

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTEAVIS DE LA CNEDiMTS
20 septembre 2016

*Faisant suite à l'examen du 28/06/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 12/07/2016
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 20/09/2016.*

CONCLUSIONS

PULLUP, Système de fixation ajustable pour la reconstruction ligamentaire dans un tunnel cortical

Demandeur : SBM SAS (France)

Fabricant : SBM SAS (France)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indications retenues :	Reconstruction du ligament croisé antérieur.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique du dispositif et sa place dans la stratégie thérapeutique
Comparateurs retenus :	Dispositifs correspondant à la ligne générique 3197753 « Ostéosynthèse, système d'ancrage tendineux ou ligamentaire, non résorbable »
Amélioration du SA:	Absence d'amélioration du service attendu (ASA V)
Type d'inscription :	Ligne générique 3197753
Durée d'inscription :	Sans objet

Données analysées :	- Une étude observationnelle prospective non comparative monocentrique, réalisée chez 90 sujets ayant bénéficié d'une reconstruction du LCA à l'aide d'une fixation corticale PULLUP, évaluant les complications postopératoires à 1 an. - Une étude observationnelle prospective comparative non randomisée, monocentrique, réalisée chez 121 patients avec rupture du ligament croisé antérieur. L'objectif de cette étude était d'évaluer la reconstruction du ligament croisé antérieur en utilisant le tendon semi-tendineux en 4 faisceaux (DT4) avec un système de suspension réglable (PULLUP) vs. vis d'interférence résorbable (LIGAFIX60) à 6 mois.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	Sans objet
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	Environ 50000

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Référence	Intitulé
PULLU01201	Système de fixation ajustable pour reconstruction ligamentaire dans tunnel cortical = ø 4,5 mm - PULLUP (Pour transplant ligamentaire)
PULXL01202	Système de fixation ajustable pour reconstruction ligamentaire dans tunnel cortical ø 5 à 10 mm – PULLUP XL (Pour transplant ligamentaire)
PULLUK1201	Système de fixation ajustable pour reconstruction ligamentaire dans tunnel cortical = ø 4,5 mm - PULLUP (BTB) (Pour transplant os-tendon-os)
PULXLK1202	Système de fixation ajustable pour reconstruction ligamentaire dans tunnel cortical ø 5 à 10 mm – PULLUP XL (BTB) (Pour transplant os-tendon-os)

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire qui comprend :

- plaquette en alliage titane (implantable)
- boucle tressée réglable (implantable)
- fil de traction (non implantable)
- fil de basculement (non implantable)
- carte de montage (non implantable)

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Reconstruction du ligament croisé antérieur.

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Vis d'interférence résorbable inscrite sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription de PULLUP à la LPPR.

Les autres systèmes de fixation corticale sont pris en charge selon la ligne LPPR « 3197753 : OSTEOSYNTHESE, SYSTEME D'ANCRAGE TENDINEUX OU LIGAMENTAIRE, NON RESORBABLE, Implant d'ostéosynthèse, divers et supplément : système d'ancrage tendineux ou ligamentaire, non résorbable. »

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par LNE/G-Med (n°0459), France.

03.2. DESCRIPTION

L'implant PULLUP est un dispositif permettant de fixer la greffe dans les reconstructions du ligament croisé antérieur du genou par transplant autologue.

Il est constitué de deux éléments :

- d'une boucle tressée destinée à être liée à la greffe et en constituant le prolongement,
- une plaquette (alliage de titane) qui permet de maintenir la tresse contre la surface externe de l'os.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La fixation de la greffe est réalisée par appui de la plaquette contre l'os lorsque la greffe est tendue. Cet état de tension permanent est obtenu par l'intermédiaire du serrage de la tresse, qui se bloque en position serrée.

03.4. ACTES ASSOCIES

Les actes, au cours desquels la reconstruction du ligament croisé antérieur est réalisée, sont pris en charge à la Classification Communes des Actes Médicaux (CCAM version v39.10 en date du 1er janvier 2015) :

- NFCC002 : Suture ou réinsertion du ligament croisé antérieur du genou, par arthroscopie
- NFCA001 : Suture ou réinsertion du ligament croisé antérieur du genou, par arthrotomie
- NFCA004 : Suture ou réinsertion du ligament croisé antérieur et d'élément capsuloligamentaire péri-articulaire du genou, par arthrotomie
- NFMA004 : Reconstruction du ligament croisé antérieur du genou par autogreffe, par arthrotomie
- NFMA011 : Reconstruction des ligaments croisés du genou par arthrotomie
- NPMC001 : Reconstruction des ligaments croisés du genou, par arthroscopie
- NPMC003 : Reconstruction du ligament croisé antérieur du genou par autogreffe, par arthroscopie

04 SERVICE ATTENDU

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. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques fournies s'intéressent aux différents systèmes de fixation dans la reconstruction du LCA, elles concernent principalement les vis d'interférence résorbables et le système de fixation corticale non ajustable ENDOBUTTON (LPP 3197753).

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

- Etude observationnelle prospective non comparative monocentrique, non publiée.

L'objectif de cette étude était de vérifier la sécurité du dispositif de fixation fémorale juxta-corticale, ajustable PULLUP. Les sujets inclus sont des sujets nécessitant une reconstruction du LCA à l'aide d'une fixation corticale PULLUP.

Le critère d'évaluation principal est l'absence de complication postopératoire.

Les critères secondaires sont : l'évaluation radiologique, l'évaluation clinique (score IKDC¹ et laxité tibiale antérieure) et une auto-évaluation par le patient (échelle subjective IKDC et score de Tegner-Lysholm²).

Les patients ont été inclus du 01/10/2014 au 31/03/2015, le suivi est de 60 mois. 90 patients/genoux ont été inclus, la taille de l'échantillon n'est pas calculée sur des données statistiques mais sur le potentiel de recrutement de l'investigateur ; il avait été prévu au protocole d'inclure 80 sujets.

Les résultats fournis sont les résultats des visites à 6 mois et 1 an en post-opératoire : 53 patients ont été revus à 1 an. Au total, 41,1% des patients ont été perdus de vue au cours du suivi.

L'âge moyen des patients est de 32,2 ± 9,9 ans et comprend 71% d'homme.

Concernant le critère de jugement principal, deux complications ont été rapportées :

- d'un cas d'œdème tibial avec ballonnisation kystique modérée du tunnel avec élargissement inférieur à 5 mm
- d'une lésion cyclope qui a nécessité une réintervention 5 mois après la reconstruction du LCA.

Concernant les critères de jugement secondaires :

- Laxité mesurée par arthromètre (GNRB : laxité à 134N)

Le succès a été défini dans le protocole comme une laxité différentielle inférieure ou égale à 1,5 mm entre les deux genoux à 6 mois.

	Préopératoire (n=89)	6 Mois (n=79)	1 An (n=53)	Test de Mann Whitney
Moyenne (Ecart-type) (mm)	2,71 (2.00)	0,38 (2,08)	0,79 (1,57)	Préop/6m p < 0,001
Minimum ; Maximum (mm)	-0,90 ; 9,10	-5,60 ; 4,40	-3,10 ; 3,60	Préop/1an p < 0,001

- Test de Lachmann³

	Préopératoire (n=90)	6 Mois (n=79)	1 An (n=53)	Tests chi2
A = 0 à 2 mm	56,67%	92,41%	94,34%	p < 0,00001
B = 3 à 5 mm	36,67%	7,59%	5,66%	
C = 6 à 10 mm	5,56%	0,00%	0,00%	
D > 10 mm	1,11%	0,00%	0,00%	

- IKDC subjectif (n=53)

A 1 an la moyenne du score IKDC subjectif est de 89,9%

- IKDC objectif (n=53)

A 1 an le score IKDC de niveau A est de 83,02%.

Les scores obtenus sont inférieurs aux seuils fixés par le protocole. En effet, la réussite avait été définie dans le protocole comme un score supérieur à 90% de niveau A pour l'IKDC objectif et un score supérieur à 90% pour l'IKDC subjectif.

- Tegner-Lysholm

¹ Score à 2 composantes : évaluation subjective de la douleur associée à une évaluation fonctionnelle (18 items) et une évaluation objective (formulaire d'examen du genou : 7 items analysé séparément en 4 niveaux A, B, C ou D) : la réussite sera définie comme un score >90% pour l'IKDC subjectif et un score > 90% de niveau A pour l'IKDC objectif.

² Score obtenu après évaluation subjective des performances et activités avant et après chirurgie (0 : handicap -> 10 : athlète professionnel)

³ Permet d'évaluer manuellement la laxité antérieure du genou

Dans le cadre de la reconstruction du LCA, la réussite de l'opérateur a été considérée pour tout score supérieure à 84 points.

	Préopératoire (n=90)	6 Mois (n=78)	1 An (n=53)	Test de Mann Whitney
Données manquantes	0	1	0	Préop/6m p < 0,0001 Préop/1an p < 0,0001
Moyenne (Ecart-type)	77,70 (12,78)	86,90 (12,16)	90,06 (9,61)	
Médiane	80,00	90,00	94,00	
Minimum ; Maximum	44,00 ; 100,00	46,00 ; 100,00	55,00 ; 100,00	

- Etude observationnelle prospective comparative non randomisée, monocentrique de Colombet et al. 2016 (en cours de publication, protocole non fourni).

L'objectif de cette étude est d'évaluer la reconstruction du ligament croisé antérieur en utilisant le tendon semi-tendineux en 4 faisceaux dans la partie intra-articulaire (DT4) avec un système de suspension réglable (PULLUP) vs. vis d'interférence résorbable (LIGAFIX60). Les patients sélectionnés par les investigateurs étaient âgés de 18 à 64 ans et avaient une rupture du ligament croisé antérieur confirmé cliniquement et radiologiquement.

Cent-vingt-et-un patients/genoux (121) ont été inclus entre février 2014 et septembre 2014. Le greffon tibial a été fixé en utilisant un système de fixation ajustable (PULLUP) pour 67 genoux et une vis d'interférence résorbable (LIGAFIX60) pour 54 genoux.

Les groupes sont comparables en termes d'âge, de durée de suivi et de genre. En revanche, le diamètre de greffon est de 8,8 mm ± 0,7 pour PULLUP et de 8,2 mm ± 0,7 mm pour LIGAFIX60 (p<0,01).

Les critères étudiés sont :

- cliniques: laxité (mesurée par arthromètre)
- radiologiques: caractéristiques du greffon et du tunnel osseux (longueur du greffon, longueur et élargissement du tunnel osseux, fermeture du tunnel, formation corticale, volume du tunnel occupé par le greffon, contact tunnel/greffon, homogénéité du greffon).

Les résultats de l'étude sont rapportés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Laxité du genou et caractéristiques du tunnel osseux tibial à 6 mois de suivi

	PULLUP (n=60)	LIGAFIX60 (n=49)	p
Différence de laxité entre genou opéré et genou controlatéral (mm)	0,62 ± 2,13	1,29 ± 1,60	0,198
Longueur du greffon sans contact avec dispositif de fixation (mm)	21,5 ± 4,52	6,9 ± 4,75	<0,001
Longueur tunnel osseux (mm)	37,7 ± 9,91	38,8 ± 3,77	0,461
Elargissement du tunnel osseux (mm)	2,9 ± 1,13	4,7 ± 2,81	<0,001
Fermeture du tunnel osseux	33,0%	4,0%	<0,001
Formation corticale			<0,001
présente	1,7%	22,4%	
partielle	20,0%	38,8%	
absente	78,3%	38,8%	

Volume du tunnel occupé par le greffon			0,029
Complet	33,3%	38,8%	
3/4	58,3%	34,7%	
Contact tunnel/greffon			0,068
Complet	33,9%	28,6%	
3/4	45,8%	46,9%	
Howell ⁴ Grade I	97,0%	25,0%	<0,001
Quotient de signal (SNQ)	0,08 ± 0,62	0,67 ± 0,83	<0,001

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 2 ruptures de tresse en peropératoire parmi les 4362 unités vendues entre 2012 et 2015. Les 2 cas de rupture peropératoire de la tresse se sont produits au niveau du pont. La plaquette a été laissée dans le fémur chez 1 patient et un nouvel implant PULLUP a été posé pour terminer la chirurgie dans les deux cas.

Au total, la demande repose sur 2 études cliniques spécifiques, une étude prospective non comparative (n=90) et une étude prospective comparative non randomisée (n=121) vs. LIGAFIX60. L'étude non comparative rapporte des données de type avant après à 6 mois (n=79) et 1 an (n=53) sur 90 patients implantés. L'étude comparative PULLUP vs. LIGAFIX60 ne rapporte pas de différence en termes de laxité par rapport aux vis d'interférence résorbables LIGAFIX60 à 6 mois, l'élargissement du tunnel osseux étant moins important avec PULLUP.

Ces données sont limitées avec de nombreuses faiblesses méthodologiques, notamment l'absence de contrôle du biais de sélection dans les deux études, le nombre important de perdus de vue à 1 an (41%) dans l'étude prospective non comparative, l'absence de randomisation et de critère de jugement principal dans l'étude PULLUP vs. LIGAFIX60.

Cependant, au vu des résultats cliniques et radiologiques à 6 mois et 1 an après l'intervention et malgré l'absence de comparaison avec d'autres systèmes de fixation corticale, la commission a trouvé que le rapport performances/risques de PULLUP est favorable.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

D'après les recommandations Professionnelles de la HAS définies en juin 2008⁵:

- Toute lésion du LCA ne nécessite pas de reconstruction chirurgicale (accord d'expert).
- Le choix d'une intervention (ligamentoplastie) du LCA se porte sur des patients pour lesquels un traitement fonctionnel de leur laxité n'est pas suffisant en raison d'activités sportives ou professionnelles exigeantes (position à genoux, notamment) ou lorsque les lésions importantes associées à la rupture du LCA entraînent une instabilité dans la vie quotidienne.

⁴ Evaluation de la qualité et de l'homogénéité du greffon, grade I à IV : intensité du signal inversement corrélé à la présence d'eau dans la zone qui est indirectement et inversement corrélé à la maturité du greffon.

⁵ Recommandations professionnelles de la HAS de juin 2008: «Prise en charge thérapeutique des lésions méniscales et des lésions isolées du ligament croisé antérieur du genou chez l'adulte »

- La ligamentoplastie de reconstruction du LCA est une technique chirurgicale qui vise à répondre à deux impératifs : stabiliser le genou et permettre aux patients de reprendre ses activités, en particulier sportives (résultat fonctionnel), préserver l'avenir du genou en limitant le risque de lésion méniscale secondaire et éventuellement de dégradation cartilagineuse.

- Concernant les techniques de ligamentoplastie, deux modes de fixation des greffons tendineux se font soit par l'utilisation de transplant os-tendo patellaire-os (OTO) soit par l'utilisation des tendons ischio-jambiers (TIJ : biceps fémoral, semi-tendineux, semi-membraneux) (4 brins). Ces deux types de transplants peuvent être utilisés dans la prise en charge chirurgicale du LCA (Grade A).

Le dispositif PULLUP est utilisé dans le cadre de l'autogreffe des deux types de transplants (TIJ et OTO).

Les méta-analyses et les études randomisées ne montrent pas de différences significatives entre OTO et TIJ sur la laxité évaluée par le test de Lachman et le ressaut, et le résultat fonctionnel évalué par IKDC. Toutefois, les douleurs antérieures et le flessum sont plus fréquents avec l'OTO qu'avec le TIJ, mais le retentissement sur le niveau de reprise sportive est équivalent entre les deux techniques (grade A). Elles peuvent en revanche avoir un retentissement professionnel (activité nécessitant un agenouillement). Enfin, les modifications radiologiques cartilagineuses dégénératives à moyen terme sont plus fréquentes après OTO, mais elles sont rarement symptomatiques.

Les recommandations existantes ne sont pas spécifiques des différents systèmes de fixation.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au dispositif PULLUP dans la reconstruction du ligament croisé antérieur (LCA) lors de la fixation fémorale ou tibiale des tendons rotuliens (OTO) ou ischio-jambiers (TIJ).

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

D'après les recommandations Professionnelles de la HAS définies en juin 2008 :

« La rupture du ligament croisé antérieur, hors les ruptures intra parenchymateuses, ne cicatrise pas spontanément. Elle s'accompagne fréquemment d'une instabilité fonctionnelle avec des dérochements, une gêne à la pratique du sport, et ce d'autant plus que le patient est jeune, pratique un sport de pivot, présente un ressaut franc. [...] La rupture non opérée s'accompagne avec le temps d'une symptomatologie méniscale pouvant nécessiter une intervention chirurgicale. Si des modifications radiologiques sont observées sur les radiographies des genoux des patients porteurs de ruptures du LCA, l'arthrose évoluée est essentiellement diagnostiquée plus de 30 ans après. »

La rupture du LCA est à l'origine d'une instabilité fonctionnelle, de lésions méniscales secondaires, de lésions cartilagineuses et d'arthrose. Cette instabilité et ces lésions peuvent être à l'origine d'un handicap retentissant sur les activités quotidiennes et mettre en jeu le pronostic fonctionnel.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les ruptures du ligament croisé antérieur sont des lésions très fréquentes. Elles surviennent surtout chez le patient jeune et leur retentissement fonctionnel peut être variable. Le sport est un grand pourvoyeur de ruptures du ligament croisé antérieur. La fréquence des ruptures du LCA dépend du type d'activité sportive et du niveau d'activité. Aux Etats-Unis, l'incidence

annuelle des ruptures de LCA est estimée à 1 pour 3000⁶. En France, elle est de l'ordre de 35000⁷.

04.2.3. IMPACT

PULLUP répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

PULLUP présente un intérêt pour la santé publique compte tenu de la gravité et de la fréquence des pathologies concernées

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

La Commission recommande une inscription sous la description générique 3197753 « Ostéosynthèse, système d'ancrage tendineux ou ligamentaire, non résorbable » et retient les indications suivantes : Reconstruction du ligament croisé antérieur.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

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

Sans objet.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les dispositifs de même type correspondant à la description générique 3197753 « Ostéosynthèse, système d'ancrage tendineux ou ligamentaire, non résorbable » inscrits sur la LPPR au regard des caractéristiques et des indications superposables à celles de PULLUP.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données fournies ne comparent pas PULLUP aux autres systèmes de fixation correspondant à la ligne générique 3197753 « Ostéosynthèse, système d'ancrage tendineux ou ligamentaire, non résorbable ».

En l'absence de donnée comparative, la commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Attendu (ASA V) de PULLUP par rapport aux dispositifs correspondant à la description générique 3197753 « Ostéosynthèse, système d'ancrage tendineux ou ligamentaire, non résorbable » inscrits sur la LPPR.

⁶ Brown JR. Anterior and posterior cruciate ligament injuries. Prim Care Clin Office Pract 2004; 31: 925-956

⁷ Société Française d'Arthroscopie. Traitement arthroscopique des échecs de reconstructions du ligament croisé antérieur. Rev ChirOrthop 2007 ; 93 : 5S54 – 5S67

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Sans objet

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Sans objet

08 POPULATION CIBLE

Les ruptures du LCA sont des lésions très fréquentes. Elles surviennent majoritairement chez :

- Les patients jeunes ayant une instabilité fonctionnelle, ayant une activité sportive de pivot (contact ou non) ou une activité professionnelle à risque ;
- Les patients jeunes, vu précocement, même s'ils n'ont pas eu le temps de développer une instabilité fonctionnelle, ayant une activité de pivot, avec une laxité significative (a fortiori s'il existe une lésion méniscale associée réparable).

Les données du PMSI accessibles sur le site Internet de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH)⁸ pour les années 2013, 2014 et 2015 sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Elles concernent l'ensemble des patients sur lesquels ont été réalisées :

- Une suture ou une réinsertion du ligament croisé antérieur, par arthroscopie ou par arthrotomie ;
- une reconstruction du ligament croisé antérieur, par arthroscopie ou par arthrotomie.

Données du PMSI des années 2013, 2014, 2015

Actes	2013	2014	2015
NFCC002	374	375	339
NFCA001	179	164	210
NFCA004	176	174	187
NFMA004	2002	1831	1620
NFMA011	61	63	68
NFMC001	669	616	618
NFMC003	42219	44619	46405
Total	43678	47842	49447

La population cible de PULLUP est estimée, d'après la population rejointe correspondant aux reconstructions de LCA, à environ 50 000 patients.

Il s'agit d'une estimation haute dans la mesure où les différents systèmes de fixation intervenant dans la reconstruction du LCA ne sont pas individualisés.

⁸ <http://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostic-et-actes>