



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

28 janvier 2014

CONCLUSIONS

GENESIS II OXINIUM, Implant fémoral bi-condylien, cimenté, en oxyde de zirconium

Demandeur : SMITH & NEPHEW Orthopaedics France SAS (France)

Fabricant : SMITH & NEPHEW Inc (Etats-Unis)

Les modèles et références sont précisés en page 2.

Indications revendiquées :	Chirurgie prothétique du genou chez des patients actifs dont l'espérance de vie est au moins de 15 ans.
Service Rendu (SR) :	Insuffisant Les données disponibles ne permettent pas de confirmer l'intérêt de GENESIS II OXINIUM

Données analysées :	- Avis de la Commission du 09 avril 2003 - Rapport d'évaluation de l'HAS relatif à la révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux : Implants articulaires de genoux. (2012) - Rapport annuel du registre de l'Australian Orthopaedic Association (2012) - Deux études cliniques Hui et al. (2011) et Kim et al. (2012) dont l'objectif était de comparer les implants fémoraux en Crome-Cobalt à ceux en oxyde de zirconium chez respectivement 40 patients (80 genoux) et 344 patients (688 genoux). Le suivi dans ces études était de 5 et 7,5 ans en moyenne.
------------------------	---

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

La demande de renouvellement d'inscription porte sur plusieurs références qui se différencient selon notamment le dessin de l'implant (cruciate retaining /postero-stabilisé)*, et la taille de l'implant.

*Cf. Caractéristiques du produit et « description » en page 4.

GENESIS II

- Cruciate Retaining

Références	Désignation	Taille	Coté
71420130	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	2	GAUCHE
71420146	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	2	DROIT
71420132	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	3	GAUCHE
71420148	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	3	DROIT
71420134	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	4	GAUCHE
71420150	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	4	DROIT
71420136	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	5	GAUCHE
71420152	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	5	DROIT
71420138	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	6	GAUCHE
71420154	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	6	DROIT
71420140	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	7	GAUCHE
71420156	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	7	DROIT
71420142	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	8	GAUCHE
71420158	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Cruciate Retaining cimenté	8	DROIT

- Postéro-stabilisé

Références	Désignation	Taille	Coté
71421012	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	2	GAUCHE
71421112	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	2	DROIT
71421013	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	3	GAUCHE
71421113	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	3	DROIT
71421014	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	4	GAUCHE
71421114	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	4	DROIT
71421015	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	5	GAUCHE
71421115	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	5	DROIT
71421016	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	6	GAUCHE
71421116	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	6	DROIT
71421017	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	7	GAUCHE
71421117	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	7	DROIT
71421018	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	8	GAUCHE
71421118	GENESIS II OXINIUM Implant fémoral Postéro-Stabilisé cimenté	8	DROIT

Les références retenues dans le cadre de la demande de renouvellement sont celles demandées dans l'avis du 9 avril 2003 sans les références d'implants fémoraux macro texturés et la taille 1 des implants fémoraux (CR, PS).

01.2. CONDITIONNEMENT

Chaque implant fémoral est conditionné individuellement, dans un emballage stérile.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Chirurgie prothétique du genou chez des patients actifs dont l'espérance de vie est au moins de 15 ans.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs proposés sont les implants de même nature en chrome-cobalt.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les implants fémoraux bi-condyliens cimentés GENESIS II en oxyde de zirconium ont été évalués par la Commission en 2003. Leur prise en charge par l'Assurance Maladie fait suite

à l'arrêté¹ du 23/11/2004 (Journal officiel du 01/12/2004). Le libellé sous lequel sont inscrits ces implants est le suivant : « Genou, implant fémoral zirconium, SMITH, bicondylien, cimenté. Implant fémoral cimenté en oxyde de zirconium bicondylien de prothèse totale de genou standard ou postérostabilisé de la société SMITH & NEPHEW » (code LPP 3152762).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par BSI (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Les implants fémoraux bi-condyliens cimentés en oxyde de zirconium (OXINIUM) sont constitués de zirconium (métal) avec une couche externe de 5 µm de céramique (zirconium oxydé ou zircone).

Ils sont l'un des composants d'une prothèse tri-compartimentale à glissement de genou cimentée.

Les autres composants étant :

- Une embase tibiale (en titane) : elle se place sur la zone proximale du tibia et vise à remplacer la zone de l'articulation atteinte (les plateaux tibiaux) ;
- Un insert tibial (en polyéthylène) : il fait le lien entre l'embase tibiale et le composant fémoral et a pour but d'assurer la fonctionnalité de l'articulation (mouvements mécaniques) ;
- Un implant rotulien (en polyéthylène) : il se place sur la surface articulaire atteinte de la rotule et vise à remplacer la surface atteinte de la rotule.

La demande concerne deux types de dessin d'implants fémoraux GENESIS II OXINIUM :

- *Cruciate Retaining* (CR) : le dessin de la prothèse permet la conservation du Ligament Croisé Postérieur (LCP) ;
- *Postéro-Stabilisé* (PS) : le dessin de la prothèse permet d'assurer la fonctionnalité du genou avec un ligament croisé postérieur réséqué ; la prothèse se substituant alors à la fonction de ce ligament. La postéro stabilisation est assurée par la présence d'une came sur l'implant fémoral PS qui va répondre à un plot de l'insert PS (fixé sur une embase tibiale fixe).

D'après le demandeur, les implants fémoraux GENESIS II OXINIUM font partie de la Gamme « GENESIS II Total Knee System » qui inclut :

- les implants fémoraux GENESIS II OXINIUM (CR, PS) ;
- les implants fémoraux LEGION OXINIUM (CR, PS) qui ont été préalablement commercialisés sous la dénomination de « GENESIS II SPC, OXINIUM » puis celle de « LEGION OXINIUM ».

Le demandeur apporte les précisions suivantes concernant l'évolution de gamme et les deux types d'implants fémoraux bicondyliens cimentés GENESIS II OXINIUM (CR, PS) et LEGION OXINIUM (CR, PS) : « L'implant fémoral LEGION (précédemment dénommé GENESIS II SPC) correspond à une version d'implant fémoral de la gamme GENESIS II TKS pour lequel l'épaisseur du condyle postérieur est la même en interne ou en externe alors que l'implant

¹ Arrêté du 23/11/2004 relatif à l'inscription de l'implant fémoral en oxyde de zirconium de la société Smith & Nephew au chapitre 1 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

GENESIS II OXINIUM (CR, PS) présente un condyle postéro-interne plus fin sur l'externe. Cette différence implique un léger changement de technique opératoire. »

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les implants fémoraux bi-condyliens cimentés ont pour fonction le remplacement prothétique du genou.

03.4. ACTES

L'utilisation des implants fémoraux bi-condyliens GENESIS II OXINIUM peut être associée à plusieurs actes médico-techniques pris en charge via la CCAM :

Arthroplastie de première intention : deux actes peuvent être ici concernés.

- Code NFKA007 : Remplacement de l'articulation du genou par prothèse tri-compartimentaire sur une déformation inférieure ou égale à 10° dans le plan frontal.
- Code NFKA008 : Remplacement de l'articulation du genou par prothèse tri-compartimentaire sur une déformation supérieure à 10° dans le plan frontal.

Ablation, changement et repose de prothèse de genou : plusieurs actes peuvent être concernés dont notamment :

- Code NFKA001 - Changement d'une prothèse tricompartmentaire du genou, sans reconstruction osseuse.
- Code NFKA002 - Changement d'une prothèse tricompartmentaire du genou, avec reconstruction osseuse.

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 09 avril 2003², la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant du modèle GENESIS II OXINIUM, avec une ASR de niveau IV par rapport « aux implants classiques en alliage chrome-cobalt dans les indications retenues », sur la base de sept études biomécaniques.

L'indication retenue était « la chirurgie prothétique du genou chez le patient dont l'espérance de vie est au moins égale à 15 ans. »

La fin de prise en charge de ces implants étaient fixés au 1er octobre 2009 et le renouvellement des deux prothèses (PROFIX et GENESIS II en OXINIUM) était subordonné « à la présentation de données de suivi sur un échantillon représentatif ».

² Avis de la Commission du 09/04/2013 relatif aux implants fémoraux en oxyde de zirconium-Smith & Nephew, implant fémoral bicondylien de prothèse totale de genou, standard ou postérostabilisé. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020252.pdf>

Par ailleurs, la convention signée avec le CEPS en date du 19 janvier 2009, précisait que le demandeur devait soumettre lors de la procédure de renouvellement d'inscription à la LPPR « Une étude de suivi de long terme permettant de recueillir tous les événements indésirables en particulier le taux de descellement avec ou sans reprise à 5 ans. »

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES

- Rapport d'évaluation³. « Révision des catégories homogènes de dispositifs médicaux : Implants articulaires du genou ». Novembre 2012.

En 2012, la HAS a mené une évaluation sur les implants articulaires du genou.

Le rapport d'évaluation précise que « les implants fémoraux en oxyde de zirconium, inscrits sous nom de marque sont pris en charge dans la nomenclature pour les patients dont l'espérance de vie est au moins égale à 15 ans. Plusieurs prothèses ont été identifiées. Les études cliniques comparatives ne montrent pas de bénéfice en termes de longévité de ces implants. Le groupe de travail ne peut donc se prononcer sur son avantage par rapport aux implants fémoraux en chrome-cobalt ni sur les indications pour lesquelles cette prothèse apporte un bénéfice clinique. »

La CNEDiMTS a recommandé le maintien des implants en oxyde de zirconium sous nom de marque en vue d'une évaluation spécifique.

- Registre australien de l'Australian Orthopaedic Association (AOA). Rapport annuel 2012.

Le registre australien fournit depuis 1999 l'ensemble des données nationales concernant les arthroplasties de genou réalisées en Australie. Les données inscrites au 31 décembre 2011 rapportent un total de 380 726 Prothèses Totales de Genou (PTG) implantées depuis 1999.

Le rapport annuel 2012 précise qu'en 2011, parmi les 10 implants fémoraux de prothèse totale du genou cimentés les plus posés, « GENESIS II OXINIUM » est le deuxième implant le plus posé. 2 972 implants fémoraux de prothèse cimentés « GENESIS II OXINIUM » ont été posés sur un total de 21 917 implants fémoraux cimentés.

Selon le demandeur, tous les implants GENESIS II CR, GENESIS II PS, LEGION CR, LEGION PS en OXINIUM décrits dans la gamme « GENESIS II Total Knee System » (Cf. page 4) seraient identifiés dans ce registre sous la même catégorie générique « GENESIS II OXINIUM ».

Ainsi, ce rapport annuel du registre ne permet pas de différencier les données de survie des implants fémoraux bi-condyliens cimentés selon le type d'implant GENESIS II OXINIUM (CR, PS) ou LEGION OXINIUM (CR, PS).

Ce registre rapporte :

- Un taux de reprise annuel pour 100 composants-année avec les implants fémoraux « GENESIS II OXINIUM* » cimentés de 0,94 (0,86 -1,03), significativement supérieur au taux de reprise observé pour l'ensemble des prothèses totales avec implant fémoral cimenté dont le taux est de 0,72 (0,70-0,74).

³ Rapport d'évaluation. Implants articulaires du genou.HAS novembre 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/rapport_devaluation_-_implants_articulaires_de_genou.pdf

- Un taux cumulé de reprise à 5 ans de 4,5% (4,1-4,9) et à 10 ans de 7,4% (5,7-9,6) pour les prothèses totales de genou cimentées associant « GENESIS II OXINIUM* » (implant fémoral)/GENESIS II (implant tibial).

- Les prothèses associant un implant fémoral « GENESIS II OXINIUM* PS » (cimentés)/GENESIS II (implant tibial à quille) font partie des prothèses identifiées comme ayant un taux de reprise supérieur au taux attendu et qui ne sont plus utilisées en Australie :

Implants fémoraux « GENESIS II OXINIUM* PS » (cimentés)/GENESIS II (implant tibial à quille): HR = 4,87 (3,68 ; 6,44), p<0,001).

Tableau :Taux de reprises des prothèses totales cimentées

Implant fémoral	Implant tibial	Nombre de reprises	Nombre total de prothèse	Nombre annuel de reprises pour 100 composants-année (IC95%)	Taux cumulé de reprise à 5 ans (IC95%)	Taux cumulé de reprise à 10 ans (IC95%)
GENESIS II OXINIUM*	GENESIS II	501	15 519	0,94 (0,86 -1,03)	4,5% (4,1-4,9)	7,4% (5,7-9,6)
GENESIS II	MBK	20	421	1,06 (0,65-1,64)	5,4% (3,3-8,7)	—
GENESIS II	GENESIS II	581	20 444	0,72 (0,66-0,78)	3,6% (3,3-3,9)	4,7% (4,3-5,2)
TOTAL		4 846	161 878	0,72 (0,70-0,74).		

* Le terme « GENESIS II OXINIUM » inclurait dans le registre, selon le demandeur, les implants GENESIS II (CR, PS) OXINIUM et LEGION (CR, PS) OXINIUM.

▸ Etudes cliniques

De la même façon que pour le registre, les publications ne précisent pas si le nom rapporté de « GENESIS II » désigne la gamme GENESIS II TSK qui inclut la prothèse GENESIS II OXINIUM et la prothèse LEGION OXINIUM, ou si il s'agit dans ces publications de la seule prothèse GENESIS II OXINIUM.

- L'étude Laskin⁴ et al., (2003) n'a pas été retenue dans la mesure où ces données avaient déjà été prises en considération dans l'avis précédemment émis par la Commission en 2003.

- L'étude Hui⁵ et al., (2011) prospective, comparative, randomisée a pour objectif de comparer les implants fémoraux en Chrome cobalt (Cr-Co) à ceux en oxyde de zirconium (ZrO₂, OXINIUM) chez 40 patients (80 genoux). Le modèle étudié était « GENESIS II ». Les patients inclus étaient atteints d'arthrose et traités par une arthroplastie totale, bilatérale et simultanée du genou. Parmi ces patients, 38 patients (76 genoux) ont été évalués à deux ans et 34 (68 genoux) à cinq ans. Cette étude était réalisée en double aveugle (patients et évaluateurs étaient aveugle du type de prothèse). Le critère principal était l'amplitude de mouvement (flexion) évaluée avec un goniomètre. Les résultats ne mettaient pas en évidence de différence significative entre les deux groupes sur le critère de jugement

⁴ Laskin, RS. (2003). An oxidized Zr ceramicsurfaced femoral component for total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res; 416: 191-196.

⁵ Hui C., Salmon L, Maeno S. et al. Five-year comparison of oxidized zirconium ans cobalt-chromium femoral components in total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2011; 93:624-630

principal fonctionnel (amplitude du mouvement en flexion) et les critères secondaires fonctionnels ou radiologiques.

Cette étude comporte des limites méthodologiques qui sont notamment les suivantes : les caractéristiques des patients à l'inclusion dans les deux groupes ne sont pas décrites au regard des indications revendiquées notamment, les résultats chiffrés concernant le critère de jugement principal ne sont pas renseignés, le nombre de patients analysés dans chaque groupe n'est pas précisé, des auteurs ont été financés par Smith & Nephew.

Cette étude est détaillée en ANNEXE.

- L'étude Kim⁶ et *al.*, (2012) prospective, comparative, randomisée a pour objectif de comparer les implants fémoraux en Chrome cobalt (Cr-Co) à ceux en oxyde de zirconium (ZrO₂, OXINIUM) chez 344 patients (688 genoux). Le modèle étudié était « GENESIS II ». Les patients inclus étaient âgés de 65,5 ans en moyenne [44-85] et atteints d'arthrose. Ils étaient traités par une arthroplastie totale, bilatérale et simultanée du genou.

Les résultats de cette étude ne rapportent pas de différence significative entre les implants fémoraux et en oxyde de zirconium sur les critères fonctionnels, et radiologiques.

Cette étude comporte des limites méthodologiques qui sont notamment des critères de jugements principaux ou secondaires qui ne sont pas clairement définis, la multiplicité des critères de jugement et un risque d'inflation du risque de première espèce. L'absence de précision sur le nombre de patients analysés dans chaque groupe et pour chaque critère évalué.

Cette étude est détaillée en ANNEXE.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur et renseignent sur le nombre d'incidents de matériovigilance rapporté aux ventes cumulées de ces produits depuis 2009.

TYPES D'INCIDENTS (Tels que définis par le demandeur sans autre précision sur la nature de ces incidents)	GENESIS II OXINIUM
CONDITIONNEMENT ENDOMMAGE	3
CONTAMINATION	3
DEFAILLANCE DE L'IMPLANT - POST OPERATOIRE	1
DETACHEMENT	3
DISLOCATION	1
ETAT INTRA-OPERATOIRE	2
ETAT POST-OPERATOIRE	6
INSATISFACTION GENERALE DU PATIENT	1
LESION TRAUMATIQUE	1
PROBLEME FONCTIONNEL	1
RAYURE	1
REPRISE	4
REPRISE - DOULEUR	2

⁶ Kim YH, Park JW, Kim JS. Comparison of the Genesis II total knee replacement with oxidised zirconium and cobalt-chromium femoral components in the same patients: a prospective, double-blind, randomised controlled study. J Bone Joint Surg Br. 2012; 94(9): 1221-7

REPRISE - FONCTIONNEL	5
REPRISE - INFECTION	3
ROUILLE	1
RUPTURE	3
TOTAL EVENEMENTS DE VIGILANCE	41

TOTAL VENTE (unités vendues) DEPUIS 2009	117 806
---	----------------

Au final, Les nouvelles données cliniques comparatives, obtenues avec l'implant fémoral désigné sous le nom de « GENESIS II OXINIUM » ne montrent pas de différence significative en termes d'évaluation fonctionnelle ou radiologique entre les implants fémoraux en chrome cobalt et ceux en oxyde de zirconium (OXINIUM).

La description des critères d'inclusion des patients dans ces études cliniques ne permet pas d'assurer la représentativité des patients dans l'indication revendiquée.

Aucune étude clinique ne permet par ailleurs de comparer le modèle postéro stabilisé au modèle standard (Cruciate retaining).

En termes de taux de reprises, le registre rapporte un taux annuel de reprises pour 100 composants-année plus élevé avec le modèle en oxyde de zirconium (OXINIUM) par rapport au même modèle en chrome cobalt, et par rapport à l'ensemble des prothèses totales avec implant fémoral cimenté.

De plus, le registre ne renseigne pas spécifiquement sur les taux de reprises de l'implant GENESIS II OXINIUM puisque toutes ces informations se rapportent selon le demandeur à une catégorie générique dénommée « GENESIS II OXINIUM ». Cette catégorie générique dénommée « GENESIS II OXINIUM » correspondrait selon le demandeur à la gamme « GENESIS II TKS OXINIUM » qui inclut la prothèse GENESIS II OXINIUM, ainsi que la prothèse LEGION OXINIUM.

Enfin, aucune information n'est rapportée pour l'implant bicondylien fémoral cimenté selon l'âge ou l'activité des patients.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La gonarthrose ainsi que les autres pathologies responsables de la destruction du cartilage articulaire entraînent une dégradation de la qualité de vie et une incapacité fonctionnelle partielle ou totale.

Le traitement d'une arthropathie est fonction de la sévérité de la symptomatologie clinique, de facteurs de risques locaux (obésité, facteurs mécaniques, activité physique) et généraux (âge du patient, comorbidités, polymédication).

Le traitement médical repose sur des moyens conservateurs (aides orthopédiques, perte de poids, exercices) et des traitements médicamenteux. Le traitement chirurgical concerne les patients en échec de traitement médical. Ce traitement peut préserver l'articulation et/ou remplacer partiellement, voire totalement, l'articulation du genou par un implant.

L'objectif du remplacement prothétique du genou est de soulager la douleur, d'améliorer la fonction articulaire et d'obtenir des résultats de façon durable.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Aucune donnée clinique à long terme spécifique de GENESIS II OXINIUM en termes de complications (avec ou sans reprises) et notamment de descellements n'est disponible telles que demandées précédemment lors de l'inscription du dispositif. Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour confirmer l'intérêt de GENESIS II OXINIUM dans l'indication de la chirurgie prothétique du genou chez les patients actifs dont l'espérance de vie est au moins de 15 ans.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'arthrose primitive constitue la pathologie principale pouvant conduire à la pose d'une prothèse de genou. Plus rarement, elle peut être secondaire à un autre processus pathologique (post-traumatique, métabolique, endocrinien). Invalidante, la dégénérescence progressive du cartilage sous forme de fissures puis d'érosions peut aboutir à la mise à nu de l'os sous-chondral. L'expression clinique associe des douleurs d'intensité variable (essentiellement mécaniques, pendant la marche, puis, parfois au repos), une dégradation fonctionnelle (limitation du périmètre de marche et des amplitudes articulaires) et une dégradation de la qualité de vie.

Dans une fréquence moindre, on trouve certaines arthrites inflammatoires dont la polyarthrite rhumatoïde, maladie chronique pouvant entraîner une destruction articulaire progressive et des retentissements fonctionnels, psychologiques, sociaux et professionnels parfois graves pour le patient. Même s'il existe diverses manifestations systémiques, le signe caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde est une atteinte polyarticulaire qui se manifeste par une synovite inflammatoire chronique. Les signes spécifiques apparaissent progressivement avec une atteinte de plusieurs articulations notamment celles des mains, poignets et pieds puis des autres articulations dont souvent les genoux (50% des cas). Les manifestations articulaires sont caractérisées par des douleurs associées à un enraidissement matinal et un gonflement articulaire. La persistance de l'inflammation a pour conséquence une altération fonctionnelle d'importance variable.

D'autres pathologies rhumatologiques (goutte, chondrocalcinose etc.), traumatiques et tumorales du genou entraînent des douleurs d'intensité variable, une dégradation fonctionnelle et une dégradation de la qualité de vie peuvent également nécessiter le recours à une arthroplastie du genou.

Ces pathologies sont à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et sont susceptibles d'entraîner un handicap.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Une étude nationale de prévalence de l'arthrose symptomatique du genou standardisée sur la classe d'âge et le sexe a été réalisée auprès de sujets de 40 à 75 ans⁷. Elle a estimé la prévalence de l'arthrose symptomatique du genou à 4,7% pour les hommes et 6,6% pour les femmes. Elle a montré une répartition hétérogène des taux de prévalence selon les zones géographiques considérées (Bretagne, Côte d'Azur, Lorraine, Picardie, Paris et Toulouse). Les taux de prévalence les plus élevés sont observés en Picardie (6,6%) et en Lorraine (7,5%) et les moins élevés en Bretagne (3,3%) et Côte d'Azur (3,9%). Cette étude a ciblé

⁷ Guillemin F, Rat AC, Mazieres B, et al. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis : a two-phase population based survey. Osteoarthritis Cartilage 2011; 19 (11):1314-22.

des zones géographiques précises et ces données ne sont pas applicables à l'ensemble du territoire français.

Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, les études estiment la prévalence variable d'un pays à l'autre, oscillant entre 0,5 et 1%^{8,9}. En France, l'étude EPIRHUM2 menée auprès de 10 000 sujets retrouve une prévalence globale de 0,3 % chez les femmes et 0,09% chez les hommes⁷. La prévalence augmente avec l'âge.

04.2.3. IMPACT

Le remplacement de l'articulation du genou par une prothèse est la solution ultime du traitement de l'arthrose lorsque les médicaments sont devenus inefficaces. Les prothèses en oxyde de zirconium (OXINIUM) répondent à un besoin déjà couvert par d'autres prothèses de genou.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de GENESIS II OXINIUM ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu de GENESIS II OXINIUM est insuffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

⁸ Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France : 2001. Ann Rheum Dis 2005 ;64(10) :1427-30.

⁹ Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2005;4(3):130-6.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Hui C., Salmon L, Maeno S. et al. Five-year comparison of oxidized zirconium ans cobalt-chromium femoral components in total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2011; 93:624-630
Type de l'étude	Prospective, comparative, randomisée, monocentrique.
Date et durée de l'étude	Inclusion de janvier 2002 à décembre 2003
Objectif de l'étude	Comparer les implants fémoraux en Chrome cobalt (Cr-Co) et oxyde de zirconium (ZrO ₂ , OXINIUM).
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> Arthroplastie totale, bilatérale et simultanée du genou en raison d'une arthrose primitive <u>Critères de non-inclusion :</u> Flexion contracture > 15° Arthrite inflammatoire Co-morbidité empêchant une intervention bilatérale simultanée
Cadre et lieu de l'étude	Un centre en Australie
Produits étudiés	Modèle GENESIS II (Smith & Nephew) et implant fémoral soit en Chrome cobalt (Cr-Co) ou en oxyde de zirconium (ZrO ₂ , OXINIUM) cimenté.
Critère de jugement principal	Amplitude de mouvement en flexion évaluée avec un goniomètre
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement fonctionnels (Score Knee Society KSS et Score Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score KOOS), radiologique (alignement et radiotransparence), satisfaction et préférence des patients
Taille de l'échantillon	33 genoux par groupe
Méthode de randomisation	Pour chaque patient, les genoux étaient randomisés pour recevoir soit l'implant fémoral en chrome cobalt soit celui en oxyde de zirconium. Randomisation par blocs. Enveloppes scellées. Patients et évaluation postopératoire en aveugle.
Méthode d'analyse des résultats	Test de Mann-Whitney et test t de student.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	40 patients/ 80 genoux (effectif par groupe non renseigné). 38 patients/76 genoux suivis à 2 ans (1 décès et 1 perdu de vue) et 34 patients/68 genoux suivis à 5 ans (2 décès, 2 patients avec démence sénile et 1 perdu de vue).
Durée du suivi	5 ans
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les groupes sont dits comparables à l'inclusion mais seul le sex-ratio est rapporté : 25 femmes/15 hommes
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Pas de données chiffrées. Représentation graphique uniquement des résultats sur le critère principal (l'amplitude du mouvement en flexion). Les résultats sont rapportés comme étant non significatifs (NS) entre les deux groupes.

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Résultats fonctionnels (effectifs non rapportés)				
	Score Knee Society (KSS)		Oxyde de zirconium (ZrO ₂)	Chrome Cobalt (Cr-Co)	p
	2 ans		88	89	NS
	5 ans		89	92	NS
	Score Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)		Oxyde de zirconium (ZrO ₂)	Chrome Cobalt (Cr-Co)	p
	2 ans				
	Score douleur (/100)		93	93	NS
	Score qualité de vie (/100)		76	75	NS
	Score symptômes (/100)		76	75	NS
	Score fonction vie quotidienne (/100)		87	87	NS
	5 ans				
	Score douleur (/100)		90	93	NS
	Score qualité de vie (/100)		68	70	NS
	Score symptômes (/100)		84	86	NS
	Score fonction vie quotidienne (/100)		87	88	NS
	Radiologie à 5 ans (n=33)				
		Oxyde de zirconium (ZrO ₂)	Chrome Cobalt (Cr-Co)	p	
	2 ans				
	Alignement	184,7± 3,3°	185 ± 3,3°	NS	
	Liseré Radiotransparent				
< 4 (n : genoux)	36	35	NS		
5-9 (n : genoux)	3	4	NS		
	5 ans				
	Alignement	183,4± 3,1°	184,5 ± 2,9°	NS	
	Liseré Radiotransparent				
	<4 (n : genoux)	31	28	NS	
	5-9 (n : genoux)	2	5	NS	
	Satisfaction à 5 ans (analyse statistique entre chaque groupe non rapportée)				
	BOA (British Orthopaedic Association patient satisfaction scale)				
	Enthousiasme : n=27/34				
	Satisfaction : n=5/34				
	Evasif : n=2/34				
Déception : n=0					
Préférence des patients à 5 ans (analyse statistique entre chaque groupe non rapportée et résultats exprimés en pourcentage uniquement)					
38% préfère le CrCo, et 18% la prothèse en OXINIUM (p=0,02)					
44% sans préférence					
Effets indésirables	2 embolies pulmonaires				
Commentaires	Etude monocentrique. Les caractéristiques des patients à l'inclusion ne sont pas décrites, les données chiffrées concernant les résultats du critère de jugement principal ne sont pas renseignées, le nombre de patients analysés dans chaque groupe n'est pas précisé. Des auteurs ont été financés par Smith&nephew				

Référence	Kim YH, Park JW, Kim JS. Comparison of the Genesis II total knee replacement with oxidised zirconium and cobalt-chromium femoral components in the same patients: a prospective, double-blind, randomised controlled study. J Bone Joint Surg Br. 2012; 94(9): 1221-7																														
Type de l'étude	Prospective, contrôlée, randomisée, monocentrique																														
Date et durée de l'étude	Les dates d'inclusion et du suivi ne sont pas renseignées																														
Objectif de l'étude	Comparer les implants fémoraux en Chrome cobalt (Cr-Co) et oxyde de zirconium (ZrO ₂ , OXINIUM).																														
METHODE																															
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion</u> : Arthroplastie totale, bilatérale et simultanée du genou en raison d'une arthrose																														
Cadre et lieu de l'étude	Un centre en Corée du Sud																														
Produits étudiés	Modèle GENESIS II (Smith & Nephew), avec implant patellaire et insert tibial en polyéthylène (PE). L'implant fémoral était en Chrome cobalt (Cr-Co) ou en oxyde de zirconium (ZrO ₂ , OXINIUM), cimenté et le dessin de prothèse utilisé était le standard (cruciate retaining).																														
Critère de jugement principal	Evaluation fonctionnelle avec le Score de la Knee Society (KSS)																														
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement multiples (clinique, fonctionnel et radiologique)</u> : - Score WOMAC - Amplitude du mouvement (degré) - Niveau d'activité post-opératoire (Score UCLA) - Satisfaction du patient (EVA cotée de 1 à 10). - Examen radiologique avec recul minimum de 6 ans post-opératoire - Evaluation des particules de polyéthylène : poids, taille, aspect évaluées par analyse thermogravimétrique (TGA) et par microscope à balayage électronique.																														
Taille de l'échantillon	290 patients dans chaque groupe (580 genoux)																														
Méthode de randomisation	Pour chaque patient, les genoux étaient randomisés pour recevoir soit l'implant fémoral en chrome cobalt soit celui en oxyde de zirconium. Randomisation par ordinateur et assignation à l'aide d'enveloppes scellées																														
Méthode d'analyse des résultats	Test t de student et test du Chi2																														
RESULTATS																															
Nombre de sujets analysés	344 patients, 688 genoux [groupe Chrome cobalt (Cr-Co) n=344 patients, 344 genoux <i>versus</i> groupe oxyde de zirconium (ZrO ₂) n= 334, 344 genoux] étaient randomisés. 5 décès et 8 perdus de vue. 331 patients, 662 genoux analysés																														
Durée du suivi	Suivi moyen de 7,5 ans [6-8 ans]																														
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th>Paramètres</th><th>Total</th><th>Oxyde de Zirconium</th><th>Chrome-Cobalt</th><th>p</th></tr><tr><td>Homme : Femme (n)</td><td>91 : 240</td><td rowspan="7">Pas de donnée comparative et analyse statistique disponibles sur ces caractéristiques</td><td></td><td>-</td></tr><tr><td>Age moyen (années)</td><td>65,5 [±4,4]</td><td></td><td>-</td></tr><tr><td>Taille moyenne (cm) [ET]</td><td>156,9 [±7,5]</td><td></td><td>-</td></tr><tr><td>Poids moyen (kg) [ET]</td><td>65,1 [±9,2]</td><td></td><td>-</td></tr><tr><td>Indice de Masse Corporelle moyen (kg/m²) [ET]</td><td>26,5 [±6,5]</td><td></td><td>-</td></tr></table>					Paramètres	Total	Oxyde de Zirconium	Chrome-Cobalt	p	Homme : Femme (n)	91 : 240	Pas de donnée comparative et analyse statistique disponibles sur ces caractéristiques		-	Age moyen (années)	65,5 [±4,4]		-	Taille moyenne (cm) [ET]	156,9 [±7,5]		-	Poids moyen (kg) [ET]	65,1 [±9,2]		-	Indice de Masse Corporelle moyen (kg/m²) [ET]	26,5 [±6,5]		-
	Paramètres	Total	Oxyde de Zirconium	Chrome-Cobalt	p																										
	Homme : Femme (n)	91 : 240	Pas de donnée comparative et analyse statistique disponibles sur ces caractéristiques		-																										
	Age moyen (années)	65,5 [±4,4]			-																										
	Taille moyenne (cm) [ET]	156,9 [±7,5]			-																										
	Poids moyen (kg) [ET]	65,1 [±9,2]			-																										
	Indice de Masse Corporelle moyen (kg/m²) [ET]	26,5 [±6,5]			-																										
	D'autres informations sur des caractéristiques opératoires des patients sont disponibles																														

	dans la publication mais ne sont pas rapportés						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Le critère principal semble être le Score le Score de la Knee Society (KSS) mais il n'est pas clairement défini. Les résultats fonctionnels sur le Score moyen KSS n'étaient pas significatifs entre les deux groupes (cf. tableau ci-dessous)						
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires		Oxyde de Zirconium		Chrome-cobalt		P*	
	Paramètres	Pré-opératoire	Post-opératoire	Pré-opératoire	Post-opératoire	Pré-opératoire	Post-opératoire
	Score Moyen KSS [ET] (min-max)	27 [±9.7] (3-48)	95 [±5.0] (88-100)	27 [±9.8] (4-44)	94 [±6.0] (90- 100)	NS	NS
	Score Moyen de Fonction [ET] (min-max)	52 [±5.8] (8-75)	79 [±7.4] (45- 100)	52 [±5.8] (8-75)	79 [±7.4] (45-100)	NS	NS
	Score Moyen de Douleur [ET] (min-max)	0	46 [±4.0] (40- 50)	0	46 [±4.0] (39-50)	NS	NS
	Douleur (n, %)						
	Aucune	-	242 (73)	-	248 (75)	-	-
	Faible	-	87 (26)	-	80 (24)	-	-
	Modérée	17 (5)	2 (1)	17 (5)	3 (1)	-	-
	Forte	314 (95)	-	314 (95)	-	-	-
	Amplitude moyenne de mouvement (°) [ET] (min-max)	125 [±6.1] (70-150)	126 [±6.3] (80-145)	125 [±6.2] (60-150)	127 [±6.8] (90-145)	NS	NS
	Escaliers (n, %)						
	Normal	-	202 (61)	-	202 (61)	-	-
	Avec aide	331 (100)	129 (39)	331 (100)	129 (39)	-	-
	Score moyen WOMAC* [ET] (min-max)	64 [±13,5] (45-96)	22 [±15,8] (3-55)	64 [±13,5] (45-96)	22 [±15,8] (3-55)	NS	NS
	* t-test de Student						
	Résultats radiologiques pour les patients des deux groupes						
	Paramètres	Oxyde de Zirconium		Chrome-Cobalt		p*	
	Alignement moyen (*) [ET]						
	Pré-opératoire	11.2 [±3.8] (7- 21) varus		10.9 [±2.9] (6 - 18) varus		NS	
	Post-opératoire	5.6 [±3.6] (2 - 7) valgus		6.1 [±4.1] (1- 7) valgus		NS	
	Angle fémoral moyen (*) [ET]						
	Frontal	98 [±5.1] (92- 103)		97 [4.9] (93- 102)		NS	
	Sagittal	0.4 [0.3] (-8 -8)		0.2 [0.2] (-9- 9)		NS	
	Angle tibial moyen (*) [ET]						
Frontal	89 [3.9] (84 -92)		88 [3.5] (83 - 93)		NS		
Sagittal	84 [3.1] (78 - 88)		83 [2.9] (75 - 95)		NS		
Interligne articulaire moyen (mm) [ET]							
Pré-opératoire	16 [7.1] (9 -26)		17 [6.9] (7 - 28)		NS		
Post-opératoire	14 [6.9] (6 - 28)		14 [7.1] (7 - 26)		NS		
Décalage condylien postérieur moyen en mm [ET]							
Pré-opératoire	25 [7.1] (18 - 31)		24 [6.9] (19 - 34)		NS		
Post-opératoire	24 [6.9] (19 - 32)		24 [6.9] (13 - 32)		NS		
Liseré (< 1mm) (n, %)							
Côté fémoral							
Zone 1 (condyle fémoral antérieur)	7 (2)		8 (2)		-		
Côté tibial							

	Zone 1 (plateau tibial médian) 33 (10) 34 (10) - Liseré (> 1mm) (n, %) Côté fémoral et tibial 0 (0) 0 (0) - * t-test de Student
Effets indésirables	<u>Groupe Oxyde de Zirconium</u> : 2 cas d'infection, 17 cas d'insuffisance d'amplitude de mouvement (<120°) et 2 cas de douleur et gonflement. <u>Groupe Chrome-Cobalt</u> : 3 cas d'infection, 18 cas d'insuffisance d'amplitude de mouvement (<120°) et 3 cas de douleur et gonflement.
Commentaires	Etude monocentrique. Multiplicité des critères de jugement avec absence de précisions relatives aux critères de jugements principaux ou secondaires. Le nombre de patients analysés pour chaque groupe et chaque critère n'est pas précisé.