

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

17 juillet 2018

Faisant suite à l'examen du 10 juillet 2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 17 juillet 2018

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

Demandeur : SMITH & NEPHEW SAS (France)

Fabricant : SMITH & NEPHEW Inc. (Etats-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 2 et 3)

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

Service Attendu (SA) :	Insuffisant Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de LEGION OXINIUM dans les indications revendiquées
-------------------------------	---

Données analysées :	– Données non spécifiques : • Avis de la Commission « implants articulaires de genou » du 06/11/2012 et Rapport d'évaluation associé « Révision des catégories homogènes de dispositifs médicaux : Implants articulaires du genou ». Novembre 2012 ; – Données spécifiques : • Requête d'extraction 2015 des données de survie spécifiques des références de l'implant fémoral LEGION OXINIUM (cimenté) issue du registre anglo-gallois. (Analyse interne effectuée par le demandeur) • Requête d'extraction 2016 des données de survie spécifiques des références de l'implant fémoral LEGION OXINIUM (cimenté) issue du registre australien.
----------------------------	--

Avis 1 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

La demande d'inscription porte sur plusieurs références qui se différencient selon notamment le type d'implant (versions standard cruciate retaining /postero stabilisé ; versions « NARROW » CR et PS)*, et la taille de l'implant.

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

Tableau 1 : Références concernées par la demande

Réf.	Désignation
71421232	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 2, Gauche
71421233	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 3, Gauche
71421234	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 4, Gauche
71421235	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 5, Gauche
71421236	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 6, Gauche
71421237	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 7, Gauche
71421238	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 8, Gauche
71421222	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 2, Droit*
71421223	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 3, Droit
71421224	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 4, Droit
71421225	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 5, Droit
71421226	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 6, Droit
71421227	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 7, Droit
71421228	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR cimenté, taille 8, Droit*
71421243	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR NARROW cimenté, taille 3, Gauche
71421244	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR NARROW cimenté, taille 4, Gauche
71421245	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR NARROW cimenté, taille 5, Gauche
71421246	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR NARROW cimenté, taille 6, Gauche
71421253	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR NARROW cimenté, taille 3, Droite
71421254	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR NARROW cimenté, taille 4, Droite
71421255	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR NARROW cimenté, taille 5, Droite
71421256	Implant fémoral LEGION OXINIUM CR NARROW cimenté, taille 6, Droite
71421212	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 2, Gauche
71421213	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 3, Gauche
71421214	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 4, Gauche
71421215	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 5, Gauche
71421216	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 6, Gauche
71421217	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 7, Gauche
71421218	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 8, Gauche
71421202	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 2, Droit
71421203	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 3, Droit
71421204	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 4, Droit
71421205	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 5, Droit
71421206	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 6, Droit

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

71421207	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 7, Droit
71421208	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS, taille 8, Droit
71421263	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS NARROW, taille 3, Gauche
71421264	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS NARROW, taille 4, Gauche
71421265	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS NARROW, taille 5, Gauche
71421266	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS NARROW, taille 6, Gauche
71421273	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS NARROW, taille 3, Droite
71421274	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS NARROW, taille 4, Droite
71421275	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS NARROW, taille 5, Droite
71421276	Implant fémoral LEGION OXINIUM PS NARROW, taille 6, Droite

01.2. CONDITIONNEMENT

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

01.3. INDICATION REVENDIQUEE ET CONTRE-INDICATIONS

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

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

- Implants fémoraux en Chrome-cobalt pris en charge sous les descriptions génériques inscrites sur la LPP en 2014 (codes 3127942, 3152319, 3181870, 3157570), en association avec des inserts tibiaux en polyéthylène conventionnel ou hautement réticulé,
- Descriptions génériques recommandées par avis du 6 novembre 2012 pour les « Prothèses tricompartimentales à glissement standard », en association avec des inserts tibiaux en polyéthylène conventionnel ou hautement réticulé.
- Implants OXINIUM inscrits antérieurement sous le libellé « GENOU, IMPLANT FEMORAL ZIRCONIUM, SMITH, BICONDYLIEN, CIMENTE » (LPPR code 3152762)

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les implants fémoraux LEGION OXINIUM standard CR et PS ont déjà fait l'objet d'une demande d'inscription sur la LPPR. Pour la forme NARROW de la prothèse, il s'agit de la première demande d'inscription.

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 LEGION OXINIUM sont constitués de zirconium (métal) avec une couche externe de 5 µm de céramique (zirconium oxydé ou zircone).

Les implants fémoraux sont l'un des composants d'une prothèse tri-compartimentale de genou cimentée.

Les autres composants sont :

- Une embase tibiale : 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 : 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 : 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 d'implants fémoraux LEGION OXINIUM :

- *Cruciate Retaining* (CR) : le dessin de la prothèse vise à conserver 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 substitue alors à la fonction de ce ligament.

Chaque type d'implant est disponible en version standard ou en version « NARROW ». Les implants LEGION OXINIUM CR NARROW et LEGION OXINIUM PS NARROW présentent un carter antérieur plus court de 3 mm, et plus fin de 1 mm. Les références NARROW sont également plus étroites de 4 mm en médio-lateral.

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 LEGION 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 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. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

- Avis de la Commission « implants articulaires de genou » du 06/11/2012¹ et rapport d'évaluation associé

En 2012, une réévaluation de l'ensemble des implants articulaires du genou inscrits sur la LPPR a été conduite. A cette date, des implants fémoraux en oxyde de zirconium étaient inscrits sous nom de marque et pris en charge pour les patients dont l'espérance de vie est au moins égale à 15 ans. Plusieurs prothèses de ce type étaient identifiées, non cimentées (la version sans ciment ayant été arrêtée en raison d'un taux trop élevé d'absence de fixation de l'implant). Les études cliniques comparatives ne montraient pas de bénéfice en termes de longévité de ces implants. Le groupe de travail a alors conclu qu'il ne pouvait pas se prononcer sur l'avantage des implants en OXINIUM par rapport aux implants fémoraux en chrome-cobalt ni sur les indications pour lesquelles ces prothèses apportent un bénéfice clinique. S'appuyant sur les conclusions du groupe de travail, la CNEDiMTS a recommandé le maintien des implants en oxyde de zirconium sous nom de marque.¹

Concernant le dispositif LEGION OXINIUM, dans son avis du 28 janvier 2014², la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant. En plus des données prises en compte dans le rapport de 2012 précité, la demande reposait sur :

- le rapport annuel du registre de l'*Australian Orthopaedic Association* (2012)
- deux études cliniques non spécifiques Hui et al. (2011) et Kim et al. (2012) dont l'objectif était de comparer les implants fémoraux en Chrome-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.

Ces nouvelles données cliniques comparatives, obtenues avec l'implant fémoral désigné sous le nom de « GENESIS II OXINIUM » ne montraient 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 Commission a souligné que la description des critères d'inclusion des patients dans ces études ne permet pas d'assurer la représentativité des patients dans l'indication revendiquée.

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

En termes de taux de reprises, le registre rapportait 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 renseignait pas spécifiquement sur les taux de reprises de l'implant LEGION, faisant l'objet de la demande, puisque toutes ces informations se rapportent selon le demandeur à une catégorie générique dénommée « GENESIS II OXINIUM ». Cette catégorie générique dénommée « GENESIS II OXINIUM » dans le registre correspondrait

¹ La LPPR distingue les implants cimentés des implants non cimentés, mais en réalité, seuls les implants cimentés sont distribués. La version sans ciment a été arrêtée en raison d'un taux trop élevé d'absence de fixation de l'implant.

² Avis de la Commission du 28/01/2014 relatif à LEGION OXINIUM, Implant fémoral bi-condylien, cimenté, en oxyde de zirconium. HAS ; 2014. <http://www.has-sante.fr>

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'était rapportée pour l'implant bicondylien fémoral cimenté selon l'âge ou l'activité des patients.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

1. Argumentaire d'équivalence revendiqué par le demandeur

D'après le demandeur, le dispositif LEGION OXINIUM est équivalent au dispositif GENESIS II OXINIUM au niveau technique et au niveau biologique. Il apporte les arguments suivants :

- équivalence technique :
 - L'OXINIUM de l'implant LEGION OXINIUM est équivalent à l'OXINIUM de l'implant GENESIS II OXINIUM, le processus de fabrication étant standardisé et reproductible.
 - Les caractéristiques techniques de GENESIS II CR et PS OXINIUM sont extrapolables à celles de LEGION OXINIUM CR et PS, à l'exception des 4 différences (présentées dans le tableau ci-dessous), et de l'épaisseur du condyle postérieur de l'implant fémoral LEGION OXINIUM qui est identique en interne ou en externe alors que l'implant GENESIS II OXINIUM présente un condyle postéro-interne plus fin sur l'externe. Cette différence implique un léger changement de technique opératoire.
- équivalence clinique :
 - les implants LEGION OXINIUM et GENESIS II OXINIUM revendiquent la même indication dans la chirurgie prothétique du genou.

Le demandeur indique également une équivalence substantielle accordée par la FDA dans le cadre d'une procédure 510k pour les différentes prothèses suivantes :

- LEGION PKS (ou TKS)³ par rapport à GENESIS II et PROFIX ZIRCONIUM.
- LEGION NARROW OXINIUM CR et PS par rapport à GENESIS II TKS, GENESIS II, PROFIX ZIRCONIUM, LEGION PKS.

Tableau 2 : Comparatif des caractéristiques techniques entre les modèles GENESIS II et LEGION

	GENESIS II CR/PS	LEGION CR/PS
Epaisseur du condyle médial	-7 mm pour les tailles 1-6 -9 mm pour les tailles 7-8 Rotation externe de 3°	-9,5 mm pour les tailles 1-6 -11,5 mm pour les tailles 7-8 Rotation externe dirigée par le chirurgien
Cales de compensation	cimentées	vissées (distales et/ou postérieures)
Hauteur de la cage intercondylienne (mm)	PS : 13,8 – 18,0 GENESIS II n'est pas utilisé en association avec des inserts contraints	PS : 17,1 – 20,5 LEGION PS est utilisé en association avec des inserts contraints
Façade antérieure de la cage intercondylienne	Pas de façade antérieure	Présence d'une façade antérieure (prévient la migration du ciment pendant la chirurgie)

Ces éléments font apparaître des différences techniques et opératoires entre ces implants fémoraux en OXINIUM dont l'impact clinique n'est pas argumenté. La démarche d'équivalence ne peut être retenue.

2. Etudes non spécifiques fournies par le demandeur

Parmi les études non spécifiques, réalisées avec GENESIS II OXINIUM (ou avec un implant en OXINIUM dont le modèle n'est pas renseigné), quatre concernent la chirurgie de première intention et deux sont relatives à l'hypersensibilité aux métaux lourds.

³ D'après le demandeur, LEGION PKS (Primary Knee System) inclut dans les implants fémoraux les références LEGION OXINIUM et LEGION CrCo.

Tableau 3 : Etudes non spécifiques soutenant la demande

Premier auteur, date	Méthode	Produit	Nombre de genou (N) Suivi (S)	Résultats
Hofer et al 2014 ⁴	Série de cas rétrospective monocentrique non comparative 1ere intention	GENESIS II OXINIUM	N= 109 PTG chez 82 patients inclus 102 PTG chez 77 patients analysés S = 5,9 ans (5-10)	KS (Knee Society knee score) = 92 [49-100] FS (Knee Society functional score)= 81 [30-100] S révisions = 100% S toutes causes = 95% Aucune infection Aucune révision pour usure, descellement aseptique ou ostéolyse.
Inacio et al 2013 ⁵	Registre rétrospectif (Total Joint Replacement Registry - USA) 1ère intention	OXINIUM (modèle non renseigné)	N= 1066 PTG en OXINIUM sur 62177 PTG incluses S = 2,8 ans (pour l'ensemble de la cohorte)	Révisions toutes causes = 33 (3,1%) 22 révisions aseptiques (2,1%) 11 septiques (1%) Aucune différence statistiquement significative entre les groupes de frottement après ajustement
Park et al 2014 ⁶	Série prospective monocentrique 1ere intention majoritairement	GENESIS II OXINIUM	N= 71 chez 55 patients S = 5,2 ans (4,2-7,3) 18% de perdus de vue	KS = 92 (31-100) FS = 90 (35-100) Aucune révision pour descellement 6 complications (1 infection superficielle, 2 douleurs persistantes, 2 amplitudes réduites, 1 échange d'insert)
Innocenti et al 2014 ⁷	Série prospective de cas sélectionnés non consécutifs 1ere intention	GENESIS II OXINIUM	N= 98 chez 94 patients 87 PTG chez 84 patients disponibles avec un suivi à 10 ans S = 11,3 ans (10-12,6)	KS = 84 (64-100) FS = 83 (55-100) S révisions pour descellement aseptique = 97,8% [IC 95%, 92,2-99,4] (n=87) S révisions pour descellement aseptique avec données manquantes = 86,1% [IC 95%, 81,1-92,7] (n=97) 2 échecs pour cause de descellement
Innocenti et al 2014 ⁸	Série de cas susceptibles d'être sujet à une hypersensibilité aux métaux, et issus d'un échantillon de patients consécutifs ayant bénéficié d'une PTG 1ère intention Hypersensibilité suspectée	GENESIS II OXINIUM	N=25 genoux chez 24 patients (hypersensibilité confirmée chez 9 patients sur 24) S=79,2 mois [61-90]	KS = 91 (65-100) FS = 88 (55-100) VAS = 1,8 (0-3) Aucune complication

⁴ Hofer et al. A minimum 5-year follow-up of an oxidized zirconium femoral prosthesis used for total knee arthroplasty. The Knee 21 (2014) 168–171

⁵ Inacio et al. Alternative bearings in total knee arthroplasty : risk of early revision compared to traditional bearings. An analysis of 62,177 primary cases. Acta Orthopaedica 2013; 84 (2): 145-152

⁶ Park et al. Total knee arthroplasty with an oxidised zirconium femoral component: a 5 year follow-up study. Journal of Orthopaedic Surgery 2014;22(1):75-9

⁷ Innocenti et al. Oxidized zirconium femoral component for TKA: A follow-up note of a previous report at a minimum of 10 years. The Knee 21 (2014) 858-861

⁸ Innocenti et al. Total knee arthroplasty in patients with hypersensitivity to metals. International Orthopaedics (SICOT) (2014) 38:329-333

Gao et al 2011 ⁹	Présentation d'un cas Révision Hypersensibilité (dermatite)	OXINIUM (modèle non renseigné)	N=1 S= 1 an	Présentation d'un cas d'une dermatite associée au chrome après une PTG Première intention : PTG CoCrMo puis Révision PTG OXINIUM Résorption du prurit et absence de résurgence de la dermatite à un an.
-----------------------------	--	--------------------------------	----------------	---

KS: Knee Society knee score

FS: Knee Society functional score

S: taux de survie

VAS : échelle visuelle analogique

Ces études non spécifiques n'ont pas été retenues en raison de leur caractère non spécifique.

Sept autres études non spécifiques fournies ne sont également pas retenues :

- l'étude rétrospective non randomisée de Brandt et al 2013¹⁰ (le critère principal multiple étant l'endommagement de la surface) ;
- la revue de littérature Civinini et al 2017¹¹ (sur les 8 études analysées, 3 ont été analysées prises en compte dans l'avis LEGION OXINIUM du 28 janvier 2014 (Kim et al 2012 ; Hui et al. 2011) ainsi que dans l'avis de 2003 (Laskin et al. 2003) et 3 ont été déposées pour ce dossier (Innocenti et al 2014, Hofer et al 2014, Park et al 2014) ;
- la revue de littérature Civinini et al 2017¹² (l'objectif étant de déterminer les facteurs reliés aux taux de révision et basée principalement sur des données relatives à l'OXINIUM de l'AOA non spécifiques à LEGION OXINIUM) ;
- l'étude rétrospective Garret et al 2010¹³ (relative à 14 implants PROFIX CR OXINIUM) ;
- la publication Kitawaga et al 2013¹⁴ (concernant l'évaluation de la pertinence de tests préopératoires sur la sensibilité aux métaux) ;
- l'étude de cas Thakur et al 2013¹⁵ (les résultats étant uniquement décrits et exprimés individuellement pour chaque patient) ;
- l'étude in vitro sur l'animal Vanlommel et al 2016¹⁶.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

La seule étude clinique spécifique soutenant la demande est un cas clinique publié en 2015¹⁷, ce type de données n'étant pas retenu par la Commission.

La demande repose au final sur des données de registres issues du registre anglo-gallois et australien :

- **Registre anglo-gallois « National Joint Registry of England, Wales and Northern Ireland » (NJREW)**

Ce registre a débuté en 2003. Pour le registre anglo-gallois, 95 % des unités d'orthopédie ont soumis des données (NHS et hôpitaux indépendants), le taux d'exhaustivité du 1er avril 2003 au 31 mars 2009 est de 78 % pour la hanche et le genou.

⁹ Gao et al. Dermatitis Associated with Chromium Following Total Knee Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty Vol.256 N°4 2011

¹⁰ Brandt et al. Performance assessment of femoral knee components made from cobalt-chromium alloy and oxidized zirconium. Knee. 2013 Dec;20(6):388-96.

¹¹ Civinini, R., et al., Clinical Results of Oxidized Zirconium Femoral Component in TKA. A Review of Long-Term Survival: Review Article. Hss j, 2017. 13(1): p. 32-34

¹² Civinini, R., et al., The Survival of Total Knee Arthroplasty: Current Data from Registries on Tribology: Review Article. Hss j, 2017. 13(1): p. 28-31

¹³ Garrett, S., et al., Differences in metal ion release following cobalt-chromium and oxidized zirconium total knee arthroplasty. Acta Orthop Belg, 2010. 76(4): p. 513-20

¹⁴ Kitagawa, Metal sensitivity in patients before and after total knee arthroplasty (TKA) : comparison between ceramic surfaced oxidized zirconium and cobalt-chromium implants. Hypersensitivity, 2013

¹⁵ Thakur, Severe persistent synovitis after cobalt-chromium total knee arthroplasty requiring revision. Orthopedics, 2013 36(4): p. e520-4

¹⁶ Vanlommel, J., et al., Articulation of Native Cartilage Against Different Femoral Component Materials. Oxidized Zirconium Damages Cartilage Less Than Cobalt-Chrome. J Arthroplasty, 2017. 32(1): p. 256-262

¹⁷ Gupta et al. Total Knee Arthroplasty Failure Induced by Metal Hypersensitivity. Am J Case Rep, 2015; 16:542-547

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Les données ont été extraites par SMITH&NEPHEW du rapport de Novembre 2014 de ce registre (non fourni), ainsi que d'une requête d'extraction spécifique réalisée par SMITH & NEPHEW (données non publiées, plan d'analyse et rapport d'extraction non fournis, résultats disponibles dans le Rapport d'Evaluation Clinique LEGION KNEE SYSTEM de SMITH & NEPHEW version 3 du 3 mars 2015) à partir de la base de janvier 2015 sur les références LEGION OXINIUM STANDARD (CR et PS), ainsi sur LEGION en CrCo (CR et PS). Les formes NARROW ne sont pas incluses dans cette analyse. Par ailleurs, cette requête ne prend pas en compte certaines références standards concernées par la demande (71421202, 71421208, 71421212, 71421218, 71421222, 71421232 et 71421233). Il n'est pas indiqué si les données relatives à l'ensemble des PTG concernent la totalité des implants cimentés et non cimentés. La méthode permettant de réaliser des comparaisons n'est pas détaillée. D'après le demandeur, « le taux de révision issu de l'extraction anglo-galloise spécifique à la gamme LEGION (CrCo et OXINIUM) a été comparé avec les résultats de l'ensemble des arthroplasties (incluant LEGION CrCo et OXINIUM) du registre australien (AOA) » par comparaisons indirectes inter-registres.

La durée maximale de suivi est de :

- 2,9 années pour les implants LEGION OXINIUM CR,
- 3,2 années pour les implants LEGION OXINIUM PS.

Le nombre de révisions, dans le registre anglo-gallois, est de :

- pour les implants LEGION OXINIUM CR : 0/50,
- pour les implants LEGION OXINIUM PS : 0/24.

Dans le registre australien, le taux de révision pour l'ensemble des PTG de première intention est de 13 688/39 6472.

Tableau 4 : Révisions pour 100 composants.années en première intention dans le registre anglo-gallois (requête)

LEGION	Nombre de poses (N)	Nombre de révisions (N)	Nombre d'arthroplasties observées année (OCY)	Indice de révision pour cent arthroplasties observées années (R/100OCY)	Intervalle de confiance minimum	Intervalle de confiance max	Suivi moyen (moyenne – année)	Suivi (extrême – année)
LEGION OXINIUM CR NJREW	50	0	74,2	0	NA	NA	1,48	0,1 – 2,9
LEGION CrCo CR NJREW	630	7	870	0,8	0,35	1,73	1,38	0 – 3,6
LEGION OXINIUM PS NJREW	24	0	40,8	0	NA	NA	1,7	0,2 – 3,2
LEGION CrCo PS NJREW	48	0	72,4	0	NA	NA	1,51	0 – 3,8
Toute PTG de première intention AOA au 3 février 2015	396 472	13 688	1 949 220	0,70	0,69	0,71	4,92	0 - 15

Tableau 5 : Pourcentage cumulatif de révision sous l'intervalle de confiance de 95% (Rapport de Novembre 2014 – NJREW)

Année	Population à risque*	LEGION OXINIUM Taux de révision	Ensemble PTG première intention NJREW Taux de révision
0	239	0% (0% - 0%)	0% (0% - 0%)
1	177	0,5% (0,1% - 1,6%)	0,4% (0,4% - 0,4%)
2	120	1,9% (0,6% - 4,2%)	1,0% (1,0% - 1,0%)
3	74	2,9% (1,1% - 6,1%)	1,5% (1,5% - 1,5%)
4	50	2,9% (1,1% - 6,8%)	1,9% (1,8% - 1,9%)

*Non définie

D'après le demandeur, le rapport des risques (HR) non ajusté avec un intervalle de confiance de 95% est de 1,82 (0,77 – 4,47) ($p = 0,165$) et le HR ajusté pour l'âge, le sexe, l'année de cohorte et les indications est de 1,40 (0,58 – 3,37) ($p = 0,455$).

Ces données sont de nature descriptive et exploratoire. Les résultats sont disponibles pour un suivi à court terme, inférieur à 5 ans (respectivement 2,9 années pour les formes CR, et 3,2 années pour les formes PS) et pour un nombre limité d'implants. Outre le fait que les analyses produites n'ont pas été réalisées par un organisme indépendant de l'entreprise, elles n'ont fait l'objet d'aucune publication ; aucun plan d'analyse ni protocole n'a par ailleurs été fourni. Dans tous les cas, les résultats présentés par SMITH & NEPHEW ne concernent pas la totalité des références faisant l'objet de la demande de prise en charge. Aucune comparaison intergroupe ne peut être faite, les résultats observés peuvent différer en fonction de caractéristiques autres que les facteurs étudiés (techniques, caractéristiques des patients ...). L'entreprise a en outre effectué des analyses indirectes inter-registres pour lesquelles la méthodologie n'est pas décrite, ceci ne permettant aucune conclusion quant aux différences entre la prothèse LEGION OXINIUM et les autres implants pris en compte.

– Requête d'extraction par l'AOA du registre Australien

L'*Australian Orthopedic Association* (AOA) a mis en place en 1999 un registre de suivi des prothèses articulaires de genou avec l'objectif d'améliorer et de maintenir la qualité des remplacements prothétiques. Ce registre date de 1999 et a atteint une exhaustivité en 2003.

Les données inscrites au 31 décembre 2013 rapportent un total de 361 764 PTG de première intention (72,1% des arthroplasties) et 49 009 reprises (11,9% des arthroplasties).¹⁸

Le demandeur a sollicité deux extractions spécifiques, l'une pour les versions CR, et l'autre pour les versions PS (protocole ou plan d'analyse non fournis, rapports d'extraction fournis). Les inserts tibiaux sont les inserts GENESIS II. Ces requêtes ont été réalisées le 8 février 2016 sur les données recueillies entre le 1^{er} septembre 1999 et le 31 décembre 2014. La méthodologie n'est pas détaillée.

Tous les implants fémoraux LEGION inclus dans l'extraction ont été associés à un insert GENESIS II non poreux en polyéthylène conventionnel ou hautement réticulé et une base tibiale de la gamme GENESIS II. Les implants fémoraux associés à d'autres inserts ont été exclus de l'analyse.¹⁹ Il n'est pas indiqué si les données relatives à l'ensemble des PTG concernent la totalité des implants cimentés et non cimentés. Or la pratique australienne diffère de la pratique française. En effet, selon le rapport HAS de 2012, la fixation cimentée représente le mode de fixation le plus courant, sauf en Australie où l'on observe une répartition similaire entre fixation hybride et non cimentée, alors que la fixation cimentée

¹⁸ Au 31 décembre 2016, 53 170 révisions ont été comptabilisées, ainsi que 547 407 PTG de première intention. <https://aoanjrr.sahmri.com> (consulté le 10/07/2018)

¹⁹ Les implants fémoraux associés à d'autres implants tibiaux ont été exclus de l'analyse.

Ont également été exclus les implants non cimentés et contraints (LEGION CR CrCo poreux, LEGION CrCo poreux HA, LEGION PS CrCo contraint, LEGION OXINIUM PS Contraint, LEGION PS CrCo non poreux et LEGION PS NARROW CrCo non poreux).

représente 51 % des implants. A titre indicatif, en France, la fixation cimentée représenterait environ 60% des actes de primo-implantation en établissements publics en 2010.

Au total, 320 306 implants CR dont 1810 LEGION OXINIUM CR et 120 378 implants PS (toutes prothèses confondues) dont 5 961 LEGION OXINIUM PS ont été posés entre le 1^{er} septembre 1999 et le 31 décembre 2014.

Tableau 6 : Nombre de composants fémoral inclus dans l'analyse

Modèles	N total inclus
LEGION CrCo CR non poreux	728
LEGION OXINIUM STANDARD CR	1 743
LEGION OXINIUM NARROW CR	76
Autres Genoux CR	317 768
Total Genoux CR	320 306
LEGION CrCo PS	2 518
LEGION OXINIUM STANDARD PS	4 997
LEGION OXINIUM NARROW PS	964
Autres Genoux PS	11 1899
Total Genoux PS	12 0378

Le total des formes LEGION CR est 1 810 soit 0,56% du total des genoux CR

Le total des formes LEGION PS est 5 961 soit 4,9% du total des genoux PS

66 LEGION OXINIUM STANDARD CR et 1 LEGION OXINIUM NARROW CR ont été exclus de l'analyse.

70 LEGION OXINIUM STANDARD PS et 1 LEGION OXINIUM NARROW PS ont été exclus de l'analyse.

Un recul de 6 ans est disponible pour les implants LEGION OXINIUM CR ou PS et de 5 ans pour les implants LEGION CoCr CR ou PS²⁰. Un recul d'au moins 14 ans est disponible pour les « Autres Genoux CR ou PS »²¹.

LEGION OXINIUM CR STANDARD a un taux de révision pour 100 observations.année²² de 0,68 (0,46-0,97). Le total des autres implants fémoraux CR a un taux de 0,64 (0,62-0,65). LEGION OXINIUM PS STANDARD a un taux de révision pour 100 observations.année de 1,02 (0,85-1,21). Le total des autres implants PS a un taux de 0,80 (0,78-0,82).

Tableau 7 : Taux de révision de LEGION CR et PS

Modèles	N révision	N total	Année d'observation (année)	Révision / 100 observations. Année (95% IC)
LEGION OXINIUM CR	31	1 810	4 543	0,68 (0,46-0,97)
LEGION CrCo CR	17	728	1 891	0,90 (0,52-1,44)
Autres Genoux CR	10 922	317 768	4 543	0,64 (0,62-0,65)
Total CR	10 970	320 306	1 726 269	0,64 (0,62-0,65)
LEGION OXINIUM PS	127	5 961	12 474	1,02 (0,85-1,21)
LEGION CrCo PS	32	2 518	5 754	0,56 (0,38-0,79)
Autres Genoux PS	4 422	111 899	552 735	0,80 (0,78-0,82)
Total PS	4 581	120 378	570 963	0,80 (0,78-0,83)

²⁰ L'incohérence des reculs disponibles dans le registre avec les données de commercialisation n'est pas discutée.

²¹ Définition et liste non fournies

²² Pour chaque procédure, la composante-temps est le temps où la procédure risque d'être révisée. Ceci est calculé comme le nombre de jours à compter de la date de la procédure principale jusqu'à la date de révision, la date du décès ou la fin de l'étude (31/12/2014) selon la première éventualité. Ceci est ensuite divisé par 365,25 pour obtenir le nombre de «composant années». Chaque procédure primaire contribue ensuite à ce nombre calculé de composantes années aux années globales totales pour une catégorie particulière de prothèses.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Les taux de révision sont disponibles en fonction de l'âge et en fonction de la surface de contact.

Tableau 8 : Taux de révision selon la surface de contact en fonction de l'âge

Age*	Modèle	insert tibial en PE conventionnel			insert tibial PEHR		
		N révision	N total	Révision / 100 observations. (95% IC) Année	N révision	N total	Révision / 100 observations. (95% IC) Année
<55							
	LEGION OXINIUM PS	9	271	1,29 (0,59-2,45)	6	312	1,16 (0,42-2,52)
	Autres genoux PS	496	5864	1.52 (1.39-1.66)	65	312	1.28 (0.99-1.64)
	LEGION OXINIUM CR	6	125	1,61 (0,59-3,50)	3	87	1,96 (0,40-5,72)
	Autres genoux CR	1328	16002	1.31 (1.24-1.38)	184	5457	0.96 (0.83-1.11)
55-64							
	LEGION OXINIUM PS	36	1134	1,32 (0,93-1,83)	15	850	1,03 (0,58-1,71)
	Autres genoux PS	1354	23145	1.07 (1.01-1.13)	189	6427	1.03 (0.89-1.19)
	LEGION OXINIUM CR	10	504	0,68 (0,33-1,25)	2	187	0,59 (0,07-2,13)
	Autres genoux CR	3179	59956	0.87 (0.84-0.90)	461	21873	0.62 (0.56-0.67)
65-74							
	LEGION OXINIUM PS	29	1486	0,85 (0,57-1,22)	7	807	0,54 (0,22-1,11)
	Autres genoux PS	1368	33763	0.73 (0.69-0.77)	199	8927	0.81 (0.70-0.93)
	LEGION OXINIUM CR	6	491	0,46 (0,17-1,00)	1	170	0,33 (0,01-1,82)
	Autres genoux CR	3452	90228	0.62 (0.60-0.64)	493	31847	0.46 (0.42-0.50)
≥75 ans							
	LEGION OXINIUM PS	23	804	1,18 (0,75-1,76)	2	297	0,47 (0,06-1,69)
	Autres genoux PS	1577	70030	0.38 (0.36-0.40)	248	22370	0.32 (0.28-0.36)
	LEGION OXINIUM CR	1	178	0,20 (0,01-1,12)	2	68	2,00 (0,24-7,23)
	Autres genoux CR	642	25730	0.46 (0.42-0.50)	109	6281	0.62 (0.51-0.74)

*Il n'est pas précisé si l'âge correspond à l'âge de la primo-implantation ou à l'âge de survenue de la révision.

Les pourcentages cumulatifs de révision²³ sont également disponibles à 5 ans.²⁴
 LEGION OXINIUM CR STANDARD a pourcentage cumulatif de de révision à 5 ans de 2,7 (1,8-4,1). Le total des autres implants fémoraux CR a un taux de 3,5 (3,5-3,6) à 5 ans.
 LEGION OXINIUM PS STANDARD a pourcentage cumulatif de de révision à 5 ans de 4,1 (3,3-5,1). Le total des autres implants fémoraux PS a un taux de 4,2 (4,1-4,4) à 5 ans.
 Sans distinction d'indication et sur la période complète, le rapport des risques instantanés (Hazard Ratio) est de 0,68 (0,48-0,97) pour LEGION OXINIUM CR par rapport aux autres implants de genoux CR (p=0,035) et de 0,89 (0,74-1,06) pour LEGION OXINIUM PS par rapport aux autres implants de genoux PS (p=0,181).

²³ Autrement appelé « taux d'échec cumulatifs ». Il est défini par $100 \times [1 - S(t)]$ ou $S(t)$ est la probabilité de survie estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Le Pourcentage de révision cumulatif donne le pourcentage de procédures révisées jusqu'à l'instant t , et permet une censure correcte due au décès ou à la fermeture de la base de données pour analyse.

²⁴ Les pourcentages cumulatifs annuels de révision selon l'âge ne sont pas disponibles à 5 ans, sauf pour la tranche d'âge 65-74 ans (p=0,080)

Tableau 9 : Pourcentage cumulatif annuel de révision sur les 6 premières années de suivi

	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans
LEGION CrCo PS	0.8 (0.5-1.3)	1.2 (0.8-1.8)	1.7 (1.2-2.5)	1.7 (1.2-2.5)	2.0 (1.3-3.1)	
LEGION OXINIUM PS	1.2 (1.0-1.6)	2.5 (2.1-3.1)	3.2 (2.7-3.9)	3.6 (2.9-4.3)	4.1 (3.3-5.1)	4.3 (3.4-5.5)
Autre Genou PS	1.2 (1.2-1.3)	2.4 (2.3-2.5)	3.2 (3.1-3.3)	3.8 (3.7-3.9)	4.2 (4.1-4.4)	4.7 (4.6-48)
LEGION CrCo CR	1.5 (0.8-2.8)	2.1 (1.2-3.6)	2.4 (1.4-4.0)	3.4 (1.9-5.8)	3.9 (2.3-6.8)	
LEGION OXINIUM CR	0.9 (0.5-1.5)	1.8 (1.3-2.7)	2.1 (1.4-3.1)	2.7 (1.8-4.1)	2.7 (1.8-4.1)	2.7 (1.8-4.1)
Autre Genou CR	0.9 (0.9-1.0)	2.0 (1.9-2.0)	2.6 -2.6-2.7)	3.1 (3.0-3.2)	3.5 (3.5-3.6)	3.9 (3.8-4.0)

Les résultats disponibles en termes de taux de révision pour 100 patients années ne permettent pas de mettre en évidence un taux de révision moindre pour les implants LEGION OXINIUM au global, quel que soit l'âge ou par tranche d'âge. Les effectifs et le recul disponibles sont dans tous les cas hétérogènes pour les implants comparés. Les pourcentages cumulatifs de révision sont du même ordre pour l'implant fémoral LEGION OXINIUM que pour les autres prothèses de genoux prises en compte dans l'analyse. Les résultats ne différencient pas les formes standards et les formes NARROW. Les résultats observés peuvent par ailleurs différer en fonction de caractéristiques autres que les facteurs étudiés. Il existe un risque inhérent aux registres de biais de confusion pouvant influencer les résultats comme la variabilité des indications, des techniques (techniques utilisées, utilisation de ciment ou non, critères de l'opération, bilatéralité, temps opératoires, volume moyen de chirurgie pour l'hôpital ou le chirurgien, ...), les dessins des prothèses, ou les caractéristiques hétérogènes des patients (comorbidités...) d'autant plus que les pratiques sont hétérogènes entre la France et l'Australie notamment en terme de mode de fixation (avec ou sans ciment).

– Etude en cours : “post market clinical follow up of LEGION Primary TKS with VERILAST”

Une étude observationnelle prospective²⁵ de la survie à 10 ans des implants fémoraux LEGION OXINIUM associés à un insert tibial en polyéthylène hautement réticulé, initiée en septembre 2015 est en cours (estimation de fin d'étude : Juin 2026). Les résultats seront comparés aux données de la littérature sur GENESIS II TKS. Le demandeur n'a pas fourni le protocole, ni de résultats intermédiaires pour cette étude.

04.1.1.4. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Selon le registre australien (AOA) dont les données ont été extraites pour les implants LEGION OXINIUM PS et CR, les principales causes de reprise des implants LEGION OXINIUM CR sont l'infection (0,7%), le descellement (0,2%) et la douleur (0,2%). Le taux de révision global tous diagnostics est de 1,7% pour LEGION OXINIUM CR et de 3,2% pour les autres implants genoux. Les principales causes de reprise chez les implants LEGION OXINIUM PS sont l'infection (0,6%), le descellement (0,4%) et la douleur fémoro-patellaire (0,3%). Le taux de révision global tous diagnostics observés est de 2,1% pour LEGION OXINIUM PS et de 3,7% pour les autres implants genoux.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

– **Implant LEGION OXINIUM CR STANDARD**

D'après le demandeur, entre 2005 et 2016, 15 événements ont été rapportés pour un total d'environ [REDACTED] implants LEGION OXINIUM CR STANDARD posés dans le monde. Le nombre d'événements rapporté au nombre d'unités vendues est strictement inférieur à 0,2% par an. Les causes de matériovigilance rapportées sont les infections (6), les descellements (5), les gonflements/douleurs (2), les blessures traumatiques (1) et la raideur (1).

²⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02380092>

– Implant LEGION OXINIUM CR NARROW

D'après le demandeur, entre 2012 et 2016, un évènement a été rapporté pour un total d'environ [REDACTED] implants LEGION OXINIUM CR NARROW posés dans le monde.

– Implant LEGION OXINIUM PS STANDARD

D'après le demandeur, entre 2005 et 2016, 34 évènements ont été rapportés pour un total d'environ [REDACTED] implants LEGION OXINIUM PS STANDARD posés dans le monde. Le nombre d'évènements rapporté au nombre d'unités vendues est strictement inférieur à 0,1% par an. Les principales causes de matériovigilance rapportées sont les infections (7), les descellements (4), les gonflements/douleurs (4), les instabilités (3), raideur (2), révision (2) et autres (12).

– Implant LEGION OXINIUM PS NARROW

D'après le demandeur, entre 2012 et 2016, 2 évènements ont été rapportés pour un total d'environ [REDACTED] implants LEGION OXINIUM PS NARROW posés dans le monde.

Au total, la demande repose sur des données issues des registres anglo-gallois et australien spécifiques à l'implant fémoral pour prothèse totale de genou LEGION OXINIUM (cimenté). Les données fournies issues du registre anglo-gallois ne peuvent être interprétées. Les données du registre australien sont disponibles avec un recul de 6 ans et différencient les formes PS et les formes CR. Les résultats disponibles en termes de taux de révision ne permettent pas de mettre en évidence un taux de révision moindre pour les implants LEGION OXINIUM. Aucune étude clinique spécifique n'est par ailleurs fournie.

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.

Les prothèses totales de genoux ont une place dans la stratégie thérapeutique des arthropathies du genou. Néanmoins, au vu des données disponibles et en particulier des données issues des registres anglo-gallois et australien, la place de LEGION OXINIUM (cimenté) dans la stratégie thérapeutique ne peut être établie.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données soumises issues du registre anglo-gallois et du registre australien sont insuffisantes pour permettre de définir l'intérêt de LEGION OXINIUM CR et LEGION OXINIUM PS 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.

L'hypersensibilité aux métaux peut se définir comme une réaction immunologique anormale suite à l'exposition à une substance métallique spécifique. Les réactions d'hypersensibilité aux métaux des DMI sont rares (<1%). Le diagnostic d'hypersensibilité aux métaux est difficile à affirmer, et lorsqu'on a la preuve que cette hypersensibilité existe, il n'est pas toujours évident d'affirmer qu'elle est ou sera responsable d'une complication.²⁶

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 prévalence²⁷ 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 ans. La prévalence standardisée de l'arthrose de la hanche et du genou était estimée à 4,7 % pour les hommes (de 2,1 % à 40 ans à 10,1 % à 75 ans) et à 6,6 % pour les femmes (de 1,6 % à 40 ans à 14,9 % à 75 ans).²⁸

L'étude de la cohorte KHOALA d'arthrose symptomatique du genou ou de la hanche en France a montré un rapport de deux femmes pour un homme pour les deux articulations, un indice de masse corporelle plus élevé chez les patients atteints au niveau du genou

²⁶ Société Française de Chirurgie Hanche et Genou <https://www.sfhg.fr/accueil/fiches-d-information/allergies-et-protheses/> (consulté le 10/07/2018)

²⁷ 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.

²⁸ Association Française de lutte anti-rhumatismale, ALLIANCE NATIONALE CONTRE L'ARTHROSE Livre blanc des États Généraux de l'Arthrose 2015-2016

(gonarthrose), et surtout la présence de 2 autres maladies (en moyenne) associés à l'arthrose (comorbidités).²⁹

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%³⁰. En France, l'étude EPIRHUM2³¹ menée auprès de 10 000 sujets retrouve une prévalence globale de 0,3 % chez les femmes et 0,09% chez les hommes. 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.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par les pathologies rhumatologiques nécessitant une arthroplastie, il existe un intérêt de santé publique aux prothèses totale de genou. Néanmoins, l'intérêt thérapeutique de LEGION OXINIUM (cimenté) 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 Attendu de LEGION OXINIUM CR et LEGION OXINIUM PS est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

²⁹ Breville P, Le Quintrec JL, Cadet C, Verlhac B, Vetel JM, Levy-Raynaud O et al. Le fardeau de l'arthrose. Cah Année Gérontol 2015;7:45-51

³⁰ Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2005;4(3):130-6.

³¹ Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005 ;64(10) :1427-30.