

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 octobre 2013

CONCLUSIONS

METASUL, couple de frottement métal-métal pour prothèse totale de hanche conventionnelle

Demandeur : ZIMMER France (France)

Fabricant : ZIMMER GmbH (Suisse)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	- Coxopathies fonctionnellement sévères provoquant un handicap quotidien, insuffisamment amélioré par un traitement médical bien conduit, après une période d'observation de quelques semaines à quelques mois chez des patients âgés de moins de 50 ans ainsi que pour des patients dont l'âge est compris entre 50 et 70 ans, ayant un niveau d'activité et une espérance de vie élevés ; - Fractures cervicales vraies chez des sujets âgés de moins de 70 ans avec une activité correspondant à un score de Parker supérieur ou égal à 6.
Service Rendu (SR) :	Suffisant pour les inserts METASUL associés à une tête métallique METASUL de diamètre 28 mm ou 32 mm, en raison de l'intérêt thérapeutique des prothèses à couple de frottement métal-métal. La Commission n'émet pas d'opposition à la demande de suppression d'inscription des 5 inserts ALLOCLASSIC ZWEYMÜLLER METASUL CSF, CLS METASUL, CLW METASUL à débord, KAPPA METASUL et ST NABOR METASUL sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.
Comparateur(s) retenu(s) :	Prothèses totales de hanche à couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel
Amélioration du SR :	ASR de niveau IV par rapport aux prothèses totales de hanche à couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	Avis METASUL du 26 mars 2013 Nouvelles données : ▪ Données relatives à l'intérêt fonctionnel et à la survie de l'implant : - Données provenant du registre australien rapportant, chez les patients de moins de 70 ans lors de l'implantation, la survie d'implant des couples de frottement METASUL et celles des couples de frottement métal-polyéthylène conventionnel. - Données du registre anglo-gallois rapportant, chez les patients de moins de 70 ans lors de l'implantation, la survie d'implant des couples de frottement METASUL. - Une étude contrôlée randomisée monocentrique ayant comme objectif de comparer les résultats cliniques et radiographiques du couple de frottement métal-métal METASUL à ceux du couple de frottement céramique-céramique CERASUL (céramique d'alumine pure). 111 patients (125 prothèses) sont inclus dans le groupe METASUL et 116 patients (125 prothèses) dans le groupe CERASUL. Le suivi moyen est de 9 ans (7-11). - Une série de cas incluant 165 patients (196 METASUL) avec un suivi moyen de 8,87 ans (7-13). Les critères de jugement sont les résultats fonctionnels, l'évolution des concentrations en ions cobalt et chrome et la survie. ▪ Données sur le dosage des ions métalliques chrome et cobalt - Une série de cas incluant 98 patients suivis au moins 10 ans après une arthroplastie de hanche avec un couple de frottement METASUL. Les critères de jugement sont les concentrations de cobalt et de chrome, les paramètres de la fonction rénale (concentration de créatinine, clairance de la créatinine) et l'hémogramme. - Une série de cas incluant 44 patients. Elle rapporte l'évolution des concentrations de chrome sérique de 6 mois à 7 ans après l'implantation d'une prothèse totale de hanche à couple de frottement METASUL.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR : Spécifications techniques :	- Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	- L'utilisation des prothèses à couple de frottement métal-métal n'est pas recommandée chez les femmes en âge de procréer. - Surveillance de la fonction rénale des patients implantés - Contre-indications : ▪ Insuffisance rénale ▪ Allergies au chrome, au cobalt et au nickel. Le dépistage d'une allergie à ces métaux doit être réalisé au moyen d'un interrogatoire du patient et éventuellement un test épicutané.
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement d'inscription est conditionné par : - la production de données de bonne qualité sur la survie de l'implant à long terme (avec comme événement la reprise quelle que soit la cause) ; - le descriptif des complications survenues chez les patients implantés. Les résultats de toutes les études en cours devront notamment être fournis.
Population cible :	De l'ordre de 25 000 patients par an.

Avis 1 définitif

Ces conclusions n'intègrent pas les résultats des travaux de l'ANSM et des travaux engagés au niveau européen visant à évaluer les risques associés aux prothèses de hanche métal-métal, qui sont en cours.

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).

Demande de suppression d'inscription des 5 inserts suivants : ALLOCLASSIC ZWEYMÜLLER METASUL CSF, CLS METASUL, CLW METASUL à débord, KAPPA METASUL et ST NABOR METASUL.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Modèle	Diamètre	Taille	Référence
Insert			
Insert Alpha Metasul neutre	28/32 mm	GG à QU 48 à 68 mm	01.00010.407 01.00010.408 01.00010.409 01.00010.410 01.00010.411 01.00010.412 01.00010.413 01.00010.414 01.00010.415 01.00010.416 01.00010.417 01.00010.709 01.00010.710 01.00010.711 01.00010.712 01.00010.713 01.00010.714 01.00010.715 01.00010.716 01.00010.717
Têtes			
Têtes Metasul cône 8/10	28/32 mm	S à L	01.01052.285 01.01052.286 01.01052.287 01.01052.325 01.01052.326 01.01052.327
Têtes Metasul cône 12/14	28/32 mm	S à XL	19.28.05 19.28.06 19.28.07 19.28.08 19.32.05 19.32.06 19.32.07 19.32.08
Têtes Metasul cône 14/16	28/32 mm	S à L	20.28.05 20.28.06 20.28.07 20.32.05 20.32.06 20.32.07

L'insert ALPHA METASUL ne peut être utilisé seul. Il doit être associé à une cupule métallique *metal-back* non cimentée.

01.2. CONDITIONNEMENT

Chaque implant est conditionné individuellement sous emballage de protection stérile.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

METASUL est inscrit sur la liste de produits et prestations remboursables depuis 1997.

Les indications admises au remboursement sont les suivantes :

- Coxopathies fonctionnellement sévères provoquant un handicap quotidien, insuffisamment amélioré par un traitement médical bien conduit, après une période d'observation de quelques semaines à quelques mois chez des patients âgés de moins de 50 ans ainsi que pour des patients dont l'âge est compris entre 50 et 70 ans, ayant un niveau d'activité et une espérance de vie élevés ;
- Fractures cervicales vraies chez des sujets âgés de moins de 70 ans avec une activité correspondant à un score de Parker supérieur ou égal à 6.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le BSI (n°0086), Grande-Bretagne.

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif METASUL est une articulation de hanche prothétique à couple de frottement métal-métal, destiné à être associé à une tige fémorale pour constituer une prothèse totale de hanche conventionnelle (PTH). Le couple de frottement METASUL est composé d'une cupule métallique non-cimentée associée à un insert ALPHA METASUL et d'une tête METASUL de diamètre 28 mm ou 32 mm.

Le composant acétabulaire est constitué de deux pièces : une cupule métallique non cimentée et un insert. Le composant acétabulaire modulaire s'articule à une tête fémorale METASUL en alliage de cobalt-chrome de diamètre 28 ou 32 mm.

L'insert ALPHA METASUL neutre (à bord plat) est constitué d'un corps en polyéthylène et d'une cavité interne en alliage de cobalt-chrome. Le tableau ci-dessous indique ses dimensions.

Nom de l'insert	Diamètre interne	Diamètre externe
Insert ALPHA METASUL	28 mm et 32 mm	Entre 48 et 68 mm (par pas de 2 mm)

Plusieurs longueurs de col et cônes morsés sont disponibles.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Remplacement prothétique de l'articulation de la hanche.

03.4. ACTE(S) ASSOCIE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 27, 31 mars 2012), plusieurs actes décrivent une arthroplastie de la hanche par pose de prothèse totale. Ces actes figurent au sous-paragraphe 14.3.2.6 «Arthroplastie coxofémorale» et au sous-paragraphe 14.3.2.7 «Ablation, changement et repose de prothèse coxofémorale».

Le code principalement utilisé pour décrire la pose de prothèse totale de hanche est intitulé «Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale» (NEKA020).

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

Les critères de jugement retenus par la Commission pour l'analyse des données des prothèses de hanche métal-métal sont les résultats fonctionnels, leur survie à long terme et les complications.

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Avis du 17 décembre 2003

En 2003, la Commission avait accordé un **service rendu suffisant** pour l'inscription du couple de frottement métal-métal METASUL sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, avec une amélioration de service rendu mineure (**ASR de niveau IV**) par rapport aux prothèses totales de hanche à couple de frottement polyéthylène-métal. Cet avis portait sur :

- deux cotyles monoblocs cimentés : MULLER et WEBER.
- le cotyle monobloc mixte non cimenté DUROM ;
- huit inserts METASUL ;
- les têtes METASUL de diamètre compris entre 28 et 60 mm.

Les indications retenues étaient « les sujets jeunes et actifs atteints de :

- coxarthrose,
- polyarthrite rhumatoïde,
- arthroses post-traumatiques,
- reprises de descellement prothétique,
- nécrose de la tête fémorale. »

L'évaluation de METASUL en termes de résultats fonctionnels et de complications reposait sur 4 séries de cas avec un suivi de 4 ans minimum.

La Commission avait précisé que le renouvellement d'inscription serait conditionné à la transmission de données de suivi à 10 ans, avec résultats intermédiaires à 4 ans, sur la migration des implants, la fréquence des luxations et sur un échantillon représentatif des patients implantés.

Avis du 17 février 2009

En 2009, la Commission avait accordé un service rendu :

- **Suffisant** pour les inserts METASUL associés à une tête métallique METASUL de diamètre 28 mm ou 32 mm avec une **ASR de niveau IV** par rapport aux prothèses totales de hanche à couple de frottement polyéthylène conventionnel-métal ;
- **Insuffisant** pour le couple de frottement composé du cotyle cimenté MULLER associé à une tête METASUL de diamètre 28 mm en raison du taux élevé de descellement observé pour ce couple de frottement et de l'avis des experts consultés sur ce sujet lors de la révision des descriptions génériques de prothèses de hanche ;
- **Insuffisant** pour le couple de frottement composé du cotyle non cimenté DUROM associé à une tête METASUL LDH de grand diamètre en raison de l'insuffisance des données cliniques sur ce couple.

Les indications retenues pour les inserts METASUL associés à une tête métallique METASUL de diamètre 28 mm ou 32 mm étaient les suivantes :

- Coxopathies fonctionnellement sévères provoquant un handicap quotidien, insuffisamment amélioré par un traitement médical bien conduit, après une période d'observation de quelques semaines à quelques mois chez des patients âgés de moins de 50 ans ainsi que pour des patients dont l'âge est compris entre 50 et 70 ans, ayant un niveau d'activité et une espérance de vie élevés ;
- Fractures cervicales vraies chez des sujets âgés de moins de 70 ans avec une activité correspondant à un score de Parker supérieur ou égal à 6.

Pour les inserts METASUL fixés à une cupule métallique non cimentée, associés à une tête METASUL de diamètre 28 ou 32 mm, l'avis reposait sur les données spécifiques suivantes en ce qui concerne la reprise des implants et les scores fonctionnels :

- Un essai contrôlé randomisé incluant 191 patients dont 103 patients dans le groupe de patients implantés avec une prothèse à couple de frottement METASUL avec un suivi clinique de 1 an. Cet essai visait à comparer les performances et les risques à court terme des prothèses de resurfaçage par rapport aux prothèses totales de hanche METASUL, constituant le groupe contrôle. Sur les 103 patients du groupe METASUL, une reprise avait eu lieu pour luxation.

- Neuf séries de cas dont 5 sur les versions actuelles d'inserts incluant au total 354 patients revus en moyenne entre 7 et 12,3 ans et 4 séries de cas sur les générations précédentes d'inserts incluant au total 585 patients revus en moyenne à 7 ans ;

Au plus long recul clinique, les taux de survie rapportés dans ces séries de cas étaient compris entre 82% et 98,6% à 10 ans en considérant comme événement d'intérêt la reprise de l'implant quelle que soit la cause.

Cet avis s'appuyait aussi sur le rapport d'évaluation des prothèses de hanche réalisé en 2007 par la HAS dans le cadre de la révision des descriptions génériques des prothèses de hanche¹.

La commission avait précisé que le renouvellement d'inscription serait conditionné par :

- les données mises à jour sur la survie de l'implant (avec comme événement la reprise quelle que soit la cause) ;
- le descriptif des complications survenues chez les patients implantés.

Le cas des patients non analysés devait être argumenté (nombre de perdus de vue et de décès, causes).

Avis du 26 mars 2013

Dans le cadre de la réévaluation du service rendu des prothèses totales de hanche à couple de frottement métal-métal inscrites sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) mentionnée à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale suite à l'autosaisine de la CNEDiMTS du 20 mars 2012, la Commission a actualisé l'avis précédent et émis le 26 mars 2013 un avis de **Service rendu suffisant** pour METASUL de diamètre inférieur ou égal à 32 mm.

Les indications retenues n'ont pas été modifiées par rapport à celles retenues sur la LPPR.

En revanche, les éléments transmis par le fabricant n'ayant pas permis d'établir la preuve de la supériorité en termes fonctionnels et de survie pour la prothèse METASUL, la Commission a diminué l'ASR en se prononçant pour une absence d'amélioration de service rendu (**ASR de niveau V**) par rapport aux prothèses totales de hanche à couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel.

Les modalités d'utilisation ont été précisées comme suit :

- L'utilisation des prothèses à couple de frottement métal-métal n'est pas recommandée chez les femmes en âge de procréer.

¹ Haute Autorité de santé. Evaluation des prothèses de hanche - Révision des descriptions génériques de la liste de produits et prestations remboursables « implants articulaires de hanche ». Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2007
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_674535/evaluation-des-protheses-de-hanche

- Surveillance de la fonction rénale des patients implantés
- Contre-indications :
 - Insuffisance rénale
 - Allergies au chrome, au cobalt et au nickel. Le dépistage d'une allergie à ces métaux doit être réalisé au moyen d'un interrogatoire du patient et éventuellement un test épicutané.

Enfin, les conditions du renouvellement d'inscription redéfinies par la Commission sont les suivantes :

« - production de données de bonne qualité sur la survie de l'implant **à long terme** (avec comme événement la reprise quelle que soit la cause) ;

- descriptif des complications survenues chez les patients implantés.

Les résultats de toutes les études en cours devront notamment être fournis. »

Cet avis reposait sur des données non spécifiques et sur des données spécifiques ; elles sont détaillées ci-après.

- Données non spécifiques : Rapport d'évaluation des prothèses totales de hanche à couple de frottement métal-métal réalisé par la CNEDiMTS en 2013²

Concernant les prothèses totales de hanche conventionnelles à couple de frottement métal-métal avec têtes fémorales de petit diamètre (inférieur ou égal à 32 mm), le rapport d'évaluation conclut que :

- La littérature et les registres nationaux rapportent :
 - des résultats fonctionnels comparables à ceux du couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel (couple de frottement de référence) ;
 - un taux de survie de ce type de prothèses plus important que celui du couple de frottement de référence chez les patients ayant moins de 50 ans et équivalent pour les sujets de plus de 50 ans ;
 - l'absence d'inconvénient spécifique : peu d'ostéolyses, de métalloses et de douleurs inguinales.
- Les experts auditionnés considèrent majoritairement qu'elles ont un intérêt dans leurs indications actuellement remboursées.

- Données spécifiques relatives à l'intérêt fonctionnel et à la survie de l'implant

L'évaluation du couple de frottement METASUL avec tête fémorale de diamètre inférieur ou égal à 32 mm repose sur 10 études cliniques transmises par le fabricant. Deux articles, l'un³ retenu dans l'avis précédent, l'autre⁴ ne rapportant pas de résultats en termes fonctionnel ou de survie, n'ont pas été retenus.

Les 10 études retenues sont des séries de cas^{5,6,7,8,9,10,11,12,13}, dont une série comparative (comparaison historique) *versus* céramique-polyéthylène¹⁴.

² Haute Autorité de santé. Prothèses totales de hanche à couple de frottement métal-métal. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2013

³ Eswaramoorthy V, Moonot P, Kalairajah Y, Biant L C, and Field R E: The Metasul metal-on-metal articulation in primary total hip replacement: clinical and radiological results at ten years. J Bone Joint Surg Br. 2008;90:1278-83

⁴ Weissinger M, Gröbl A, Pöll G. Serum-Cobalt Levels with Metal-on-Metal Bearings in the Cement-Free Total Hip Arthroplasty Results Covering Two Years; Prospective Study. Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca 2011;78:410-5

⁵ Beldame J, Carreras F, Oger P, Beaufils P. Cementless cups do not increase osteolysis risk in metal-on-metal total hip arthroplasty. Apropos of 106 cases. Orthop Traumatol Surg Res. 2009;95:478-90

⁶ Girard J, Bocquet D, Autissier G, Fouilleron N, Fron D, and Migaud H: Metal-on-metal hip arthroplasty in patients thirty years of age or younger. J Bone Joint Surg [Am]. 2010;92:2419-26

⁷ Holloway I, Walter WL, Zicat B, Walter WK. Osteolysis with a cementless second generation metal-on-metal cup in total hip replacement. Int Orthop. 2009;33:1537-42

⁸ Hwang KT, Kim YH, Kim YS, Choi IY. Cementless Total Hip Arthroplasty With a Metal-on-Metal Bearing in Patients Younger Than 50 Years. J Arthroplasty. 2011;26:1481-7

⁹ Neuerburg C, Impellizzeri F, Goldhahn J, Frey Ph, Naal FD, von Knoch M, Leunig M, von Knoch F. Survivorship of second-generation metal-on-metal primary total hip replacement. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 2012; 132:527-33

¹⁰ Randelli F, Banci L, D'Anna A, Visentin O, Randelli G. Cementless Metasul metal-on-metal total hip arthroplasties at 13 years. J Arthroplasty. 2012;27:186-92

Elles incluent au total 1735 patients (1983 METASUL) pour des suivis moyens allant de 3,5 ans à 13 ans. Les taux de survie rapportés dans ces séries de cas vont de 88% à 100%, avec un recul de 10 à 12 ans, en considérant comme événement la reprise de l'implant quelle que soit la cause.

La Commission a conclu que les études cliniques fournies pour cette réévaluation étaient de faible qualité méthodologique et ne répondaient pas à la demande formulée par la commission en 2009.

Néanmoins, les données spécifiques à METASUL avec tête fémorale de diamètre inférieur ou égal à 32 mm rapportaient des taux de survie allant de 88% à 100%, avec un recul de 10 à 12 ans. Ces données étaient cohérentes par rapport aux données de la littérature et des registres nationaux analysées en 2013 par la CNEDiMTS.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

- Données spécifiques de registres nationaux d'arthroplastie de hanche

- Données spécifiques du registre australien (**données confidentielles**¹⁵) :

Une requête d'extraction de données de survie, propres aux références des têtes et inserts METASUL faisant l'objet de la demande de renouvellement d'inscription, a été effectuée par Zimmer Australie auprès de l'*Australian Orthopaedic Association (AOA)* le 30 janvier 2013. Il s'agit d'une analyse comparative des reprises de prothèses METASUL (insert ALPHA METASUL et tête METASUL) *versus* celles des prothèses métal-polyéthylène conventionnel (de diamètre de tête fémorale inférieur ou égal à 32 mm) implantées en Australie en première intention (quel que soit le diagnostic), chez les patients âgés de moins de 70 ans. L'analyse des données de survie porte sur les données disponibles du 1er septembre 1999 au 31 décembre 2011.

La requête d'extraction et les résultats de cette analyse par l'AOA sont fournis. Les méthodes statistiques employées pour l'analyse des données propres à la requête de Zimmer sont celles utilisées dans le rapport annuel du registre australien.

Les résultats incluent le nombre total de prothèses implantées, le nombre de reprises, le nombre annuel de reprises pour 100 prothèses (IC 95%), le taux cumulé de reprise à 5 ans (IC 95%) et le taux cumulé de reprise à 10 ans (IC 95%).

Sur la période septembre 1999 – décembre 2011, 2676 couples de frottement METASUL et 6879 couples de frottement métal-polyéthylène conventionnel ont été implantés chez des patients âgés de moins de 70 ans.

Chez les patients de moins de 70 ans lors de l'implantation, le registre australien rapporte un taux cumulé de reprise à 5 ans de même ordre pour METASUL et pour le couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel et un taux cumulé de reprise à 10 ans plus faible pour METASUL que pour le couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel.

Par ailleurs, chez ces patients, les résultats rapportent un risque de reprise, ajusté sur l'âge et le sexe, du couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel de diamètre inférieur

¹¹ Saito S, Ishii T, Mori S, Hosaka K, Ootaki M, Tokuhashi Y. Long-term results of metasul metal-on-metal total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 2010;33. doi: 10.3928/01477447-20100625-11

¹² Streitz MR, Schröder K, Körber M, Merle C, Gotterbarm T, Ewerbeck V, Aldinger PR. High survival in young patients using a second generation uncemented total hip replacement. *International Orthopaedics* 2011. DOI 10.1007/s00264-011-1399-z

¹³ Vigler M, Greental A, Kaminsky AJ, Shauer L, Salai M, Soudry M. Early results of total hip replacement with the Metasul Metal-on-Metal cementless prosthesis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2010;68:11-4

¹⁴ Migaud H, Putman S, Krantz N, Vasseur L, Girard J. Cementless metal-on-metal versus ceramic-on-polyethylene hip arthroplasty in patients less than fifty years of age: a comparative study with twelve to fourteen-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:137-42

¹⁵ S'agissant de données confidentielles, les résultats chiffrés ne sont pas rapportés dans l'avis. Les éléments rapportés sont la méthode et les résultats non chiffrés.

ou égal à 32 mm significativement plus important que pour le couple METASUL inférieur ou égal à 32 mm.

Les causes de reprise sont détaillées pour les 2 groupes étudiés. Les principales causes de reprise sont, par ordre décroissant de fréquence et dans les 2 groupes, le descellement, la luxation, l'infection, la fracture et la sensibilité au métal.

Le descellement est une cause de reprise plus fréquente pour le couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel que pour le couple de frottement METASUL.

La fréquence de luxations et d'infections est de même ordre pour les 2 types de couples de frottement.

La fracture et la sensibilité au métal sont des causes de reprise plus fréquentes pour le couple de frottement METASUL que pour le couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel.

▪ Données spécifiques du registre anglo-gallois (**données confidentielles**¹⁵):

Les données sur la survie du couple de frottement METASUL de diamètre ≤ 32 mm, non cimenté, implanté en première intention chez les patients âgés de moins de 70 ans, disponibles au 31 décembre 2012, ont été extraites¹⁶ du registre anglo-gallois et analysées. Elles sont fournies avec le protocole d'extraction des données. Il n'a pas été possible de comparer ces résultats avec ceux des prothèses métal-polyéthylène conventionnel de diamètre ≤ 32 mm implantées chez les patients âgés de moins de 70 ans, car la société ZIMMER n'a pas accès aux données sur les produits commercialisés par les autres sociétés. Les résultats portent sur les références inscrites sur la LPPR.

Les dossiers sur les patients implantés avec une prothèse de hanche sont identifiés dans la base de données par la référence du composant acétabulaire (cotyle *metal-back*) et de la tige. Les dossiers comprenant un cotyle *metal-back* compatible avec l'insert ALPHA METASUL ont été sélectionnés. Les références des inserts et des têtes associés aux cotyles *metal-back*, ainsi que l'âge des patients ont été extraits à partir des dossiers.

Seules les données sur les patients âgés de moins de 70 ans au moment de l'intervention et implantés avec les références d'inserts combinées avec celles des têtes correspondant à la demande ont été retenues.

Les données retenues ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier (survie) en utilisant des intervalles de confiance de 95%. L'évènement est la reprise d'un composant de la prothèse (tige, tête, insert, cotyle *metal-back*). Les informations suivantes sont documentées : date de la reprise, raisons de la reprise, composants retirés. Les analyses statistiques sur les fréquences de chaque cause et type de reprises des inserts et des têtes sont aussi effectuées.

Sur la période 2007 - 2012, 407 couples de frottement METASUL de diamètre ≤ 32 mm ont été implantés chez des patients âgés de moins de 70 ans et inclus dans le registre. Ce nombre est six fois moins élevé que le nombre de couples de frottement METASUL enregistrés dans le registre australien entre 1999 et 2011.

Le taux cumulé de reprise du couple de frottement METASUL est donné pour 5 ans et pour 6 ans de recul, son intervalle de confiance est très large, ce qui rend compte de l'imprécision de son estimation.

De plus, les données de survie des prothèses à couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel de diamètre ≤ 32 mm implantées chez les patients âgés de moins de 70 ans lors de l'implantation ne sont pas disponibles.

En raison de ces limites, les données de survie de METASUL provenant du registre anglo-gallois ne peuvent être rapportées ici.

¹⁶ Les données du registre de suivi des implants ZIMMER sont accessibles à un employé qualifié de la société ZIMMER.

Dans cette analyse, les deux premières causes (*ex-æquo*) de reprise du couple de frottement METASUL de moins de 32 mm de diamètre chez les patients de moins de 70 ans sont la luxation et le descellement aseptique de la tige. Viennent ensuite la douleur, le mauvais alignement du composant acétabulaire, le mauvais alignement de la tige, l'infection puis l'usure du composant acétabulaire.

- Données spécifiques publiées :

Une recherche documentaire effectuée par le demandeur depuis le dernier dépôt de dossier (renouvellement d'inscription) en 2009 et jusqu'en décembre 2012 a permis d'identifier 16 études cliniques publiées : 13 rapportant des résultats sur la survie de la prothèse et/ou sur les scores fonctionnels, 2 rapportant des résultats uniquement sur la concentration en ions métalliques et 1 sur l'ostéolyse.

▪ Survie de la prothèse et/ou résultats fonctionnels

Les 13 études sur la survie de l'implant METASUL et/ou les scores fonctionnels (de Harris, UCLA, WOMAC, Merle-d'Aubigné) comprennent :

- 2 études prospectives comparatives randomisées, étudiant le couple de frottement METASUL *versus* céramique-céramique (Desmarchelier 2013¹⁷ et Weissinger 2011⁴),
- 11 séries de cas^{5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,18}, dont une série avec comparaison historique *versus* céramique-polyéthylène¹⁴.

Parmi ces études, 11 avaient été fournies en mars 2012 par Zimmer en vue de l'actualisation d'avis par la Commission en mars 2013 ; l'une d'elles (Weissinger 2011⁴) n'avait pas été retenue car ne rapportant pas de résultats sur la survie (uniquement résultats fonctionnels et relatifs à l'évolution de la concentration sérique des ions métalliques). En outre, l'insert utilisé dans l'étude de Weissinger *et al.* n'est pas l'insert ALPHA METASUL faisant l'objet de cette demande de renouvellement d'inscription. Il s'agit d'un insert entièrement métallique (sa surface externe n'étant pas en polyéthylène, à la différence de celle des inserts objets de la demande de renouvellement d'inscription). Cette étude n'est ainsi pas retenue.

Au total, deux nouvelles études sont fournies et retenues : une étude contrôlée randomisée¹⁷ *versus* céramique-céramique (résumée ci-dessous et détaillée en annexe) et une série de cas¹⁸.

Etude Desmarchelier¹⁷

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée monocentrique ayant comme objectif de comparer les résultats cliniques et radiographiques de la prothèse totale de hanche avec couple de frottement métal-métal METASUL à ceux de la prothèse totale de hanche avec couple de frottement céramique-céramique CERASUL (céramique d'alumine pure).

Le groupe METASUL comporte 111 patients (125 prothèses) âgés de 63,7 ± 12,7 ans lors de l'implantation ; 92 patients ont été analysés (19 patients décédés). Le groupe contrôle CERASUL comporte 116 patients inclus (125 prothèses) âgés de 59,6 ± 14,6 ans lors de l'implantation ; 103 patients ont été analysés (13 patients décédés).

Dans les deux groupes, le diamètre des têtes fémorales est de 28 mm. L'insert METASUL utilisé est en métal-polyéthylène. Le suivi moyen est de 9 ans (7-11).

Il n'y a pas de critère de jugement principal, mais de nombreux critères de jugement cliniques et radiologiques recueillis par un observateur indépendant en vue de s'affranchir du biais de mesure.

Les résultats concernant les scores fonctionnels, la satisfaction des patients et les résultats radiologiques sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

¹⁷ Desmarchelier R, Viste A, Chouteau J, Lerat JL, Fessy MH. Metasul vs Cerasul bearings: a prospective, randomized study at 9 years. J Arthroplasty. 2013;28(2):296-302

¹⁸ Bernstein M, Desy N.M., Petit A., Zukor D.J., Hulk O.L., Antoniou J. Long-term follow-up and metal ion trend of patients with metal-on-metal total hip arthroplasty. International Orthopaedics (SICOT).2012 ;36:1807-12

Scores fonctionnels (variation préopératoire-postopératoire) et Satisfaction des patients	METASUL	CERASUL	p
Score Harris moyen	+ 38,1	+ 38,5	Non renseigné
Score Postel Merle d'Aubigné	+ 4,4	+ 3,9	Non renseigné
Patients satisfaits ou très satisfaits (%)	96,8%	96,4%	Non renseigné
Inclinaison moyenne du composant acétabulaire	51,3° ± 5,4°	52,1° ± 5,5°	Non renseigné
Ossification ectopique de grade de Brooker 1 et 2, en % de patients	96,8%*	97,6%*	Non renseigné

* patients asymptomatiques

Il y a eu trois reprises dans le groupe METASUL (1 descellement aseptique, 1 cas de non ostéointégration de la tige et 1 infection profonde tardive) et une reprise dans le groupe CERASUL (fracture de l'insert).

Le taux de survie à 9 ans est estimé à partir des courbes de survie de Kaplan-Meier. Les résultats sont donnés dans le tableau ci-dessous :

Survie à 9 ans en fonction de la cause de reprise	METASUL	CERASUL
Toutes causes confondues	97,6 %	99,2 %
Descellement aseptique	98,4 %	100 %

Cette étude comporte certaines limites méthodologiques. La méthode de randomisation n'est pas précisée, la comparabilité des groupes à l'inclusion n'est donc pas assurée. Il n'y a pas de définition d'un critère de jugement principal, ni de calcul du nombre de sujets nécessaires. Par ailleurs, il n'y a pas d'élément permettant de savoir si le patient est en aveugle de son traitement ou non.

Au total, en raison des nombreux biais méthodologiques de cette étude, les résultats rapportés sont exploratoires et ne permettent pas de conclure en faveur de l'un ou de l'autre type de prothèse. Il faut d'ailleurs souligner que les résultats chiffrés fournis sont descriptifs, ils ne font pas l'objet d'analyse statistique.

Etude Bernstein¹⁸

Il s'agit d'une série de cas incluant 165 patients (196 prothèses de hanche METASUL avec tête fémorale de 28 mm de diamètre) avec un suivi moyen de 8,87 ans (étendue : 7 à 13 ans). Cent soixante-trois (163) prothèses ont été prises en compte pour l'analyse de survie (21 patients perdus de vue, 2 patients décédés de cause sans lien avec l'intervention et 11 patients ayant eu une reprise précoce entre 0,4 et 2,8 ans (1,1 an en moyenne) en lien avec un rappel de produit par le fabricant en raison de la présence d'un résidu d'huile sur les cotyles empêchant leur ostéointégration).

La survie à 8,87 ans est estimée à 91,3% et à 97,5% en excluant les 11 hanches reprises pour cause de rappel de produit par le fabricant.

Outre les 11 reprises liées au rappel de produit, 4 autres reprises ont été effectuées dans les situations suivantes : 2 cas d'infection à 0,2 et 7 ans, un descellement de la tige à 1,3 an et 1 cas de descellement de cotyle à 9 ans.

Les résultats fonctionnels et l'évolution des concentrations en ions cobalt et chrome sont détaillés pour un sous-groupe de 82 patients (87 prothèses) âgés de 50,9 ans (17 – 65) lors de l'intervention. Dans la mesure où les modalités de constitution de ce sous-groupe sont peu explicites, ces résultats ne sont pas rapportés ici.

Les taux de survie d'implant rapportés par cette étude sont cohérents avec les données déjà disponibles sur le couple de frottement METASUL. Par ailleurs, les résultats apportés par cette série de cas sont de nature exploratoire.

▪ Sécurité

Des données sur la sécurité de METASUL ou sur les concentrations d'ions métalliques et leurs conséquences ou sur l'ostéolyse observée après l'implantation du couple de frottement METASUL avec tête fémorale de diamètre ≤ 32 mm sont rapportées dans les études citées précédemment et dans des études spécifiques. Trois études complémentaires sont fournies :

- l'une¹⁹ était déjà fournie lors du renouvellement d'inscription de 2009 et n'est donc pas retenue dans le cadre de cette demande de renouvellement d'inscription ;
- les deux autres^{20, 21} étaient fournies en 2012 pour l'actualisation d'avis dans le cadre de la réévaluation des prothèses de hanche métal-métal, mais n'avaient pas été retenues en raison de leurs critères de jugement (concentrations sériques en ions métalliques) qui n'étaient ni la survie, ni des résultats fonctionnels. Les résultats de ces études sont rapportés.

Etude Marker²¹

Cette série de cas a inclus 98 patients âgés de 56 ans en moyenne (étendue : 22 – 79) lors de l'intervention et suivis au moins 10 ans. Les patients ont eu entre 1992 et 1994 une arthroplastie de hanche avec un couple de frottement METASUL (tête METASUL de 28 mm de diamètre). 75 patients ont été évalués au dernier suivi (15 patients décédés, 8 perdus de vue et 3 exclus de l'analyse car ayant une insuffisance rénale chronique avant l'intervention). Cette série rapporte, à 10 ans, une concentration médiane de cobalt de 0,75 µg/l (0,3-50,10) et une concentration médiane de chrome de 0,95 µg/l (0,3-58,6).

La concentration de créatinine médiane dans le sérum est passée de 0,88 mg/dl (0,63-1,21) en préopératoire à 0,86 mg/dl (0,55-1,51) à 10 ans de suivi ($p=0,609$). La médiane de la clairance de la créatinine est passée de 77,50 ml/min (53,46-106,5) chez les femmes et de 86,22 ml/min (62,47-114,6) chez les hommes en préopératoire à 76,89 ml/min (52,03-110,0) chez les femmes et 87,90 ml/min (62,08-154,02) chez les hommes à 10 ans de suivi ($p<0,001$). Bien qu'étant statistiquement significativement différente entre T0 et à 10 ans de suivi, elle est restée dans des valeurs normales chez les femmes et chez les hommes (les valeurs de référence étant ≥ 65 ml/min chez les femmes de 60 ans et ≥ 80 ml/min chez les hommes de 60 ans).

Ainsi, les paramètres de la fonction rénale des patients inclus dans cette étude sont restés normaux jusqu'à au moins 10 ans de suivi.

Par ailleurs, l'hémogramme est non modifié après l'intervention et jusqu'à au moins 10 ans de suivi.

Etude Maezawa²⁰

Cette série de cas a inclus 44 patients âgés de 61,5 ans en moyenne (étendue : 22 – 79) lors de l'implantation d'une prothèse totale de hanche à couple de frottement METASUL avec tête METASUL de 28 mm de diamètre.

Elle rapporte l'évolution des concentrations de chrome sérique de 6 mois à 7 ans postopératoire.

¹⁹ Carr AM. Osteolysis in patients with a metal-on-metal hip arthroplasty. ANZ J Surg. 2008;78(3):144-7

²⁰ Maezawa K, Nozawa M, Yuasa T, Aritomi K, Matsuda K, Shitoto K. Seven years of chronological changes of serum chromium levels after Metasul metal-on-metal total hip arthroplasty. J Arthroplasty 2010;25(8):1196-200

²¹ Marker M, Grubl A, Riedl O, Heinze G, Pohanka E, Kotz R. Metal-on-metal hip implants: do they impair renal function in the long-term? A 10-year follow-up study. Arch Orthop Trauma Surg 2008;128(9):915-9

	Concentration de chrome sérique moyenne en µg/l ±écart-type (étendue)
A 6 mois	0,75 ± 0,80 (0,1-3,1)
A 1 an	1,03 ± 0,96 (0,1-5,7)
A 2 ans	1,38 ± 0,83 (0,1-3,5)
A 3 ans	1,76 ± 1,79 (0,1-9,9)
A 4 ans	1,60 ± 1,29 (0,3-5,6)
A 5 ans	1,52 ± 1,08 (0,3-5,5)
A 6 ans	1,56 ± 1,53 (0,1-9,3)
A 7 ans	1,68 ± 1,28 (0,3-5,3)

Une augmentation de la concentration moyenne de chrome sérique entre 6 mois et 3 ans postopératoire est rapportée. Les concentrations moyennes observées sont significativement différentes entre celle à 6 mois et celles à 2, 3, 4, 5, 6 et 7 ans, respectivement (p tous inférieurs à 0,01).

Il y a une différence significative entre la concentration à 1 an postopératoire et celles à 3 ans ($p < 0,01$) et à 4 ans ($p < 0,05$) respectivement.

La concentration moyenne de chrome sérique est stable après 3 ans postopératoire (différences non significatives des concentrations entre 3 et 7 ans postopératoire) autour de 1,6 µg/l.

Les résultats rapportés par ces deux séries de cas sont de nature exploratoire. De plus, selon les recommandations françaises et internationales, il n'y a pas de consensus sur l'existence d'une valeur seuil de toxicité des ions métalliques ni sur une durée de contact susceptible d'entraîner des effets secondaires.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les incidents de matériovigilance notifiés à l'Afssaps, devenue ANSM, sur l'insert ALPHA METASUL et la tête METASUL sont détaillés ci-dessous.

Le nombre de têtes METASUL de diamètre ≤ 32 mm implantées en France de janvier 2008 à décembre 2012 étaient de 12 030. Durant cette période, 9 déclarations de matériovigilance ont été effectuées sur ce produit :

- 3 pour douleurs dont 1 avec présence de fragments métalliques,
- 3 conditionnements défectueux ou erreur sur l'étiquette,
- 2 pour reprise de cotyle suite à un descellement,
- 1 reprise pour métallose.

Le nombre d'inserts alpha METASUL ≤ 32 mm implantés en France de janvier 2008 à décembre 2012 étaient de 10 290. Durant cette période 4 déclarations ont été faites à l'Afssaps, devenue ANSM :

- 2 pour reprise de cotyle dont 1 avec métallose,
- 2 luxations.

Les données spécifiques du registre australien rapportent, chez les patients de moins de 70 ans lors de l'implantation, un taux cumulé de reprise à 5 ans de même ordre pour METASUL et pour le couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel et d'un taux cumulé de reprise à 10 ans plus faible pour METASUL que pour le couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel.

Les 4 nouvelles études cliniques fournies pour cette évaluation sont de faible qualité méthodologique et ne répondent pas à la demande formulée par la Commission en 2009.

Au total, les données spécifiques à METASUL avec tête fémorale de diamètre inférieur ou égal à 32 mm rapportent des taux de survie allant de 91% à 97%, avec un recul de 10 à 12 ans. Ces données sont cohérentes par rapport aux données de la littérature et des registres nationaux analysées en 2013 par la CNEDiMTS.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La mise en place d'une prothèse de hanche est le dernier recours pour les pathologies articulaires concernées. Les prothèses totales de hanche diffèrent par leur mode de fixation (avec ou sans ciment) et par les matériaux constituant le couple de frottement de l'articulation prothétique (métal-polyéthylène, céramique-polyéthylène, céramique-céramique, métal-métal). Le polyéthylène peut être conventionnel ou hautement réticulé.

Les conclusions du rapport d'évaluation des prothèses de hanche de 2007 précisait que :
« La place dans la stratégie thérapeutique des prothèses à couple de frottement métal-métal est la même que celle des prothèses à couple de frottement céramique d'alumine-céramique d'alumine. L'intérêt du couple de frottement métal-métal est attendu être supérieur à celui du couple de référence pour des patients âgés de moins de 50 ans, ainsi que pour des patients dont l'âge est compris entre 50 et 70 ans, ayant un niveau d'activité et une espérance de vie élevés. En revanche, pour les patients âgés de plus de 70 ans, l'intérêt du couple de frottement métal-métal n'est pas supérieur à celui du couple de frottement de référence. En effet, du fait de la moindre activité de cette population, l'usure consécutive du couple de frottement est compatible avec une durée de vie d'implant optimale. La probabilité d'avoir à effectuer une reprise prothétique pour descellement aseptique est faible dans cette population. »

Compte tenu des données cliniques disponibles sur le couple de frottement METASUL composé d'un insert ALPHA METASUL et d'une tête METASUL de diamètre 28 mm ou 32 mm, ce couple de frottement a un intérêt dans les indications suivantes :

- **coxopathies fonctionnellement sévères provoquant un handicap quotidien, insuffisamment amélioré par un traitement médical bien conduit, après une période d'observation de quelques semaines à quelques mois chez des patients âgés de moins de 50 ans ainsi que pour des patients dont l'âge est compris entre 50 et 70 ans, ayant un niveau d'activité et une espérance de vie élevés ;**
- **fractures cervicales vraies survenant chez des patients âgés de moins de 70 ans avec une activité correspondant à un score de Parker supérieur ou égal à 6.**

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les prothèses totales de hanche sont indiquées dans les coxopathies symptomatiques évoluées de la hanche, dominées par l'arthrose primitive ou secondaire, la polyarthrite rhumatoïde et la nécrose aseptique de la tête fémorale.

Les coxopathies sont caractérisées par la destruction du cartilage de l'articulation de la hanche. Les symptômes principaux sont des douleurs aiguës ou chroniques, accompagnées d'une limitation des mouvements, entraînant une dégradation de la qualité de vie des patients, et une incapacité fonctionnelle partielle ou totale.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence des coxopathies symptomatiques est estimée en 2005 en France à 416 300 personnes. L'incidence (en considérant la pose d'une prothèse de hanche comme un bon indicateur de l'existence d'une coxopathie symptomatique) était estimée à 90 000 personnes par an, selon les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) en 2005.

En 2012, 85 290 actes de « remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale » (NEKA020) ont été recensés par le PMSI.

04.2.3. IMPACT

Le remplacement de l'articulation de la hanche par une prothèse est la solution ultime du traitement de l'arthrose (ou autre coxopathie) lorsque les médicaments sont devenus inefficaces. Le couple de frottement métal-métal METASUL répond à un besoin déjà couvert par les autres couples de frottement de prothèses totales de hanche inscrits sur la LPPR.

Compte tenu de la gravité et de la prévalence importante des coxopathies symptomatiques dans la population française ainsi que de l'amélioration fonctionnelle apportée par l'arthroplastie de la hanche chez les patients atteints, il existe un intérêt de santé publique des prothèses totales de hanche. L'intérêt de santé publique du couple de frottement METASUL est identique à celui des autres couples de frottement.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé confirme le Service Rendu suffisant du couple de frottement constitué par un insert ALPHA METASUL associé à une tête METASUL de diamètre 28 mm ou 32 mm pour son 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.

Par ailleurs, la Commission n'émet pas d'opposition à la demande de suppression d'inscription des 5 inserts ALLOCLASSIC ZWEYMÜLLER METASUL CSF, CLS METASUL, CLW METASUL à débord, KAPPA METASUL et ST NABOR METASUL sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles recommandées par la Commission dans son avis du 26 mars 2013, à savoir :

- L'utilisation des prothèses à couple de frottement métal-métal n'est pas recommandée chez les femmes en âge de procréer.
- Surveillance de la fonction rénale des patients implantés
- Contre-indications :
 - Insuffisance rénale

- Allergies au chrome, au cobalt et au nickel. Le dépistage d'une allergie à ces métaux doit être réalisé au moyen d'un interrogatoire du patient et éventuellement un test épicutané.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le compareur retenu est le couple de frottement de référence : le couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel disposant de données avec le plus grand recul.

06.2. NIVEAU D'ASR

Compte tenu des données de survie à 10 ans provenant du registre australien faisant état d'un taux cumulé de reprise plus faible pour le couple de frottement METASUL que pour le couple de frottement métal-polyéthylène conventionnel chez les patients âgés de moins de 70 ans lors de l'implantation, la Commission se prononce pour une Amélioration du Service Rendu de niveau IV (amélioration mineure) du couple de frottement METASUL constitué d'un insert ALPHA METASUL et d'une tête METASUL de diamètre 28 mm ou 32 mm par rapport au couple métal-polyéthylène conventionnel.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement d'inscription est conditionné par :

- la production de données de bonne qualité sur la survie de l'implant **à long terme** (avec comme événement la reprise quelle que soit la cause) ;
- le descriptif des complications survenues chez les patients implantés.

Les résultats de toutes les études en cours devront notamment être fournis.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible est celle des patients candidats à une arthroplastie totale de hanche, âgés de moins de 50 ans et entre 50 et 70 ans avec un niveau d'activité et une espérance de vie élevés.

Compte tenu du faible nombre de cas de patients de moins de 70 ans, actifs ayant une fracture cervicale vraie, non traitée par ostéosynthèse, la population cible est estimée par celle des patients souffrant de coxopathie symptomatique, âgés de moins de 50 ans et entre 50 et 70 ans avec un niveau d'activité et une espérance de vie élevés.

L'analyse de la littérature n'ayant pas permis d'identifier l'incidence de la coxarthrose symptomatique en France, les données du PMSI sont utilisées pour estimer la population-cible, en faisant l'hypothèse que la pose de prothèse de hanche correspond à un cas de coxarthrose symptomatique.

Le nombre d'actes CCAM correspondant à une arthroplastie totale de la hanche de première intention pour un diagnostic autre que celui de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, réalisé dans les établissements publics et privés, était de 95 000 en 2010, tous diagnostics confondus.

Dans l'étude menée par Maravic *et al.*²² les patients de moins de 50 ans représentaient 4,2 % du nombre total d'arthroplasties primaires réalisées pour coxarthrose.

Dans la même étude, le pourcentage de patients opérés entre 50 et 70 ans était de 43 %. Parmi ces patients, le nombre de personnes répondant aux critères d'activité et d'espérance de vie, décrits pour l'utilisation d'une prothèse à couple de frottement métal-métal, n'est pas connu. D'après les experts, la moitié de cette population serait concernée.

La population cible est donc de l'ordre de 25 000 patients par an.

Par ailleurs, une analyse a été réalisée par la CNEDiMTS en 2012 afin d'estimer la population rejointe. L'objectif était d'estimer le nombre de patients porteurs d'une prothèse de hanche à couple de frottement métal-métal à partir de sa facturation auprès de l'Assurance Maladie. L'analyse repose sur une exploitation de la base du PMSI au travers du recueil du nombre de dispositifs implantés provenant de la liste en sus pour les établissements publics et les établissements privés à but lucratif. La sélection a porté sur les codes LPP des constituants des prothèses de hanche métal-métal sur la période 2009-2011. Les résultats montrent une diminution en 3 ans du nombre de têtes en alliage métallique facturées à l'Assurance Maladie de 34% dans le public et de 50% dans le privé. Il est également observé un plus grand nombre de prothèses de hanche métal-métal remboursées dans le secteur privé comparé au secteur public.

En approchant le nombre de patients ayant une prothèse de hanche à couple de frottement métal-métal par le nombre de têtes métalliques facturées, **la population rejointe des prothèses de hanches à couple de frottement métal-métal est comprise entre 3 000 et 6 000 patients par an.**

²² Maravic M, Landais P. Usefulness of a national hospital database to evaluate the burden of primary joint replacement for coxarthrosis and gonarthrosis in patients aged over 40 years. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(6):612-5.

ANNEXE

Référence	Desmarchelier R, Viste A, Chouteau J, Lerat JL, Fessy MH. Metasul vs Cerasul bearings: a prospective, randomized study at 9 years. J Arthroplasty. 2013;28(2):296-302
Type de l'étude	Etude prospective, randomisée, contrôlée, prothèse totale de hanche métal-métal METASUL versus prothèse totale de hanche en céramique d'alumine pure CERASUL
Date et durée de l'étude	Inclusion : de 1999 à 2002 Suivi moyen : 9 ans (7-11 ans)
Objectif de l'étude	Comparer les résultats cliniques et radiographiques de la prothèse totale de hanche métal-métal METASUL à celle de la prothèse totale de hanche en céramique d'alumine pure CERASUL
METHODE	
Critères de sélection	Diagnostics - Coxarthrose dégénérative - Nécrose de la tête fémorale - Dysplasie - Arthrose post-traumatique
Cadre et lieu de l'étude	Service de chirurgie orthopédique, traumatologique et médecine du sport, Centre Hospitalier Lyon sud, Pierre Bénite Cedex. France
Produits étudiés	<u>Groupe étudié</u> : prothèse totale de hanche métal-métal Inserts METASUL en alliage métallique sertis de polyéthylène associés à une tête METASUL de 28 mm de diamètre et à un <i>metal-back</i> Allofit <u>Groupe contrôle</u> : prothèse totale de hanche céramique-céramique Inserts CERASUL associés à une tête CERASUL de 28 mm de diamètre (CERASUL céramique en alumine pure, marque de CeramTech)
Critère de jugement principal	Il n'y a pas de critère de jugement principal.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères cliniques</u> - Score clinique de Harris - Score clinique de Merle d'Aubigné - Score clinique de Devane - Satisfaction du patient - Complications - Survie de l'implant : échec défini par le remplacement d'au moins un élément. L'échec dû au descellement aseptique est distingué de celui lié à d'autres causes. <u>Critères radiologiques</u> - Liserés acétabulaires mesurés dans les zones de De Lee et Charnley - Liserés fémoraux mesurés dans la zone de Gruen - Migration du cotyle. Elle est définie par une modification linéaire de 2 mm ou une modification de l'inclinaison de 5° - Migration du composant fémoral : définie par une modification linéaire de 2 mm ou une modification de l'inclinaison frontale ou sagittale de 5° - Ossification hétérotopique selon la classification de Brooker Note : un observateur indépendant recueille les critères de jugement cliniques et radiologiques en vue de s'affranchir du biais de mesure car le chirurgien, unique opérateur, ne peut être en aveugle du groupe de traitement
Taille de l'échantillon	Groupe METASUL 111 patients - 125 prothèses Groupe CERASUL 116 patients – 125 prothèses
Méthode de randomisation	Méthode de randomisation non précisée
Méthode d'analyse des résultats	Analyses statistiques effectuées avec des tests paramétriques et non paramétriques en fonction de la distribution des résultats de chaque variable. Le logiciel JMP 7.0 (SAS, Cary, NC) a été utilisé pour les analyses statistiques. Le taux de survie a été calculé en utilisant les courbes de survie de Kaplan-Meier et un intervalle de confiance de 95%.

RESULTATS																																													
Nombre de sujets analysés		Aucun patient n'a été perdu de vue. Des décès sont survenus, 19 (15,2%) dans le groupe METASUL et 13 (10,4%) dans le groupe CERASUL. - Groupe METASUL : 92 patients - Groupe CERASUL : 103 patients																																											
Durée du suivi		Durée du suivi moyen - Groupe METASUL : 100,5 ± 33,9 mois (8,3 ans) - Groupe CERASUL : 109,8 ± 23,9 mois (9 ans)																																											
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		<table><thead><tr><th></th><th>Groupe METASUL</th><th>Groupe CERASUL</th></tr></thead><tbody><tr><td>Nombre à l'inclusion</td><td>111 (125 prothèses)</td><td>116 (125 prothèses)</td></tr><tr><td>Nombre analysés</td><td>92 patients</td><td>103 patients</td></tr><tr><td>Hommes /Femmes</td><td>48/77</td><td>69/56</td></tr><tr><td>Coté</td><td>64 droites (51,2%) 61 gauches (48,8%)</td><td>59 droites (47%) 66 gauches (53%)</td></tr><tr><td>Age à la chirurgie</td><td>63,7 ± 12,7 ans</td><td>59,6 ± 14,6 ans</td></tr><tr><td>Indice de masse Corporelle</td><td>25,4 ± 3,3 kg/m²</td><td>25,8 ± 3,9 kg/m²</td></tr><tr><td>Suivi moyen</td><td>100,5 ± 33,9 mois (8,3 ans)</td><td>109,8 ± 23,9 mois (9 ans)</td></tr><tr><td>Indications</td><td></td><td></td></tr><tr><td>* Coxarthrose</td><td>91 hanches</td><td>85 hanches</td></tr><tr><td>* Nécrose de la tête fémorale</td><td>10 hanches</td><td>7 hanches</td></tr><tr><td>* Dysplasie</td><td>5 hanches</td><td>9 hanches</td></tr><tr><td>* Arththrose post-traumatique</td><td>5 hanches</td><td>6 hanches</td></tr><tr><td>* Autres</td><td>14 patients</td><td>18 patients</td></tr></tbody></table> Pas de différences significatives entre les 2 groupes, selon les auteurs.			Groupe METASUL	Groupe CERASUL	Nombre à l'inclusion	111 (125 prothèses)	116 (125 prothèses)	Nombre analysés	92 patients	103 patients	Hommes /Femmes	48/77	69/56	Coté	64 droites (51,2%) 61 gauches (48,8%)	59 droites (47%) 66 gauches (53%)	Age à la chirurgie	63,7 ± 12,7 ans	59,6 ± 14,6 ans	Indice de masse Corporelle	25,4 ± 3,3 kg/m ²	25,8 ± 3,9 kg/m ²	Suivi moyen	100,5 ± 33,9 mois (8,3 ans)	109,8 ± 23,9 mois (9 ans)	Indications			* Coxarthrose	91 hanches	85 hanches	* Nécrose de la tête fémorale	10 hanches	7 hanches	* Dysplasie	5 hanches	9 hanches	* Arththrose post-traumatique	5 hanches	6 hanches	* Autres	14 patients	18 patients
	Groupe METASUL	Groupe CERASUL																																											
Nombre à l'inclusion	111 (125 prothèses)	116 (125 prothèses)																																											
Nombre analysés	92 patients	103 patients																																											
Hommes /Femmes	48/77	69/56																																											
Coté	64 droites (51,2%) 61 gauches (48,8%)	59 droites (47%) 66 gauches (53%)																																											
Age à la chirurgie	63,7 ± 12,7 ans	59,6 ± 14,6 ans																																											
Indice de masse Corporelle	25,4 ± 3,3 kg/m ²	25,8 ± 3,9 kg/m ²																																											
Suivi moyen	100,5 ± 33,9 mois (8,3 ans)	109,8 ± 23,9 mois (9 ans)																																											
Indications																																													
* Coxarthrose	91 hanches	85 hanches																																											
* Nécrose de la tête fémorale	10 hanches	7 hanches																																											
* Dysplasie	5 hanches	9 hanches																																											
* Arththrose post-traumatique	5 hanches	6 hanches																																											
* Autres	14 patients	18 patients																																											
Résultats inhérents au critère de jugement principal		/																																											
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires		Score fonctionnels, satisfaction des patients et résultats radiologiques : <table><thead><tr><th>Scores fonctionnels (variation préopératoire-postopératoire) et Satisfaction des patients</th><th>METASUL</th><th>CERASUL</th></tr></thead><tbody><tr><td>Score Harris moyen</td><td>+ 38,1</td><td>+ 38,5</td></tr><tr><td>Score Postel et Merle d'Aubigné</td><td>+ 4,4</td><td>+ 3,9</td></tr><tr><td>Patients satisfaits ou très satisfaits (%)</td><td>96,8%</td><td>96,4%</td></tr><tr><td>Inclinaison moyenne du composant acétabulaire</td><td>51,3° ± 5,4°</td><td>52,1° ± 5,5°</td></tr><tr><td>Ossification ectopique de grade de Brooker 1 et 2, en % de patients</td><td>96,8%*</td><td>97,6%*</td></tr></tbody></table> * patients asymptomatiques Reprises : - 3 dans le groupe METASUL (1 descellement aseptique, 1 cas de non ostéointégration de la tige et 1 infection profonde tardive) - 1 dans le groupe CERASUL (fracture de l'insert) Survie à 9 ans <table><thead><tr><th>Survie en fonction de la cause de reprise</th><th>METASUL</th><th>CERASUL</th></tr></thead><tbody><tr><td>Toutes causes confondues</td><td>97,6 %</td><td>99,2 %</td></tr><tr><td>Descellement aseptique</td><td>98,4 %</td><td>100 %</td></tr></tbody></table>		Scores fonctionnels (variation préopératoire-postopératoire) et Satisfaction des patients	METASUL	CERASUL	Score Harris moyen	+ 38,1	+ 38,5	Score Postel et Merle d'Aubigné	+ 4,4	+ 3,9	Patients satisfaits ou très satisfaits (%)	96,8%	96,4%	Inclinaison moyenne du composant acétabulaire	51,3° ± 5,4°	52,1° ± 5,5°	Ossification ectopique de grade de Brooker 1 et 2, en % de patients	96,8%*	97,6%*	Survie en fonction de la cause de reprise	METASUL	CERASUL	Toutes causes confondues	97,6 %	99,2 %	Descellement aseptique	98,4 %	100 %															
Scores fonctionnels (variation préopératoire-postopératoire) et Satisfaction des patients	METASUL	CERASUL																																											
Score Harris moyen	+ 38,1	+ 38,5																																											
Score Postel et Merle d'Aubigné	+ 4,4	+ 3,9																																											
Patients satisfaits ou très satisfaits (%)	96,8%	96,4%																																											
Inclinaison moyenne du composant acétabulaire	51,3° ± 5,4°	52,1° ± 5,5°																																											
Ossification ectopique de grade de Brooker 1 et 2, en % de patients	96,8%*	97,6%*																																											
Survie en fonction de la cause de reprise	METASUL	CERASUL																																											
Toutes causes confondues	97,6 %	99,2 %																																											
Descellement aseptique	98,4 %	100 %																																											
Evénements indésirables		Complications chirurgicales - Groupe METASUL : 2 embolies pulmonaires, 3 luxations isolées, 1 infection superficielle de la peau, 1 syndrome du psoas, 2 non fermetures de plaies																																											

	- Groupe CERASUL : 4 thromboses veineuses profondes, 1 embolie pulmonaire, 1 luxation isolée, 1 paralysie du nerf sciatique réversible, 1 syndrome du psoas Echecs au cours du suivi - Groupe METASUL : 1 descellement aseptique, 1 non intégration de la tige et 1 cas d'infection profonde tardive traités par une reprise. - Groupe CERASUL : 1 insert en céramique fracturé changé au cours d'une chirurgie de reprise
Critique méthodologique	La méthode de randomisation n'est pas précisée, la comparabilité des groupes à l'inclusion n'est donc pas assurée. Il n'y a pas de définition d'un critère de jugement principal, ni de calcul du nombre de sujets nécessaires. Par ailleurs, il n'y a pas d'élément permettant de savoir si le patient est en aveugle de son traitement ou non. Au total, en raison des nombreux biais méthodologiques de cette étude, les résultats rapportés sont exploratoires et ne permettent pas de conclure en faveur de l'un ou de l'autre type de prothèse