernière observation du même type disponible pour le patient.

Les groupes sont comparables avant l'intervention au regard des facteurs de confusion connus identifiés (facteurs démographiques tels que l'âge, le sexe, le poids, le niveau d'étude par exemple et facteurs liés à la gravité de la pathologie tels que la consommation médicamenteuse, le score fonctionnel, les douleurs cervicales et brachiales, ...).

La différence entre les pourcentages de succès observés des deux interventions est de 10.2% [Intervalle de confiance à 95% : 2.1% - 18.5%] en analyse per protocole et de 8.1% [Intervalle de confiance à 95% : 0.4% - 15.8%] en analyse en intention de traiter, en faveur de l'arthroplastie discale. La non-infériorité de la prothèse discale PRESTIGE ST par rapport à l'arthrodèse avec ostéosynthèse est montrée, au risque unilatéral α de 2.5%, en analyse per protocole ($p < 0.001$) et en analyse en intention de traiter ($p < 0.001$).

Le test de l'hypothèse de supériorité montre que le pourcentage de succès de l'arthroplastie discale est statistiquement supérieur à celui de l'arthrodèse avec ostéosynthèse, au risque unilatéral α de 2.5%, en analyse en intention de traiter ($p = 0.025$). La borne de supériorité clinique n'ayant pas été définie a priori, la supériorité de la prothèse discale cervicale PRESTIGE ST par rapport à l'arthrodèse avec ostéosynthèse ne peut être établie.

En ce qui concerne les événements indésirables, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable est de 233/276 (84.4%) dans le groupe PRESTIGE ST et de 215/265 (81.1%) dans le groupe de traitement par arthrodèse. La différence entre ces deux pourcentages n'est pas statistiquement significative ($p = 0.362$). Le pourcentage d'événements indésirables graves liés aux implants est de 2.2% (6/276) dans le groupe PRESTIGE ST et de 3.8% (10/265) dans le groupe de traitement avec arthrodèse. La différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative ($p = 0.317$).

1.1.2.2 Données à moyen terme

Deux séries de cas sur la prothèse PRESTIGE I ont été communiquées. Comme la prothèse PRESTIGE ST, la prothèse PRESTIGE I se fixe par l'intermédiaire de vis dans les corps vertébraux.

La première série de cas comprenait 17 patients revus à 4 ans. Les indications étaient les radiculopathies ou les myélopathies cervicales causées soit par une hernie discale soit par des ostéophytes du mur postérieur du corps vertébral chez des patients ayant une atteinte des segments adjacents au niveau vertébral à opérer (antécédents chirurgicaux, fusion congénitale ou dégénérescence confirmée par la radiologie). Un patient était réopéré en raison d'une défaillance du matériel (bris de vis de la prothèse. Quatre patients souffraient de douleurs cervicales persistantes.

La seconde série de cas incluait 20 patients, dont 18 revus entre 3 mois et 65 mois. Le suivi moyen n'était pas rapporté. Au niveau clinique, le soulagement des douleurs était rapporté chez 16 patients. Trois échecs de la prothèse étaient rapportés : une reprise chirurgicale avec ablation de la prothèse pour cause de douleurs persistantes et deux complications liées à un débricolage des vis.

1.1.3 Avis des agences étrangères

Quatre rapports d'évaluation technologique ont été identifiés.

■ NICE (National Institute of Clinical Excellence), Royaume-Uni, 2005

Il s'agit d'une évaluation basée sur une revue rapide de la littérature et l'opinion d'experts, réalisée pour les membres de l'*IPAC (Interventional Procedures Advisory Committee)* en vue de l'élaboration de recommandations sur la sécurité et l'efficacité de l'arthroplastie discale cervicale.

La recherche documentaire a été réalisée par interrogation de bases de données électroniques dont Medline, la Cochrane Library et Embase. Aucune restriction de langage n'a été posée. La recherche s'est étendue jusqu'en février 2005. Une recherche sur les sites internet de registres d'essais cliniques et sur internet a également été réalisée. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études sont décrits. Une critique de la qualité méthodologique des études retenues pour l'analyse est fournie.

Deux essais contrôlés randomisés et trois séries de cas ont été sélectionnées pour l'évaluation de l'arthroplastie discale cervicale. Au vu des données disponibles, le *NICE* conclut qu'il n'y a pas de problème majeur de sécurité liée à l'utilisation des prothèses discales cervicales et qu'il existe des preuves de leur efficacité à court-terme. Néanmoins, les chirurgiens utilisant ces implants doivent 1) s'assurer que les patients candidats à une arthroplastie discale cervicale aient compris les incertitudes à long-terme concernant ces implants et 2) suivre tous les patients implantés.

■ MSAC (Medical Services Advisory Committee), Australie, Mars 2006

Le *MSAC* est une commission australienne indépendante dont la mission est de fournir au ministre de la santé un avis sur le niveau de preuve des technologies de santé en terme de sécurité, d'efficacité et de coût-efficacité. Cet avis doit permettre au ministre de décider du remboursement ou non d'une prestation médicale par l'assistance médicale fédérale *MEDICARE*.

La méthode d'évaluation est basée sur une revue de la littérature et l'avis d'experts.

La recherche documentaire a été réalisée par interrogation de bases de données électroniques dont Medline, la Cochrane Library et Embase. Seuls les articles de langue anglaise ont été retenus. La recherche s'est étendue jusqu'en février 2005. Les sites internet de registres d'essais cliniques et les sites des agences d'évaluation ont également été consultés. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études sont décrits. Une critique de la qualité méthodologique des études retenues pour l'analyse est fournie.

L'avis des experts a porté sur les points suivants : la formation nécessaire des chirurgiens, le besoin clinique, les ventes de prothèses et les complications. Les conflits d'intérêt des experts ne sont pas rapportés.

La recherche documentaire a permis d'identifier un essai contrôlé randomisé, 15 séries de cas et un rapport d'évaluation. L'efficacité des prothèses discales cervicales a été évaluée à partir des résultats de l'essai contrôlé randomisé. Les séries de cas ont été utilisées pour l'analyse des risques liés à l'utilisation des prothèses.

Les conclusions du rapport d'évaluation sont les suivantes :

- la sécurité de l'arthroplastie discale cervicale a été évaluée à partir des données d'un essai contrôlé randomisé, de 11 séries de cas et d'un rapport d'évaluation. L'essai contrôlé randomisé ne rapporte pas de différence significative entre le nombre total d'événements indésirables du groupe de patients traités par arthroplastie discale ou par fusion osseuse. Les données à long-terme (> 5 ans) sur la sécurité des 2 traitements ne

sont pas connues. Les 11 séries de cas rapportent des données de sécurité pour 578 patients (701 disques) suivis sur 65 mois au maximum. Les complications rapportées sont : des douleurs (nouvelles ou aggravées), des chirurgies de reprise pour décompression, des migrations des implants, des reprises aux niveaux adjacents, des reprises pour ablation de la prothèse avec ou sans arthrodèse.

- l'efficacité de l'arthroplastie discale cervicale par rapport à l'arthrodèse a été évaluée sur la base des données d'un essai contrôlé randomisé sur la prothèse PRESTIGE II (2^{ème} version de la prothèse PRESTIGE). Cet essai conclut à la non-infériorité de l'arthroplastie discale cervicale par rapport à l'arthrodèse. Cet essai est limité du fait du petit nombre de patients inclus, des données manquantes, du suivi à court-terme, de l'absence d'aveugle (y compris des évaluateurs).

Compte tenu de l'insuffisance des données cliniques disponibles sur l'efficacité des prothèses discales cervicales, le MSAC recommande que ces implants ne soit pas couverts par l'assistance médicale fédérale. Cette recommandation a été suivie par le ministère australien en juin 2006.

■ MAS (Medical Advisory Secretariat), Canada (province de l'Ontario), 2006

Le MAS fait partie du ministère de la Santé de l'Ontario. L'évaluation de l'arthroplastie discale réalisée par le MAS a été faite à la demande de l'OHTAC (*Ontario Health Technology Advisory Committee*), commission consultative du ministre de la santé de l'Ontario.

La méthode d'évaluation du MAS est basée sur une revue systématique de la littérature, sur les rapports existants d'évaluation technologique. Les sources des données sont décrites, les critères d'inclusion et de non-inclusion sont précisés. Les études retenues sont classées par niveau de preuve.

La recherche documentaire a été réalisée par interrogation de bases de données électroniques dont Medline, la Cochrane Library et Embase. Seuls les articles de langue anglaise ont été retenus. La recherche s'est étendue jusqu'en septembre 2005. Les rapports d'évaluation et recommandations étrangères ont été recherchés dans la base de données de l'*International Health Technology Assessment Agency* et sur internet. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études sont rapportés. Une critique de la qualité méthodologique des études retenues pour l'analyse est fournie.

Quatre séries de cas ont été identifiées à l'issue de la recherche documentaire pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'utilisation des prothèses discales cervicales.

Les conclusions du rapport sont les suivantes :

- le niveau de preuve disponible sur l'efficacité et la sécurité des prothèses discales cervicales est très faible ;
- l'efficacité des prothèses discales cervicales ne peut être évaluée compte tenu de l'insuffisance des données cliniques disponibles ;
- le taux de complications majeures estimé à 2 ans maximum post-opératoires est compris entre 0 et 8.1% par dispositif implanté. Le taux de dégénérescence des segments adjacents n'est pas rapporté dans la littérature.

Au vu des conclusions du rapport du MAS, les recommandations de l'OHTAC (18 avril 2006) sont de ne pas utiliser les prothèses discales cervicales pour le traitement des pathologies dégénératives discales cervicales par rapport aux autres stratégies thérapeutiques existantes telles que la fusion osseuse.

■ Blue Cross Blue Shield Association, Etats-Unis, février 2008

La *Blue Cross Blue Shield Association* est une association indépendante chargée d'évaluer l'efficacité d'un traitement en vue de son remboursement par des assureurs privés aux Etats-Unis. L'évaluation repose sur l'analyse de la littérature par un panel d'experts de l'association.

La recherche documentaire a été réalisée par interrogation de la base de donnée Medline. La recherche s'est étendue jusqu'en août 2007. Le mode de sélection des études est décrit.

L'analyse repose sur un essai contrôlé randomisé conduit sur la prothèse PRESTIGE ST, dont l'analyse a été réalisée par la *Food and Drug Administration (FDA)*.

Les conclusions du rapport sont les suivantes :

- les données disponibles ne permettent pas de connaître les performances et les événements indésirables de l'arthroplastie discale cervicale à long-terme ;
- l'essai contrôlé randomisé a montré que la prothèse était non-inférieure à l'arthrodèse pour le critère de jugement composite choisi à court-terme mais il n'y a pas de démonstration de la supériorité de la prothèse ;
- les données ne permettent pas d'établir si l'arthroplastie discale cervicale a un service au moins équivalent à celui des autres stratégies thérapeutiques ;
- l'amélioration de service apportée par la prothèse discale cervicale n'est pas démontrée dans un contexte expérimental ;
- l'arthroplastie discale cervicale n'atteint pas les critères retenus par l'association pour bénéficier d'un avis favorable.

1.1.4 Etude clinique en cours

Un programme de Soutien aux Technologies Innovantes et Coûteuses (STIC) intitulé « Evaluation médico-économique du remplacement du disque intervertébral lombaire et cervical (EVA) » a débuté en février 2008 avec une fin prévue en 2012. Le nombre de patients à inclure est de 500 (250 dans chaque groupe) sur une période de 2 ans. L'objectif de cette étude est d'évaluer le rapport efficacité/coût des prothèses discales cervicales par rapport à l'arthrodèse.

Au total, compte tenu de l'insuffisance des données cliniques spécifiques au dispositif à court terme et de l'absence de données à long terme, en particulier sur la préservation des niveaux vertébraux adjacents au niveau opéré, le rapport effets thérapeutiques/effets indésirables de la prothèse discale cervicale PRESTIGE LP ne peut être établi.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Il existe trois types d'expression clinique de la pathologie dégénérative discale cervicale.

- Conflit radiculaire

o *Névralgie cervico-brachiale aiguë par hernie discale vraie*

Il est très souvent observé une régression sous traitement médicamenteux dans un délai de 8 jours à 3 mois. Les déficits moteurs accompagnant ces formes régressent aussi le plus souvent. Les indications chirurgicales sont fonction de la douleur et de son évolution sous traitement.

o *Névralgie cervicobrachiale subaiguë par unco-discarthrose*

Une prise en charge chirurgicale peut être envisagée lorsque l'évolution aboutit à une symptomatologie douloureuse invalidante ou lorsqu'elle s'accompagne de signes neurologiques. Le problème réside dans l'évolution de la douleur ou des paresthésies mais aussi des anomalies neurologiques.

- Conflit radiculo-médullaire ou médullaire pur

o *Déficit des membres supérieurs et/ou des membres inférieurs d'installation brutale, suite à un traumatisme ou à une manipulation vertébrale appuyée à l'origine d'une vraie hernie discale molle*

Il s'agit d'une indication opératoire qui peut aboutir à une intervention en urgence. Le pronostic est essentiellement neurologique.

o *Myélopathie cervicarthrosique*

La myélopathie cervicarthrosique constitue la première cause de paraparésie des membres inférieurs chez l'homme après 50 ans. Elle est le plus souvent située en C5C6 et/ou C6C7. De nombreuses investigations neuroradiologiques et électrophysiologiques sont nécessaires pour établir la relation entre anomalies cliniques et arthrose cervicale.

Le problème essentiel est celui de l'évolution du tableau neurologique.

- Algies cervicales sur discarthrose

Il n'est pas démontré qu'une intervention agisse efficacement sur cette pathologie

La prise en charge des patients atteints de pathologies discales dégénératives cervicales est en premier lieu un traitement conservateur. Le traitement conservateur comprend :

- traitement médicamenteux, essentiellement à base d'antalgiques, d'anti inflammatoires non stéroïdiens ou stéroïdiens ;
- immobilisation par collier cervical ;
- repos à domicile (arrêt de travail) ;
- physiothérapie (massages, ultrasons,...) ;
- infiltrations épidurales de corticoïdes;
- rééducation adaptée (exercices de renforcement musculaire isométrique et de relaxation).

En cas d'échec du traitement conservateur suivi sur une période de 6 à 12 semaines, un traitement chirurgical peut être envisagé. Le traitement chirurgical peut être :

- discectomie isolée ;
- discectomie associée à une arthrodèse par autogreffe ou cage intersomatique sans fixation par vis
- discectomie associée à une arthrodèse par autogreffe ou matériel intersomatique fixé par plaque vissée
- discectomie suivie d'une arthroplastie.

La voie d'abord chirurgicale est dans tous les cas la voie d'abord antérieure du rachis cervical.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée par la Cochrane Collaboration en 2004 sur les différents traitements de fusion intervertébrale dans les pathologies dégénératives du rachis cervical². Le but de cette revue était de déterminer quelle procédure d'arthrodèse, réalisée sur un ou deux niveaux vertébraux, permettait d'obtenir les meilleurs résultats cliniques et radiologiques chez les patients avec une maladie dégénérative du rachis cervical. Les traitements inclus dans l'évaluation comprenaient la discectomie simple, la discectomie associée à une arthrodèse réalisée soit avec un greffon osseux (autogreffe, allogreffe ou xélogreffe) soit avec un substitut osseux synthétique, et la discectomie associée à une arthrodèse et à une ostéosynthèse. Au total, 14 études comparatives menées sur 939 patients ont été retenues pour l'analyse. Les résultats montrent que la durée de l'intervention, le séjour hospitalier et le délai de reprise du travail sont plus courts dans le cas de discectomie simple que de discectomie avec arthrodèse et qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative en terme de taux de fusion osseuse et de réduction de la douleur entre les deux traitements. L'arthrodèse utilisant une autogreffe osseuse a de meilleurs résultats en terme de fusion osseuse que les techniques d'arthrodèse utilisant une cage intervertébrale. Néanmoins, compte tenu du faible niveau de preuve des études disponibles, les auteurs soulignent qu'il est difficile de conclure sur la supériorité d'un traitement par rapport à un autre.

L'étude transmise dans le dossier sur la prothèse discale cervicale PRESTIGE ST ne permet pas de conclure sur la place du remplacement du disque intervertébral par prothèse par rapport aux autres stratégies chirurgicales existantes, c'est-à-dire la discectomie isolée, l'arthrodèse ou l'arthrodèse associée à une ostéosynthèse. D'après les critères de sélection des patients dans

² Jacobs W. Single or double-level anterior interbody fusion techniques for cervical degenerative disc disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No. : CD004958

cette étude, les indications de la prothèse PRESTIGE sont les hernies discales symptomatiques et les cervicarthroses symptomatiques. Elles sont par conséquent très larges et recouvrent tout le champ des indications des autres stratégies thérapeutiques, chirurgicales mais aussi médicales. En conclusion, les données actuelles ne permettent pas de connaître la place spécifique de la prothèse discale cervicale dans la stratégie thérapeutique.

Au total, au vu des données cliniques disponibles, l'intérêt thérapeutique à court terme de la prothèse discale cervicale PRESTIGE LP demande à être établi dans des indications précises afin de définir sa place dans la stratégie thérapeutique. En raison de l'absence de données cliniques à long terme, son intérêt à long terme ne peut être établi.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

La dégénérescence du disque cervical est une pathologie invalidante se traduisant par des douleurs cervicales et brachiales, une instabilité du segment vertébral, une radiculopathie et/ou une myélopathie. L'étiologie de ces symptômes peut être une perte de hauteur discale, le rétrécissement des foramens, une protrusion ou une hernie discale ou la formation d'ostéophytes à l'origine d'une compression des éléments nerveux.

La dégénérescence du disque cervical peut être à l'origine d'une atteinte importante de la qualité de vie en limitant l'activité du patient, notamment professionnelle.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Il n'a pas été retrouvé de données épidémiologiques françaises sur les pathologies dégénératives du disque cervical. Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) 2006 affichent environ 4700 actes de discectomie cervicale réalisés avec arthrodèse et/ou ostéosynthèse et 1345 actes de discectomies isolées, soit 6045 actes au total.

2.3 Impact

La prothèse discale cervicale PRESTIGE LP répond à un besoin couvert par l'arthrodèse (avec ou sans ostéosynthèse associée), la discectomie isolée et les traitements médicaux.

L'impact de la prothèse discale cervicale PRESTIGE LP sur le système de soins n'a pas été évalué.

Compte tenu du fait que le besoin dans la pathologie est couvert par d'autres stratégies thérapeutiques prises en charge par l'assurance maladie et de l'absence d'évaluation de l'impact de la prothèse discale cervicale PRESTIGE LP sur le système de soins, l'intérêt de santé publique attendu de ce dispositif ne peut être établi.

En conclusion, compte tenu de l'insuffisance des données cliniques spécifiques au dispositif PRESTIGE LP sur le court terme, de l'absence de données établissant son rapport effets thérapeutiques/effets indésirables sur le long terme, notamment en ce qui concerne la préservation des niveaux vertébraux adjacents au niveau opéré, de la nécessité de définir sa place spécifique dans la stratégie thérapeutique, de l'existence de traitements pris en charge par l'assurance maladie dans la pathologie considérée et de l'absence de données évaluant l'impact de ce dispositif sur le système de soins, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu de la prothèse discale cervicale PRESTIGE LP 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.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Etude IDE Prestige Les résultats de cette étude sont rapportés dans 2 documents : un rapport interne communiqué par le fabricant (Medtronic) et un rapport de la FDA (Summary of safety and effectiveness data)
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé
Date et durée de l'étude	Période de recrutement : octobre 2002 – août 2004
Objectif de l'étude	Montrer la non-infériorité en terme d'efficacité et de risque de l'arthroplastie discale cervicale par prothèse PRESTIGE par rapport à l'arthrodèse cervicale antérieure avec ostéosynthèse, réalisée par allogreffe et plaque de stabilisation dans le traitement de la pathologie dégénérative discale cervicale.
METHODE	
Critères de sélection	Les critères d'inclusion sont les suivants : - Maladie dégénérative discale accompagnée de douleur cervicale d'origine discale sur un seul niveau vertébral compris entre les vertèbres C3 et C7 et confirmée par l'histoire du patient et des radiographies montrant une hernie discale ou la formation d'ostéophytes ; - Absence de réponse à un traitement conservateur ³ pendant au moins 6 semaines ou présence de symptômes progressifs de compression radiculaire ou médullaire; - Absence d'antécédent chirurgical ou de chirurgie programmée au niveau vertébral atteint ; - Age ≥ 18 ans ; - Score fonctionnel (Neck Disability Index ⁴) préopératoire ≥ 30, - Score de douleur cervicale ≥ 20 (Neck and Arm Pain Questionnaire). Les critères de non inclusion sont les suivants : - Toute situation autre qu'une pathologie symptomatique discale cervicale, nécessitant une intervention chirurgicale au niveau atteint ; - Instabilité de la colonne cervicale visible sur des radiographies dynamiques en flexion/extension, montrant une translation dans le plan sagittal de plus de 3,5 mm, ou une mobilité angulaire de plus de 20°; - Intervention chirurgicale nécessaire sur plus d'un seul segment cervical ; - Niveau adjacent (au niveau atteint) fusionné ; - Pathologie sévère des facettes articulaires des vertèbres impliquées ; - Antécédent chirurgical sur le niveau à traiter ; - Ostéoporose, ostéopénie ou ostéomalacie diagnostiquée précédemment ; - Métastases cervicales ; - Infection, locale ou systémique ; - Diabète ; - Insuffisance rénale ; - Allergie à l'acier inoxydable, au titane ou aux alliages de titane ; - Handicap mental ; - Grossesse ; - Alcoolisme et/ou usage de stupéfiant ; - Prise de médicament pouvant interagir sur le métabolisme osseux au cours des 2 mois précédant l'intervention.
Cadre et lieu de l'étude	32 centres aux Etats-Unis L'expertise des centres n'est pas rapportée Le nombre et l'expertise des chirurgiens participants ne sont pas rapportés.

³ Le traitement conservateur n'est pas décrit

⁴ Le *Neck Disability Index (NDI)* est un score fonctionnel validé spécifique au rachis cervical. Il est coté de 0 à 100%. Entre 10% et 28%, le score correspond à une incapacité fonctionnelle légère, entre 30% et 48% à une incapacité modérée, entre 50% à 68% à une incapacité sévère et au delà de 72% à une incapacité fonctionnelle complète du patient.

Produits étudiés	<u>Groupe expérimental</u> (arthroplastie) : prothèse discale cervicale PRESTIGE ST (Medtronic, Sofamor Danek) <u>Groupe contrôle</u> (arthrodèse avec ostéosynthèse) : allogreffe d'os cortical (anneaux corticaux) stabilisée par une plaque cervicale antérieure ATLANTIS (Medtronic, Sofamor Danek)
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal est un critère composite binaire évalué à 24 mois intégrant les sous-critères suivants : - Succès fonctionnel défini comme une amélioration de 15 points par rapport à l'état préopératoire du score fonctionnel NDI (Neck Disability Index ⁴); - Succès neurologique défini comme le maintien ou l'amélioration par rapport à l'état préopératoire de chacun des éléments suivants : fonction motrice, fonction sensorielle et réflexes ⁵; - Absence d'événement indésirable grave lié à l'implant ou à la procédure chirurgicale ; - Absence de reprise chirurgicale pour cause d'échec de l'intervention. Pour que l'intervention soit classée en succès, les 4 sous-critères doivent être remplis.
Critères de jugement secondaires	Le rapport de la FDA rapporte les critères de jugement secondaires suivants : - les 4 sous-critères du critère de jugement principal ; - Douleur cervicale évaluée sur une échelle numérique allant de 0 à 10, un score faible indiquant un meilleur état ; - Douleur brachiale évaluée sur une échelle numérique allant de 0 à 10, un score faible indiquant un meilleur état ; - Qualité de vie évaluée par le questionnaire SF-36 ; - Effet du traitement perçu par le patient ; - Evaluation des résultats par les chirurgiens ; - Marche évaluée par la classification de Nurick ; le succès étant défini comme le pourcentage de sujets dont la marche est évaluée normale ; - Compression foraminale évaluée en appliquant une force sur le dessus de la tête des patients. Un succès se définit par l'absence de douleur à la compression ; - Reprise du travail ; - Succès radiologique défini par : Pour le groupe PRESTIGE : 1) une mobilité angulaire en flexion/extension comprise entre 4° et 20° et 2) l'absence de travées osseuses continues entre les deux corps vertébraux. Pour le groupe arthrodèse avec ostéosynthèse : 1) la présence d'un pont osseux entre les deux corps vertébraux, 2) une mobilité angulaire de moins de 4° sur les clichés en flexion/extension et 3) l'absence de lésions radio-transparentes sur plus de 50% de la surface de l'implant. Le rapport interne du fabricant mentionne 6 des sous-critères cités précédemment : - Douleur cervicale ; - Douleur brachiale ; - Qualité de vie ; - Effet du traitement perçu par le patient ; - Reprise du travail ; - Succès radiologique.
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de sorte à pouvoir montrer une non-infériorité de l'arthroplastie discale par rapport à l'arthrodèse avec ostéosynthèse pour le critère de jugement principal avec une borne de non-infériorité de 10%. Le taux de succès global (critère de jugement principal) est supposé être égal à 75% à 24 mois dans les deux groupes. Avec une borne de non infériorité de 10%, un risque alpha de 5% et une puissance de 80%, la taille de l'échantillon doit être de 232 patients dans chaque groupe. En prenant en compte environ 15% de patients perdus de vue, le nombre de patients à inclure dans chacun des groupes doit être de 272 (± 10) patients.
Méthode de randomisation	Il s'agit d'une randomisation 1 :1. La séquence de randomisation est générée informatiquement.
Méthode d'analyse des	L'hypothèse testée est la suivante : le traitement par arthroplastie discale PRESTIGE n'est pas inférieur de plus de 10% au traitement par fusion osseuse.

⁵ Les critères d'évaluation des paramètres neurologiques ne sont pas rapportés

résultats	Si on considère la différence de pourcentages de succès observés entre les deux groupes $\delta = p_{Prestige} - p_{contrôle}$ Les hypothèses testées sont : $H_0 : \delta \leq -0.1$ $H_1 : \delta > -0.1$ L'analyse est faite en intention de traiter et en per protocole. La méthode de gestion des données manquantes est la méthode dite LOCF (Last Observation Carried Forward), qui consiste à remplacer une donnée manquante par la dernière observation disponible pour le patient considéré. Si l'hypothèse de non-infériorité n'est pas rejetée alors il est annoncé le passage à un test de supériorité de l'arthroplastie discale PRESTIGE ST par rapport à la fusion en testant les hypothèses suivantes : $H_0 : \delta \leq 0$ $H_1 : \delta > 0$ La borne de supériorité représentant le bénéfice thérapeutique minimal de l'arthroplastie discale par rapport à l'arthrodèse n'est pas définie. Le test de Z et le test de Fisher sont utilisés pour tester les hypothèses de non-infériorité et de supériorité de la différence de pourcentages de succès pour les différents critères considérés.
------------------	---

RESULTATS

Nombre de sujets analysés		Groupe PRESTIGE	Groupe contrôle : Fusion osseuse
	Patients randomisés	625 (répartition par groupe non rapportée)	
	Patients randomisés et opérés	276	265
	Population en intention de traiter (ITT) : Patients randomisés, opérés et pour lesquels au moins 1 examen de suivi a été réalisé	276	260
	Population per protocole (PP) : Patients suivis sans déviation majeure au protocole (dont l'absence de données sur le critère de jugement principal)	246	208
Durée du suivi	Le suivi est de 24 mois. Les patients sont revus à 6 semaines, 3 mois, 6 mois, 12 mois et 24 mois. Le nombre de patients pour lesquels on dispose du critère de jugement principal à 24 mois est de 251 dans le groupe PRESTIGE (90.9%) et de 220 dans le groupe contrôle (84.6%).		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients avant l'intervention sont comparables dans les deux groupes au regard des facteurs identifiés.		
		Groupe PRESTIGE (n=276)	Groupe fusion osseuse (n=265 *)
	Age (ans)	43.3 +/- 7.6	43.99 +/- 8.8
	Taille (cm)	170 +/- 10	173 +/- 10
	Poids (kg)	82 +/- 18	84 +/- 19
	Sexe (% d'hommes)	46.4%	46.0%
	Origine ethnique	Caucasienne (n=260), noire (n=6), asiatique (n=1), hispanique (n=7), autre (n=2)	Caucasienne (n=243), noire (n=13), asiatique (n=2), hispanique (n=6), autre (n=1)
	Situation maritale	Célibataires (n=44), mariés (n=188), divorcés (n=36), séparés (n=5), veufs (n=3)	Célibataires (n=32), mariés (n=204), divorcés (n=24), séparés (n=3), veufs (n=2)
	Niveau d'étude	Éducation supérieure (n=193)	Éducation supérieure (n=173)
	Indemnité de travail	11.6%	13.2%

	Consommation de tabac	34.4%	34.7%
	Consommation d'alcool	43.5%	53.2%
	Activité professionnelle	65.9%	62.6%
	Durée des symptômes avant intervention	• < 6 semaines (n=21) • entre 6 semaines et 6 mois (n=81) • > 6 mois (n=174)	• < 6 semaines (n=15) • entre 6 semaines et 6 mois (n=89) • > 6 mois (n=161)
	Antécédents chirurgicaux du rachis cervical	• 0 (n=275) • 1 (n=1) • 2 (n=0)	• 0 (n=263) • 1 (n=1) • 2 (n=1)
	Traitement médicamenteux	• antalgiques non opiacés : n=197 (71.9%) • antalgiques dérivés morphiniques : n=130 (47.3%) • antalgiques morphiniques : n=57 (20.9%) • myorelaxant : n=119 (43.4%)	• antalgiques non opiacés : n=187 (71.1%) • antalgiques dérivés morphiniques : n=127 (48.3%) • antalgiques morphiniques : n=58 (22.0%) • myorelaxant : n=114 (43.2%)
	Score fonctionnel NDI (/100)	55.7 +/- 14.8	56.4 +/- 15.9
	Score physique SF-36 (PCS)	31.9 +/- 7.0	32.0 +/- 7.5
	Score mental SF-36 (MCS)	42.4 +/- 12.1	42.7 +/- 12.4
	Score de douleur cervicale (/100)	68.2 +/- 22.7	69.3 +/- 21.5
	Score de douleur brachiale (/100)	59.1 +/- 29.4	62.4 +/- 28.5
	* Il est à noter que la comparabilité des groupes avant traitement a été faite sur 265 patients dans le groupe contrôle, c'est-à-dire en prenant en compte les 5 patients du groupe contrôle pour lesquels aucune observation n'était disponible après chirurgie et qui ont été exclus de la population ITT.		

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Succès global à 24 mois				
	Groupe PRESTIGE	Groupe contrôle : Fusion	Différence δ $p_{Prestige} - p_{contrôle}$	Test de non-infériorité	Test de supériorité
	Analyse en ITT				
	75.0% [69.9%-80.1%] (n=207/276)	66.9% [61.2%-72.6%] (n=174/260)	8.1% [0.41%-15.75%]	P<0.001	P=0.025
	Analyse en Per Protocole				
	78.0% [72.9%-83.2%] (n=192/246)	67.8% [61.4%-74.1%] (n=141/208)	10.2% [2.07%-18.45%]	P<0.001	P<0.01
	Le pourcentage de succès global dans le groupe arthroplastie discale par prothèse PRESTIGE ST est non inférieur au pourcentage de succès du groupe contrôle arthrodèse avec ostéosynthèse par allogreffe et plaque de stabilisation en analyse en per protocole (p<0.001) et en analyse en intention de traiter (p<0.001) au risque unilatéral de 2.5%. L'analyse de supériorité montre une différence statistiquement significative entre les pourcentages de succès des 2 groupes, en faveur du groupe prothèse discale cervicale PRESTIGE ST en analyse en intention de traiter (p=0.025) au risque unilatéral de 2.5%. La pertinence clinique de cette différence n'est pas discutée. Il est à noter que la borne de non-infériorité choisie était de 10% et que la différence moyenne de succès entre les deux traitements est de 8.1% [Intervalle de confiance à 95% : 0.41%-15.75%].				

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Analyse des critères de jugement secondaires en per protocole			
		Groupe PRESTIGE	Groupe contrôle : Fusion osseuse	Test de la différence
	Succès fonctionnel	204/248 82.3% [77.5%-87.0%]	168/207 81.2% [75.8%-86.5%]	P=0.428
	Succès neurologique	227/246 92.3% [88.9%-95.6%]	172/207 83.1% [78.0%-88.2%]	P=0.002
	Evénements indésirables graves liés à l'implant	6/276 (2.2%)	10/265 (3.8%)	0.317
	Reprise pour échec de la chirurgie	8/276 (2.9%)	21/265 (7.9%)	P=0.012
	Douleur cervicale **	-51.8 +/- 30.4 (n=253)	-52.1 +/- 28.3 (n=220)	P=0.736
	Douleur brachiale **	-45.0 +/- 35.7 (n=253)	-48.0 +/- 32.7 (n=220)	P=0.957
	Score physique SF-36 (PCS)	12.8 +/- 12.4 (n=248)	11.9 +/- 10.9 (n=216)	P=0.555
	Score mental SF-36 (MCS)	7.4 +/- 14.2 (n=248)	7.2 +/- 13.9 (n=216)	P=0.704
	Taux de succès radiologique	70.9% (n : NR*)	97.5% (n : NR*)	NA
	Perception de l'effet du traitement par les patients	Perception positive : 236/252 (93.7%)	Perception positive : 199/219 (90.9%)	P=0.298
	Activité professionnelle	193/253 (76.3%)	167/220 (75.9%)	P=1.00
	Délai de reprise du travail (médiane en jours)	45	61	P=0.094
	NR : Non rapporté ** (différence des moyennes à 24 mois et en préopératoire)			

Effets secondaires		Groupe PRESTIGE	Groupe contrôle : Fusion osseuse	Test de la différence
	Événements indésirables graves liés à l'implant	6/276 (2.2%)	10/265 (3.8%)	P=0.317
	Événements indésirables probablement liés à l'implant	10 événements 10 patients (3.6%)	32 événements 30 patients(11.3%)	P=0.001
	Difficulté technique	1	0	
	Déplacement/descellement de l'implant signes cliniques ?	2	3	
	Infection	0	1	
	Douleur	1	2	
	Complication neurologique signes cliniques?	4	1	
	Non-fusion expression clinique ?	0	25	
	Impaction de l'implant	1	0	
	Traumatisme	1	0	
	Événements indésirables de classe 3 et 4	161 événements 93 patients (33.7%)	124 événements 89 patients (33.6%)	P=1.00
	Tout événement indésirable	798 événements 233 patients (84.4%)	699 événements 215 patients (81.1%)	P=0.362
	Reprise pour échec de la chirurgie (% de patients)	8/276 (2.9%)	21/265 (7.9%)	P=0.012
	Révisions	0	5 (1.9%)	
	Ablation de l'implant	5 (1.8%)	11 (4.2%)	
	Ré-intervention	4 (1.4%)	2 (0.8%)	