

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

## AVIS DE LA CNEDiMTS

15 mai 2018

*Faisant suite à l'examen du 6 mars 2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 20 mars 2018.*

*Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 15 mai 2018.*

**CONCLUSIONS**

**AVANTAGE 3P PLASMA TIHA (sans ciment)**, cotyle à double mobilité constitué d'une cupule non cimentée et d'un insert AVANTAGE en polyéthylène conventionnel ou AVANTAGE E1 en polyéthylène hautement réticulé

**AVANTAGE REVISION (sans ciment)**, cotyle à double mobilité constitué d'une cupule non cimentée et d'un insert AVANTAGE en polyéthylène conventionnel ou AVANTAGE E1 en polyéthylène hautement réticulé

Demandeur : ZIMMER BIOMET France (France)

Fabricant : BIOMET France SARL (France)

*Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. pages 3 et 4)*

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indications revendiquées : | <ul style="list-style-type: none"><li>– Arthroplastie de première intention chez les patients ayant un risque de luxation très élevé (atteintes neurologiques sévères, troubles neuropsychiatriques, addictions et grandes défaillances neuromusculaires).</li><li>– Arthroplastie de reprise dans les cas de luxations itératives et chez les patients ayant un risque de luxation très élevé.</li></ul> |
| Service Attendu (SA) :     | <p><b>Insuffisant</b></p> <p>Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt des cotyles AVANTAGE 3P PLASMA TIHA et AVANTAGE REVISION</p> <p>Cet avis ne remet pas en cause l'intérêt des inserts AVANTAGE et AVANTAGE E1, déjà inscrits sur la LPPR, lorsqu'ils sont utilisés avec les cupules AVANTAGE 3P, RELOAD ou à cimenter.</p>                                                      |

Données  
analysées :

**Données non spécifiques:** bibliographie de données extraites du registre anglo-gallois et 2 études cliniques non spécifiques (études avec cotyle AVANTAGE de génération antérieure : 1 étude avec AVANTAGE HA, RELOAD, 3P et 1 étude sans précision sur le cotyle AVANTAGE utilisé)

**Pour le cotyle AVANTAGE 3P PLASMA TIHA:**

- Argumentaire d'équivalence technique par rapport aux cotyles double mobilité AVANTAGE 3P et AVANTAGE RELOAD ;
- Aucune donnée clinique spécifique.

**Pour le cotyle AVANTAGE REVISION :**

- Argumentaire d'équivalence technique par rapport au cotyle double mobilité AVANTAGE 3P ;
- Série de cas non comparative chez 33 patients implantés par des cotyles (dont 9 patients avec AVANTAGE REVISION).

Avis 2 définitif

# ARGUMENTAIRE

## 01 NATURE DE LA DEMANDE

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

### 01.1. MODELES ET REFERENCES

#### *Cupules AVANTAGE*

| AVANTAGE 3P<br>PLASMA TIHA | Description / taille                                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| P0461P44                   | Cupule double mobilité AVANTAGE 3P PLASMA TIHA – Sans ciment – Taille 44 |
| P0461P46                   | Cupule double mobilité AVANTAGE 3P PLASMA TIHA – Sans ciment – Taille 46 |
| P0461P48                   | Cupule double mobilité AVANTAGE 3P PLASMA TIHA – Sans ciment – Taille 48 |
| P0461P50                   | Cupule double mobilité AVANTAGE 3P PLASMA TIHA – Sans ciment – Taille 50 |
| P0461P52                   | Cupule double mobilité AVANTAGE 3P PLASMA TIHA – Sans ciment – Taille 52 |
| P0461P54                   | Cupule double mobilité AVANTAGE 3P PLASMA TIHA – Sans ciment – Taille 54 |
| P0461P56                   | Cupule double mobilité AVANTAGE 3P PLASMA TIHA – Sans ciment – Taille 56 |
| P0461P58                   | Cupule double mobilité AVANTAGE 3P PLASMA TIHA – Sans ciment – Taille 58 |
| P0461P60                   | Cupule double mobilité AVANTAGE 3P PLASMA TIHA – Sans ciment – Taille 60 |
| P0461P62                   | Cupule double mobilité AVANTAGE 3P PLASMA TIHA – Sans ciment – Taille 62 |
| P0461P64                   | Cupule double mobilité AVANTAGE 3P PLASMA TIHA – Sans ciment – Taille 64 |

| AVANTAGE<br>REVISION | Description / taille                                                             |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| P0464H48             | Cupule double mobilité AVANTAGE REVISION pour cotyle double mobilité – Taille 48 |
| P0464H52             | Cupule double mobilité AVANTAGE REVISION pour cotyle double mobilité – Taille 52 |
| P0464H54             | Cupule double mobilité AVANTAGE REVISION pour cotyle double mobilité – Taille 54 |
| P0464H56             | Cupule double mobilité AVANTAGE REVISION pour cotyle double mobilité – Taille 56 |
| P0464H58             | Cupule double mobilité AVANTAGE REVISION pour cotyle double mobilité – Taille 58 |
| P0464H62             | Cupule double mobilité AVANTAGE REVISION pour cotyle double mobilité – Taille 62 |
| P0464H66             | Cupule double mobilité AVANTAGE REVISION pour cotyle double mobilité – Taille 66 |

#### Les inserts (déjà inscrits sur la LPPR)

| INSERTS AVANTAGE    |                                                                  |                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Diamètre de tête 22 |                                                                  | Diamètre de tête 28 |                                                                  |
| Référence           | Description<br>(diamètre<br>externe/diamètre<br>de tête interne) | Référence           | Description<br>(diamètre<br>externe/diamètre<br>de tête interne) |
| P0560044            | Insert 44/22                                                     | P0561050            | Insert 50/28                                                     |
| P0560046            | Insert 46/22                                                     | P0561052            | Insert 52/28                                                     |

|          |              |  |          |              |
|----------|--------------|--|----------|--------------|
| P0560048 | Insert 48/22 |  | P0561054 | Insert 54/28 |
| P0560050 | Insert 50/22 |  | P0561056 | Insert 56/28 |
| P0560052 | Insert 52/22 |  | P0561058 | Insert 58/28 |
| P0560054 | Insert 54/22 |  | P0561060 | Insert 60/28 |
| P0560056 | Insert 56/22 |  | P0561062 | Insert 62/28 |
| P0560058 | Insert 58/22 |  | P0561064 | Insert 64/28 |
| P0560060 | Insert 60/22 |  | P0561066 | Insert 66/28 |
| P0560062 | Insert 62/22 |  |          |              |
| P0560064 | Insert 64/22 |  |          |              |
| P0560066 | Insert 66/22 |  |          |              |

| INSERTS AVANTAGE E1 |                                                                  |             |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------|
| Diamètre 22         |                                                                  | Diamètre 28 |                                                                  |
| Référence           | Description<br>(diamètre<br>externe/diamètre<br>de tête interne) | Référence   | Description<br>(diamètre<br>externe/diamètre<br>de tête interne) |
| P0560E44            | Insert 44/22                                                     | P0561E44    | Insert 44/28                                                     |
| P0560E46            | Insert 46/22                                                     | P0561E46    | Insert 46/28                                                     |
| P0560E48            | Insert 48/22                                                     | P0561E48    | Insert 48/28                                                     |
| P0560E50            | Insert 50/22                                                     | P0561E50    | Insert 50/28                                                     |
| P0560E52            | Insert 52/22                                                     | P0561E52    | Insert 52/28                                                     |
| P0560E54            | Insert 54/22                                                     | P0561E54    | Insert 54/28                                                     |
| P0560E56            | Insert 56/22                                                     | P0561E56    | Insert 56/28                                                     |
| P0560E58            | Insert 58/22                                                     | P0561E58    | Insert 58/28                                                     |
| P0560E60            | Insert 60/22                                                     | P0561E60    | Insert 60/28                                                     |
| P0560E62            | Insert 62/22                                                     | P0561E62    | Insert 62/28                                                     |
| P0560E64            | Insert 64/22                                                     | P0561E64    | Insert 64/28                                                     |
| P0560E66            | Insert 66/22                                                     | P0561E66    | Insert 66/28                                                     |

## 01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile

### 01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées sont celles retenues par la CNEDIMTS dans son avis du 18 novembre 2014<sup>1</sup> relatif aux cotyles à double mobilité, à savoir :

- Arthroplastie de première intention chez les patients ayant un risque de luxation très élevé (atteintes neurologiques sévères, troubles neuropsychiatriques, addictions et grandes défaillances neuromusculaires).
- Arthroplastie de reprise dans les cas de luxations itératives et chez les patients ayant un risque de luxation très élevé.

### 01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur proposé est un cotyle simple mobilité avec insert en polyéthylène conventionnel.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR des cotyles à insert à double mobilité AVANTAGE 3P PLASMA TIHA et AVANTAGE REVISION.

Les cotyles AVANTAGE 3P PLASMA TIHA et AVANTAGE REVISION sont une extension de la gamme des cotyles sans ciment AVANTAGE 3P et RELOAD, évalués par la Commission le 18 novembre 2014<sup>2,3</sup> et inscrits sur la LPPR depuis le 27 septembre 2016.

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

### 03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par LNE/GMED (n°0459), France

### 03.2. DESCRIPTION

Les implants cotyloïdiens à double mobilité AVANTAGE sont des composants acétabulaires métal-polyéthylène pour prothèse totale de hanche.

Les cotyles sont composés d'une cupule métallique (AVANTAGE 3P PLASMA TIHA ou AVANTAGE REVISION) associée à un insert en polyéthylène conventionnel (insert AVANTAGE) ou à un insert en polyéthylène hautement réticulé infusé à la vitamine E (insert AVANTAGE E1).

Le cotyle est associé sur le versant fémoral à une tête (métallique ou céramique) montée ou associée à une tige.

La double mobilité se caractérise par la présence de deux surfaces de mouvement au niveau d'une même articulation. Pour un cotyle à double mobilité, les mouvements s'opèrent entre :

- la tête et l'insert,
- l'insert et la cupule.

---

<sup>1</sup> Avis de la CNEDIMTS du 18 novembre 2014 relatif à la phase contradictoire des prothèses de hanche. HAS, 2014

<sup>22</sup> Avis de la CNEDIMTS du 18 novembre 2014 relatif à la cupule AVANTAGE RELOAD associée à l'insert AVANTAGE ou AVANTAGE E1 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4801\\_AVANTAGE%203P\\_18\\_novembre\\_2014\\_\(4801\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4801_AVANTAGE%203P_18_novembre_2014_(4801)_avis.pdf)

<sup>3</sup> Avis de la CNEDIMTS du 18 novembre 2014 relatif à la cupule AVANTAGE 3P associée à l'insert AVANTAGE ou AVANTAGE E1 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4566\\_AVANTAGE%20RELOAD\\_18\\_novembre\\_2014\\_\(4566\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4566_AVANTAGE%20RELOAD_18_novembre_2014_(4566)_avis.pdf)

#### Caractéristiques techniques :

- **Cupule AVANTAGE 3P PLASMA TIHA, sans ciment (press-fit)**

Il s'agit d'une cupule métallique hémisphérique, complétée par une partie cylindrique visant à augmenter la stabilité de l'insert à l'intérieur de la cupule, et ayant des découpes antérieures et postérieures progressives suivant une ligne reliant la partie proximale cylindrique à l'échancrure distale elliptique.

Elle est en acier inoxydable (norme ISO 5832-9 1992 et ISO 5832-9 2007).

Cette cupule comporte un méplat en partie polaire.

Il existe 3 ajournements (espace interstitiel) dans la surépaisseur périphérique visant à permettre l'écoulement des fluides biologiques lors de l'impaction en press fit.

La surface interne de la cupule est « poli miroir » dans le but de limiter les phénomènes d'usure de l'articulation insert/cupule.

Cette cupule possède 2 plots d'ancrage et une patte de fixation visant à renforcer la fixation primaire.

L'épaisseur de la paroi en acier inoxydable sans le revêtement varie de 5,9 à 6,1 mm en fonction des tailles.

Cette cupule comporte une surépaisseur périphérique équatoriale externe crénelée.

Le revêtement externe de la cupule est double : titane pur rugueux et hydroxyapatite sur la surface externe en contact direct avec l'os. Son épaisseur est de 0,24 mm pour toutes les références.

Les cupules ont des diamètres extérieurs d'ancrage osseux de 44 à 64 mm.

- **Cupule AVANTAGE REVISION, sans ciment (press-fit)**

La cupule AVANTAGE REVISION est une cupule métallique hémisphérique, complétée par une partie cylindrique visant à augmenter la stabilité de l'insert à l'intérieur de la cupule, et ayant des découpes antérieures et postérieures progressives suivant une ligne reliant la partie proximale cylindrique à l'échancrure distale elliptique.

Elle est en acier inoxydable (norme ISO 5832-9 1992 et ISO 5832-9 2007)

Cette cupule comporte un méplat en partie polaire.

Il existe 3 ajournements (espace interstitiel) dans la surépaisseur périphérique visant à permettre l'écoulement des fluides biologiques lors de l'impaction en press fit.

La surface interne de la cupule est « poli miroir » dans le but de limiter les phénomènes d'usure de l'articulation insert/cupule.

L'épaisseur de la paroi en acier inoxydable sans le revêtement est de 6,2 mm.

Cette cupule possède un revêtement simple de céramique d'hydroxyapatite (épaisseur de 0,9 mm) et comprend un set de fixation avec :

- un crochet obturateur en position inférieure, servant de repère inférieur et visant à s'adapter aux différents morphotypes ;
- trois pattes de fixation supérieures, 2 petites latérales et une grande centrale, visant à renforcer la fixation primaire.

Les cupules ont des diamètres extérieurs d'ancrage osseux de 48 à 66 mm.

- **Insert AVANTAGE**

L'insert est en polyéthylène conventionnel de haute densité (ARCOM).

L'insert est de forme hémisphérique et est congruent entre la cupule et la tête fémorale.

Son bord interne présente un chanfrein et le bord externe est rayonné.

Un bourrelet interne permet la rétentivité par déformation lors de l'impaction.

L'épaisseur de l'insert varie de 7,625 à 18,625 mm selon les tailles.

- **Insert AVANTAGE E1**

Il a les mêmes caractéristiques que l'insert AVANTAGE mais est en polyéthylène de haute densité hautement réticulé (dose d'irradiation de 100 kGy) et stabilisé avec de la vitamine E visant à fournir une résistance à l'oxydation et à réduire l'usure.

L'épaisseur de l'insert varie de 4,745 à 18,62 mm selon les tailles.

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les cotyles à double mobilité forment le composant acétabulaire de la prothèse totale de hanche. L'ensemble s'articule autour de l'implant fémoral constitué d'une tête montée ou associée à une tige. Elle a pour fonction de restituer le mouvement articulaire et de soulager la douleur en vue de restaurer ou d'améliorer la mobilité du patient.

La double mobilité se caractérise par la présence de deux surfaces de mouvement au niveau d'une même articulation d'une part entre la tête et l'insert et, d'autre part, entre l'insert et la cupule, visant à obtenir une grande amplitude de mouvement et une stabilité de la hanche.

### 03.4. ACTES

Dans la classification CCAM (version 47, 15 juin 2017), 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 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 relatif à l'évaluation des prothèses de hanche en 2007<sup>4</sup>

La HAS a réalisé en 2007 une réévaluation des descriptions génériques des implants articulaires de hanche. Suite à cette réévaluation, la Commission a rendu un avis le 5 septembre 2007.

*Concernant les cotyles à inserts à double mobilité*

La Commission avait recommandé l'inscription sous nom de marque des cotyles à inserts double mobilité, sans ciment ou à cimenter, afin de pouvoir étudier au cas par cas les données cliniques de ces produits.

Les données cliniques attendues pour ces implants étaient les suivantes :

- des données d'efficacité sur la prévention des luxations dans les populations à risque, telles qu'indiquées ci-dessus ou des données montrant l'intérêt dans le traitement des luxations itératives ;
- des données de survie, en considérant comme événement la reprise quelle que soit la cause ;
- lorsque cela est techniquement possible, des mesures comparatives de l'usure *in vivo* par rapport aux cotyles à simple mobilité, mesures réalisées avec une méthode informatique validée pour les patients implantés en première intention.

Les critères d'inclusion des patients, notamment les indications, devaient être clairement précisées.

Dans les cas où ces données ne seraient pas disponibles, la Commission proposait une première inscription sous nom de marque des implants déjà commercialisés, sur la base de

---

<sup>4</sup> Haute Autorité de Santé. Evaluation des prothèses de hanche. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007.

données techniques et des données de la matériovigilance, avec comme condition de renouvellement à 5 ans la transmission des données cliniques ci-dessus décrites.

#### *Concernant les inserts en polyéthylène hautement réticulé*

Les conclusions du rapport d'évaluation sont les suivantes :

« Les données de la littérature montrent une usure moindre du polyéthylène hautement réticulé par rapport au polyéthylène conventionnel. L'usure étant un facteur prédictif du descellement à long terme de la prothèse, ces résultats intermédiaires indiquent une meilleure performance du polyéthylène hautement réticulé par rapport au polyéthylène conventionnel. Néanmoins aucune donnée clinique n'a aujourd'hui apporté la preuve de l'intérêt à long terme du polyéthylène hautement réticulé. »

L'effet thérapeutique attendu est une longévité plus importante de la prothèse par rapport aux prothèses comprenant un composant acétabulaire en polyéthylène conventionnel. A défaut de données à long terme, cet effet peut être évalué par un critère de jugement intermédiaire qui est le taux d'usure mesuré à 2 ans au minimum. Les conclusions du rapport indiquent également qu'« un taux d'usure linéaire supérieur à 0,1 mm par an est un facteur prédictif de l'échec prématuré de l'arthroplastie ».

Une inscription sous nom de marque était recommandée pour les couples de frottement comportant un composant acétabulaire en polyéthylène hautement réticulé en raison notamment de l'impossibilité de définir des spécifications techniques pour ces produits.

#### **- Avis relatif à la phase contradictoire des prothèses de hanche en 2014<sup>1</sup>**

Un avis de projet a été publié au Journal Officiel le 21 mars 2013 sur les prothèses de hanche. Suite à la phase contradictoire ouverte consécutive à la publication de cet avis, la CNEDIMTS a réalisé une actualisation concernant les observations adressées par les parties prenantes donnant lieu à un rapport et rendu un avis le 18 novembre 2014.

#### *Concernant les cotyles à inserts à double mobilité*

Pour les cotyles à inserts à double mobilité, la Commission a recommandé l'inscription sous nom de marque.

Lors d'une première demande d'inscription, la commission exigera au minimum les données techniques, les données cliniques ayant permis l'obtention du marquage CE, ainsi que les données issues de la matériovigilance.

La commission recommande de recueillir les données relatives au taux de luxation (intra- et extra-prothétique) et à la survie à long terme de ces implants (distinguant la reprise quelle que soient la cause et la reprise pour descellement aseptique).

#### *Concernant les inserts en polyéthylène hautement réticulé*

Pour les implants en polyéthylène hautement réticulé, la Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque de ces implants. Concernant les études cliniques attendues, la Commission maintient ses exigences méthodologiques en termes d'études cliniques attendues pour soutenir la demande d'inscription sous nom de marque d'une prothèse de hanche sur la Liste des produits et prestations remboursables.

Lorsque des données comparatives sont nécessaires, la Commission considère que l'étude contrôlée randomisée est l'outil d'évaluation le plus approprié. La Commission précise notamment qu'il est possible de tenir compte des pratiques habituelles de chaque centre, en mettant en place une randomisation par centre. Par ailleurs, le recours à un évaluateur indépendant permet de s'affranchir du biais de mesure.

Pour le cas où l'innovation porte sur la méthode de fixation (implants non cimentés, revêtus ou non d'hydroxyapatite), elle attend l'utilisation d'un critère de jugement pertinent, comme la cinétique de migration des composants jusqu'à 2 ans post-opératoire, avec un objectif de

stabilisation à 3-6 mois post-opératoire. Les méthodes de mesure validées de type EBRA et des outils de mesure très sensibles sont disponibles.

La Commission considère que la survie est un critère de jugement nécessaire mais pas suffisant pour évaluer l'intérêt des implants de hanche. Des données concernant le taux de luxation et la morbidité de reprise doivent aussi être prises en compte.

#### 04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les éléments apportés par le demandeur sont les suivants :

- un argumentaire d'équivalence technique,
- une bibliographie d'études non spécifiques comprenant :
  - des données prises en compte dans les avis antérieurs de la commission relatifs aux cotyles de la gamme AVANTAGE ou antérieures à ces avis (avis de la CNEDIMTS de 2007<sup>4</sup> et 2014<sup>1</sup>, étude Semenowicz<sup>5</sup>, étude Frésard<sup>6</sup>, données du registre suédois avec le cotyle AVANTAGE RELOAD<sup>7</sup>) ; ces données n'ont pas été retenues ;
  - de nouvelles données ultérieures aux avis de la CNEDIMTS de 2014 relatifs aux cotyles AVANTAGE 3P<sup>3</sup> et AVANTAGE RELOAD<sup>2</sup>.

**Pour AVANTAGE 3P PLASMA TIHA, l'argumentaire d'équivalence technique** fourni par le demandeur porte sur les cotyles de génération antérieure AVANTAGE 3P et AVANTAGE RELOAD.

La cupule AVANTAGE 3P PLASMA TIHA a un dessin strictement identique à celui de la cupule AVANTAGE 3P hormis le revêtement double qui est celui de la cupule AVANTAGE RELOAD.

| Cupule              | AVANTAGE 3P                         | <b>AVANTAGE 3P PLASMA TIHA</b><br><b>faisant l'objet de la</b><br><b>demande</b><br><b>d'inscription</b> | AVANTAGE RELOAD                                                                             |
|---------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Forme cupule        | hémisphérique - méplat polaire      |                                                                                                          | hémisphérique - méplat polaire<br>et surépaisseur périphérique équatoriale externe crénelée |
| Système de fixation | 2 pions - 1 patte de fixation       |                                                                                                          | Pas de pattes de fixation ni de pions                                                       |
| Revêtement          | revêtement simple en hydroxyapatite | revêtement double (titane pur rugueux et hydroxyapatite)                                                 |                                                                                             |

Selon le demandeur, le revêtement double vise à optimiser l'ancrage primaire en renforçant l'effet « press-fit » et l'ancrage secondaire en augmentant la rugosité de l'implant pour améliorer l'ostéo-intégration.

<sup>5</sup> Semenowicz J, Koczy B, Czuma P, Pijet B, Olszewski T, Walo R. Advantage dual-mobility press fit cup in total hip arthroplasty. Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol. 2007; 72(1):33-36

<sup>6</sup> Frésard PL, Alverne C., Cartier JL, Cuinet P, Lantuejoul JP. Seven year results of a press fit, hydroxyapatite-coated double mobility acetabular component in patients aged 65 years or older. Eur J Orthop Surg Traumatol 2013;23(4):425-429

<sup>7</sup> Hailer NP, Weiss RJ, Stark A, Kärrholm J. Dual-mobility cups for revision due to instability are associated with a low rate of rerevisions due to dislocation. 228 patients from the Swedish Hip Arthroplasty Register. Acta Orthop ; 2012;83:566-571.

**Pour AVANTAGE REVISION, l'argumentaire d'équivalence technique** fourni par le demandeur porte sur le cotyle AVANTAGE 3P

La cupule AVANTAGE REVISION est le même implant que la cupule AVANTAGE 3P, la différence porte sur le système de fixation.

| Cupule              | AVANTAGE 3P                         | AVANTAGE REVISION<br>faisant l'objet de la<br>demande d'inscription |
|---------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Forme cupule        | hémisphérique - méplat polaire      |                                                                     |
| Revêtement          | simple revêtement en hydroxyapatite |                                                                     |
| Système de fixation | 2 pions<br>1 patte de fixation      | 1 crochet obturateur<br>3 pattes de fixation<br>supérieures         |

L'impact clinique des différences observées entre le cotyle AVANTAGE 3P et AVANTAGE REVISION concernant le système de fixation, n'est pas argumenté.

La bibliographie développée par le demandeur inclut des données extraites du registre anglo-gallois pour l'ensemble des cotyles de la gamme AVANTAGE et 2 études portant sur les gammes d'implants évaluées par la CNEDiMTS en 2014 (AVANTAGE HA, AVANTAGE 3P, AVANTAGE RELOAD, AVANTAGE cimenté). Ces données sont ultérieures à l'avis rendu par la CNEDiMTS en 2014 pour les cotyles à insert à double mobilité AVANTAGE sans ciment :

- **Données extraites du registre anglo-gallois (non publiées) : National Joint Registry (NJR) for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man, 2016**<sup>8,9</sup>

Le registre anglo-gallois, prospectif, observationnel recueille des données relatives au remplacement prothétique des articulations de la hanche, du genou, de la cheville, de l'épaule et du coude. Ce recueil est réalisé dans plusieurs nations ou territoires du Royaume-Uni : l'Angleterre, le Pays de Galles, l'Irlande du Nord et l'Île de Man. Les données sont issues du secteur public (NHS) et du secteur privé ou indépendant.

Les données relatives aux implants articulaires de hanche sont collectées depuis 2003 au Pays de Galles et en Angleterre, depuis 2013 en Irlande du Nord et depuis 2015 à l'Île de Man. Au total, près de 900 000 primo-implantations sont répertoriées ainsi qu'environ 100 000 reprises.

Les informations colligées portent notamment sur les caractéristiques des implants, les caractéristiques des patients, les indications et les résultats rapportés par les patients. Les analyses réalisées permettent en particulier de mesurer la survie de chaque implant ou groupe d'implants.

Le taux de consentement des patients au registre NJR en 2016 est de 92,1%<sup>10</sup>.

<sup>8</sup> Rapport d'étude non publié du NJR réalisé à la demande de MicroPort Orthopedics. Date d'extraction des données: 17 avril 2017.

<sup>9</sup> Les données utilisées pour cette analyse ont été obtenues à partir du système de retour aux industriels (*Supplier Feedback System*) du NJR. Toutes les analyses de données issues du NJR ont été réalisées par Zimmer Biomet. Le partenariat pour l'amélioration de la qualité des soins (*Healthcare Quality Improvement Partnership*) et/ou le NJR déclinent toute responsabilité concernant la précision, l'actualité, la fiabilité et l'exactitude de toute donnée utilisée ou mentionnée dans le présent rapport, ainsi que la précision, l'actualité, la fiabilité et l'exactitude des liens ou références à d'autres sources d'information et décline toute garantie quant à ces données, liens et références dans les limites autorisées par la loi.

<sup>10</sup> 14th Annual Report National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man 2017. Surgical data to 31 December 2016. <http://www.njrreports.org.uk/Portals/0/PDFdownloads/NJR%2014th%20Annual%20Report%202017.pdf> [Consulté le 8/01/2017]

Le demandeur a transmis les données d'une requête d'extraction du registre réalisée par ZIMMER. Les analyses ont pris en compte les données jusqu'au 17 avril 2017, avec un recul de 3 ans en première intention et 1 an en reprise selon la disponibilité des données. Ces données ont porté sur les cotyles AVANTAGE sans ciment 3P, 3P PLASMA TIHA et REVISION (les effectifs respectifs ne sont pas rapportés).

#### Résultats :

Le nombre de patients inclus était :

- pour les cotyles AVANTAGE sans ciment implantés en première intention : 199
- pour les cotyles AVANTAGE sans ciment implantés en reprise : 73.

Les caractéristiques des patients implantés ne sont pas décrites. Les résultats ne sont pas individualisés selon les modèles de cotyles utilisés.

Le taux de survie des cotyles AVANTAGE en première intention à 3 ans (N= 62) était de 99,42% [IC95% ; 95,95 - 99,92], soit un taux cumulé de reprise estimé à 0,58 % [IC95% ; 0,08 - 4,05]<sup>11</sup>.

Le taux de reprise pour 100 années/patients était de 0,17 [IC95% ; 0,00 – 0,94].

Le pourcentage de reprises de la prothèse était de 0,50% (1/ 199) et la cause de la reprise était une douleur liée à une fracture péri-prothétique de la tige.

Le taux de survie du cotyle AVANTAGE en reprise à un an (N=61) était de 98,63% [IC95% ; 90,67 - 99,81], soit un taux cumulé de reprise estimé à 1,37 % [IC95% ; 0,19 – 9,33].

Le taux de reprise pour 100 années/patients était de 0,43 [IC95% ; 0,01 – 2,38].

Le pourcentage de reprises de la prothèse était de 1,37% (1/ 73) et la cause de la reprise était la douleur due à un défaut d'alignement du composant acétabulaire.

Les données fournies issues du registre anglo-gallois ne permettent pas une évaluation des modèles de cotyles proposés, aucun résultat par type de cotyle n'étant individualisé ; par ailleurs les caractéristiques des patients (âge, patients à risque de luxation) ne sont pas décrites.

#### – Etude Semenowicz<sup>12</sup>, 2014

Cette étude prospective (nombre de centres non précisé) non comparative a pour objectif d'évaluer les prothèses totales de hanche avec un cotyle à insert à double mobilité AVANTAGE sans ciment (HA, RELOAD ou 3P), implantées en première intention chez 260 femmes (280 cotyles) ayant un risque élevé de luxation, entre janvier 2004 et décembre 2010.

Les critères de jugement étaient le score de Merle d'Aubigné (score fonctionnel évaluant la douleur, la mobilité et la marche selon 4 grades : bon, correct, moyen, mauvais) et la survie de l'implant (reprise pour descellement du cotyle).

Un suivi clinique des patientes a été réalisé 2<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois puis tous les 6 mois.

L'âge moyen était de 60,9 ans (29-79). Le suivi moyen était de 7 ans (2,7-9,7).

Une amélioration du score clinique entre l'évaluation pré-opératoire et la dernière évaluation a été observée (de 8,6 points en moyenne [3-14] à 16,1 points en moyenne [6-18]).

Le taux de survie du cotyle était de 94 % IC95 % [89- 97] à 5 ans et de 86% IC95 % [76- 91] à 8 ans ; le nombre de patients n'est pas précisé.

En fin de suivi, 7 patientes étaient perdues de vue et 2 étaient décédées (sans lien avec la prothèse).

Quatre luxations intra-prothétiques ont été rapportées.

<sup>11</sup> Ces données ont été reprises par la HAS à partir des données spécifiques de Zimmer extraites du registre anglo-gallois le 17 avril 2017

<sup>12</sup> Semenowicz J, Mroccka A, Kajzer A, Kajzer W, Koczy B, Marciniak J. Total hip arthroplasty using cementless AVANTAGE cup in patients with risk of hip prosthesis instability. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2014;3 :253-263

Les évènements indésirables rapportés sont des descellements aseptiques (N=19), nécrose superficielle au niveau de la plaie (N=1).

Cette étude de faible niveau de preuve (étude non comparative) n'a pas été réalisée avec les cotyles faisant l'objet de la demande.

#### – Etude Tarasevicius<sup>13</sup>, 2017

Etude portant sur une extraction des données du registre lituanien (12657 arthroplasties primaires de hanche incluses dans le registre). Cette étude a pour objectif d'évaluer le risque de reprise totale et de luxation chez 620 patients ayant eu une arthroplastie primaire de hanche avec un cotyle à insert à double mobilité (dont 542 cotyles AVANTAGE cimenté ou non) et chez 2 170 patients avec une arthroplastie primaire de hanche avec le cotyle à insert à simple mobilité cimenté EXETER.

Résultats :

L'âge moyen des patients était compris entre 58 et 68 ans ( $\pm 11$  à 14) selon les groupes double mobilité cimentée/non cimentée/simple mobilité cimentée, sans différence entre les groupes. Le suivi moyen était de 2,5 ans (0-5).

Les résultats sont rapportés pour l'ensemble des cotyles et les résultats spécifiques d'AVANTAGE ne sont pas rapportés.

Cent (100) reprises ont été réalisées sur la période de suivi (10/321 dans le groupe double mobilité cimentée, 4/299 dans le groupe double mobilité non cimentée, et 86/2170 dans le groupe simple mobilité cimentée).

Le taux cumulé de reprise à 5 ans était de 3,9 % (IC95% [2,1-51,7]) dans le groupe double mobilité versus 5,2% (IC95% [3,9-17,7]) dans le groupe simple mobilité EXETER.

Le risque relatif de reprise des prothèses est de 0,54 (0,30-0,96) pour les cotyles double mobilité versus les cotyles simple mobilité.

Les évènements indésirables rapportés sont :

|                     | Double mobilité<br>cimentée<br>N=321 (%) | Double mobilité non<br>cimentée<br>N=299 (%) | Simple mobilité<br>cimentée<br>N=2170 (%) |
|---------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Luxation            | 1 (0,3)                                  | 3 (1,0)                                      | 52 (2,4)                                  |
| Descellement cotyle | 1 (0,3)                                  | 0                                            | 18 (0,8)                                  |
| infection           | 5 (1,6)                                  | 1 (0,3)                                      | 6 (0,3)                                   |

Cette étude ne précise pas les types de cotyle AVANTAGE utilisés ni le rationnel de choix du cotyle simple mobilité de référence. Par ailleurs, il n'y a pas d'analyse en sous-groupes, pour le taux cumulé de reprise, en fonction du type de cotyle utilisé, cimenté ou non.

### 04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Les données spécifiques apportées par le demandeur sont les suivantes :

- Aucune étude spécifique du cotyle AVANTAGE 3 P PLASMA TIHA n'a été fournie ;
- Une étude spécifique du cotyle AVANTAGE REVISION (**Etude Civinini<sup>14</sup>, 2012**) : série de cas prospective, non comparative, monocentrique, portant sur la version non cimentée AVANTAGE REVISION et sur la version cimentée du cotyle AVANTAGE, utilisées en reprise d'arthroplastie de hanche. Le type d'insert utilisé n'est pas renseigné. Cette étude a pour objectif d'évaluer chez 33 patients, pendant 5 ans, le taux de luxation dans les reprises isolées avec un cotyle AVANTAGE REVISION ou un cotyle AVANTAGE à cimenter. Elle a été réalisée de juin 2006 à mars 2009.

<sup>13</sup> Tarasevicius S., Smalys A., Grigaitis K., Robertsson O., Stucinkas J. Short-term outcome after total hip arthroplasty using dual-mobility cup : report from Lithuanian arthroplasty register. International Orthopaedics (SICOT). 2017;4:595-598

<sup>14</sup> Civinini R, Carulli C, Matassi F, Nistri L, Innocenti M. A dual-mobility cup reduces risk of dislocation in isolated acetabular revisions. Clin. Ortho. Relat. Res. 2012 ; 470 :3542-3548.

Dispositifs utilisés pour la révision de la prothèse de hanche :

- Cotyle AVANTAGE REVISION sans ciment (N=9)
- Cotyle AVANTAGE cimenté (N=24)

Trente patients (91%) avaient un défaut osseux qui a été comblé par allogreffes morcelées fraîches congelées, les 3 autres patients ne nécessitaient pas de comblement de défaut osseux.

Les indications de reprise avec un cotyle à double mobilité étaient une révision acétabulaire isolée pour descellement aseptique ou malposition et un composant fémoral bien fixé et positionné.

Les non indications étaient une révision pour descellement septique, et la révision requise pour les deux composants.

Le choix du cotyle, cimenté ou non, n'est pas précisé.

Les critères de jugement étaient :

- le taux de luxation,
- la survie de l'implant,
- les critères cliniques (score de Harris, score fonctionnel de WOMAC) et radiologiques.

Ces critères étaient évalués à 3 et 6 semaines de suivi, 3,6 et 12 mois puis annuellement.

### Résultats

L'âge moyen des patients était de 69 ans (51,3-82,4). Les causes de reprises étaient un descellement aseptique (32 patients) ou une mauvaise position du composant acétabulaire (1 patient). Les chirurgies de reprise ont eu lieu en moyenne à 9,4 ans (2 – 18 ans) après la chirurgie de première intention.

Le suivi moyen était de 3,3 ans (2-5 ans).

Aucun patient n'a été perdu de vue ou exclu de l'étude.

Aucune luxation précoce ou tardive n'a été rapportée.

La survie de l'implant était de 97% à 5 ans (IC 95% [82% - 98%]).

Une reprise pour infection a été réalisée à 6 mois.

Les résultats sur l'évolution des différents critères de jugement (score de Harris, score de WOMAC) entre la visite pré-opératoire et la dernière visite de suivi sont présentés dans le tableau suivant :

|                 | Visite pré-opératoire<br>N=33 | Dernière visite de suivi<br>(sans précision sur la date)<br>N=33 |
|-----------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| score de Harris | 48 (32 - 68)                  | 86 (66 – 95)                                                     |
| Score de WOMAC  | 79 (41- 96)                   | 19 (8-37)                                                        |

Les scores fonctionnels ont été améliorés entre la visite pré-opératoire et la dernière visite de suivi.

Les résultats radiologiques ont montré que la migration verticale et médiane du centre de rotation de l'articulation de la hanche observée avant l'intervention, a été substantiellement corrigée après la chirurgie.

Aucune ostéolyse, migration ou descellement d'un composant n'a été rapporté.

Aucune complication spécifique n'a été rapportée.

Cette étude comporte des limites méthodologiques : il s'agit d'une étude monocentrique, non randomisée. Il y a une multiplicité des critères de jugement évalués. Les résultats ne sont pas individualisés en fonction du type de cotyle utilisé (AVANTAGE REVISION non cimenté ou AVANTAGE cimenté). De plus, un biais de sélection ne peut être éliminé compte tenu du fait qu'il s'agit d'une série de cas non comparative. L'utilisation du cotyle AVANTAGE REVISION est minoritaire : 9 patients sur les 33 de cette étude.

#### 04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

##### 4.1.1.4.1. MATERIOVIGILANCE

Selon le fabricant, aucune déclaration de matériovigilance n'a été notifiée à l'ANSM ou à une autorité compétente dans le monde sur les cotyles à double mobilité :

- AVANTAGE 3P PLASMA TIHA de septembre 2015 jusqu'au 31 décembre 2017 (plus de 150 unités vendues),
- et AVANTAGE REVISION du 1<sup>er</sup> janvier 2012 jusqu'au 31 décembre 2017 (plus de 1500 unités vendues).

*Au total, les 2 cotyles proposés sont des évolutions de gammes de cotyles AVANTAGE (3P et RELOAD) déjà évalués par la commission. Depuis la précédente évaluation, des données relatives à différentes versions des cotyles de la gamme AVANTAGE sont fournies (extraction des données du registre anglo-gallois pour les cotyles AVANTAGE sans ciment 3P, 3P PLASMA TIHA et REVISION et deux études non spécifiques des cotyles examinés).*

*En termes de données spécifiques :*

- pour les cotyles AVANTAGE 3P PLASMA TIHA

*Aucune donnée n'est disponible. Le cotyle est commercialisé depuis septembre 2015 ; aucun événement de matériovigilance n'a été rapporté.*

*La demande repose sur un argumentaire d'extension de gamme par rapport à la gamme AVANTAGE ayant reçu un avis positif de la Commission en 2014. Les modifications de AVANTAGE 3P PLASMA TIHA versus AVANTAGE 3P portent sur le revêtement double en titane et hydroxyapatite, l'impact clinique n'étant pas argumenté.*

- pour les cotyles AVANTAGE REVISION

*Une étude spécifique est disponible. Il s'agit d'une série de cas non comparative sur 33 patients (dont 9 avec AVANTAGE REVISION) nécessitant une révision acétabulaire isolée pour descellement aseptique ou malposition et un composant fémoral bien fixé et positionné. Les résultats des cotyles AVANTAGE REVISION n'étant pas individualisés, cette étude ne permet pas de déterminer l'intérêt de ces cotyles.*

*Le cotyle AVANTAGE REVISION est commercialisé depuis 2012 ; aucun événement de matériovigilance n'a été rapporté.*

#### 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), par le dessin du cotyle (simple ou double mobilité) 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 cotyles à double mobilité visent à éviter les luxations.

Deux modes de fixation peuvent être envisagés pour les cotyles à double mobilité: fixation non cimentée avec impaction en force de la cupule dans la cavité cotyloïdienne (fixation press-fit) ou fixation cimentée. La fixation en press-fit est recommandée lorsque le lit osseux du patient est de bonne qualité.

*Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir la place des cotyles AVANTAGE 3P PLASMA TIHA et AVANTAGE REVISION sans ciment dans la stratégie thérapeutique des indications revendiquées.*

### 04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

**En l'absence d'étude rapportant des résultats spécifiques pour les 2 cotyles proposés, les données disponibles ne permettent pas de déterminer l'intérêt des cotyles AVANTAGE 3P PLASMA TIHA et AVANTAGE REVISION.**

## 04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

### 04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les prothèses totales de hanche sont indiquées pour traiter 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 ainsi que pour traiter les fractures du col du fémur. 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. 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. Les fractures du col fémoral sont consécutives à un traumatisme violent dans 10 % des cas, à une pathologie locale dans 1 % des cas, et le plus souvent à une chute banale chez des sujets dont la résistance osseuse est diminuée. Les patients traités sans intervention chirurgicale subissent une perte d'autonomie physique. Ils se déplacent, après quelques semaines, à l'aide de deux cannes béquilles ou d'un déambulateur. Les séquelles fonctionnelles sont majeures, dans un contexte de désocialisation fréquent.

*Les pathologies nécessitant la mise en place d'une prothèse totale de hanche sont à l'origine d'un handicap définitif et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.*

### 04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'incidence des coxopathies symptomatiques (en considérant la pose d'une prothèse de hanche comme un bon indicateur de l'existence d'une telle pathologie) est estimée à 82 330 personnes par an, selon les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) 2016.

### 04.2.3. IMPACT

Les cotyles AVANTAGE 3P PLASMA TIHA et AVANTAGE REVISION sans ciment répondent à un besoin déjà couvert par les autres types de prothèses totales de hanche inscrits sur la LPPR.

### 04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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. Néanmoins, l'intérêt spécifique des cotyles AVANTAGE 3P PLASMA TIHA et AVANTAGE REVISION pour la santé publique ne peut être établi en l'absence de données spécifiques suffisantes.

**En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu des cotyles AVANTAGE 3P PLASMA TIHA et AVANTAGE REVISION est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale.**