

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMts
04 décembre 2018

Faisant suite à l'examen du 20/11/2018, la CNEDiMts a adopté l'avis le 04/12/2018

CONCLUSIONS

LARS, Ligament artificiel pour le genou

Demandeur : LARS SA (France)

Fabricant : LARS SA (France)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 5)

Indications retenues :	<p>Celles définies à la LPPR :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chirurgie de reprise pour les reconstructions des ligaments croisés antérieurs et postérieurs du genou lorsque tous les transplants autologues ont été utilisés ; – A titre exceptionnel, en chirurgie de reconstruction du genou, en cas de lésions multi ligamentaires (en particulier récentes et intéressant le LCP), et en l'absence de transplants autologues en nombre suffisants.
Service Attendu / Rendu (SA/SR) :	<p>SR suffisant pour le renouvellement d'inscription en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'intérêt des ligaments LARS pour la chirurgie de reprise des ligaments du genou lorsque les transplants autologues de proximité ont été utilisés. – de l'intérêt des ligaments LARS en cas de lésions multi ligamentaires du genou (en particulier récentes et intéressants le LCP), et en l'absence de transplants autologues en nombre suffisants. <p>SA insuffisant pour la modification d'inscription dans la chirurgie aiguë de première intention des LCA et LCP en raison de l'insuffisance des données cliniques fournies concernant le LCA et l'absence de données cliniques fournies concernant le LCP.</p>
Comparateur retenu :	Absence d'alternative
Amélioration du SR :	ASR de niveau IV/absence d'alternative en chirurgie de reprise du genou et en cas de lésions multi-ligamentaires du genou dans les indications retenues.
Type d'inscription :	Nom de marque

Durée d'inscription : 5 ans

Données analysées :	<p>Depuis la dernière évaluation réalisée par la commission le 18 décembre 2012, 5 nouvelles études spécifiques ont été transmises :</p> <ul style="list-style-type: none">– L'étude Chen et al., prospective, monocentrique, comparative, randomisée ayant pour objectif de comparer les résultats d'une reconstruction du LCA aiguë versus une reconstruction du LCA chronique chez 55 patients avec un suivi de 5 ans.– L'étude de Pan et al., rétrospective, comparative, non randomisée, nombre de centres non précisé, ayant pour objectif en chirurgie du LCA de comparer les résultats à moyen terme des patients ayant subi une reconstruction en utilisant des greffons autologues et des ligaments LARS chez 62 patients avec un recul de 4 ans minimum.– L'étude de Hamido et al., rétrospective, comparative, non randomisée, nombre de centres non précisé, ayant pour objectif de comparer les résultats d'une reconstruction du LCA utilisant un greffon autologue augmenté par un ligament LARS et un greffon autologue seul chez 72 patients avec un suivi de 5 ans.– L'étude de Parchi et al., rétrospective, monocentrique, non comparative ayant pour objectif d'analyser l'efficacité et la sécurité à long terme de la reconstruction du LCA avec les ligaments LARS chez 29 patients avec un recul de 8 ans.– L'étude de Jia et al., rétrospective, monocentrique, non comparative ayant pour objectif d'évaluer les résultats en termes d'efficacité et de sécurité d'une reconstruction du LCA aiguë ou chronique utilisant un ligament LARS chez 91 patients avec un suivi de 7 ans.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA/SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Contre-indications : arthrite septique, tissu infecté et risque d'infection secondaire
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe est d'environ 300 à 500 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement 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).

Demande de modification des conditions 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). Les modifications des conditions d'inscription portent sur une demande d'extension d'indication.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et référence proposés par le demandeur sont les suivants :

	Modèles	Codes	Fonctions	
Nom de commercialisation: Ligament artificiel LARS Genou	PC 60	L010605	Instabilité du ligament croisé postéro-latérale	
	PC 80	L010805		
	ACPCPL60 CK1	L070605		
	PC 100	L011005		
	PC 100 4B	L011006		
	PPLY 100	L041005		
	PPLY 110	L041105	Instabilité postéro-postéro latérale	
	PPLY-FP 80	L040805		
	PPLY LCL 100	L041006		
	AC 30 RA	L030305		
	AC 20 DB	L020205	Croisé antérieur	
	AC 30 DB	L020305		
	AC 40 DB/AM	L020404		
	AC 40 DB	L020405		
	AC 50 DB	L020505		
	AC 60 L	L020601		
	AC 60 R	L020602		
	AC 60 C	L020603		
	AC 60 SC	L020605		
	AC 60 DB	L020606		
	AC 80 L	L020801		
	AC 80 R	L020802		
	AC 80 C	L020803		
	AC 80 CK	L020805		
	AC 100 C	L021003		
	AC 100 2BL	L021001		
	AC 100 2BR	L021002		
	AC 100 2BL/S	L021005		
	AC 100 2BR/S	L021006		
	AC 120 2BL	L021201		
	AC 120 2BR	L021202		
	AC 160 2BL	L021601		
	AC 160 2BR	L021602		
	ACTOR 8	L030406		Renfort pour plastie autogène
	ACTOR 10	L030407		
	AC 44 RA	L030408		
	ACFAR 32 CK	L030307		
	IT 20 RA	L030205		
	IT 32 RA	L030306		
	MCL 32	L060305		

01.2. CONDITIONNEMENT

Les ligaments artificiels LARS sont livrés sous emballage individuel stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

- Chirurgie de reprise pour les reconstructions des ligaments croisés antérieurs et postérieurs du genou lorsque tous les transplants autologues ont été utilisés ;
- A titre exceptionnel, en chirurgie de reconstruction du genou, en cas de lésions multi ligamentaires (en particulier récentes et intéressant le LCP), et en l'absence de transplants autologues en nombre suffisants.

Par ailleurs, la firme demande également une extension des indications dans les indications suivantes :

- Pour la chirurgie du ligament croisé antérieur et en première intention :
 - Chirurgie dans les 10 jours suivant le traumatisme
 - A condition que le moignon du ligament croisé antérieur soit, présent et accessible.
- Pour la chirurgie du ligament croisé postérieur et en première intention :
 - En cas de lésion aiguë du croisé postérieur, après consentement éclairé du patient.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués par le demandeur sont les greffons d'origine autologue. Dans les nouvelles indications revendiquées le demandeur revendique comme comparateur les tendons d'origine allogénique.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une demande de renouvellement et de modification d'inscription sur la LPPR.

- La première inscription au remboursement du ligament artificiel LARS date de décembre 1999 (Tarif Interministériel des Prestations de Santé), le dispositif ayant bénéficié d'un numéro d'agrément.
- Suite à une demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR en septembre 2002, la CEPP a émis un avis de SR suffisant pour les reconstructions ligamentaires de genou et d'épaule (avis du 11 juin 2003) avec un ASR V par rapport aux autres stratégies thérapeutiques.
- Lors de l'évaluation du ligament artificiel LARS par la CNEDiMTS en novembre 2008 (avis du 18 novembre 2008), cette dernière a émis un avis de SR suffisant pour la reconstruction ligamentaire de genou avec un ASR V par rapport aux transplants autologues, ainsi qu'un service rendu insuffisant pour les ligaments artificiels d'épaule.
- Lors de la dernière évaluation du ligament LARS en 2012 (avis du 18 décembre 2012), la CNEDiMTS a émis :
 - un SR suffisant dans les situations de reprise pour les reconstructions des ligaments croisés du genou lorsque les transplants autologues de proximité ont été utilisés avec un ASR V par rapport aux transplants autologues,
 - ainsi qu'un SA suffisant en chirurgie de reconstruction du genou, en cas de lésions multi-ligamentaires (en particulier récentes et intéressant le LCP), à titre exceptionnel en l'absence de transplants autologues en nombre suffisants. L'ASA octroyée était de niveau V par rapport aux greffons autologues en cas de lésions multi ligamentaires du genou dans les indications retenues.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par le G-MED (n° 0459), France.

03.2. DESCRIPTION

Les ligaments artificiels LARS sont fabriqués en fibres de polyester (polyéthylène téréphtalate). Le nombre et les dimensions des fibres sont variables selon les références proposées, le nombre de fibres le constituant conditionnant sa résistance à la traction.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Dans le cas de rupture d'un ligament naturel, le ligament artificiel LARS peut être utilisé en remplacement ou en renfort du ligament rompu.

03.4. ACTES

Les actes au cours desquels peuvent être utilisés des ligaments artificiels existent dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

Lésions des ligaments croisés du genou

NFMA002	Plastie ligamentaire extraarticulaire latérale du genou avec le fascia lata, par abord direct
NFMA004	Reconstruction du ligament croisé antérieur du genou par autogreffe, par arthrotomie
NFMC003	Reconstruction du ligament croisé antérieur du genou par autogreffe, par arthroscopie
NFMA011	Reconstruction des ligaments croisés du genou, par arthrotomie
NFMC001	Reconstruction des ligaments croisés du genou, par arthroscopie
NFMC004	Reconstruction du ligament croisé postérieur du genou par autogreffe avec renforcement synthétique, par arthroscopie
NFMA007	Reconstruction du ligament croisé postérieur du genou par autogreffe avec renforcement synthétique, par arthrotomie
NFMA008	Reconstruction itérative du ligament croisé postérieur du genou par ligament synthétique, par arthrotomie
NFMC005	Reconstruction itérative du ligament croisé postérieur du genou par ligament synthétique, par arthroscopie

04 SERVICE ATTENDU / RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

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

Dans son précédent avis du 18 décembre 2012, dans le cadre d'une demande de renouvellement d'inscription et de modification des conditions d'inscription, la Commission s'est prononcée :

- Pour un service rendu **Suffisant** pour le renouvellement d'inscription en raison de l'intérêt des ligaments LARS pour la chirurgie de reprise des ligaments du genou lorsque les transplants autologues de proximité ont été utilisés.
- Pour un service attendu **Suffisant** pour la modification d'inscription en raison de l'intérêt des ligaments LARS en cas de lésions multi ligamentaires du genou (en particulier récentes et intéressants le LCP), et en l'absence de transplants autologues en nombre suffisants

Par rapport à l'évaluation initiale de 2008, 8 nouvelles études rétrospectives ont été fournies. Toutes ces études sont de faible niveau de preuve :

- Deux de ces séries sont comparatives mais non randomisées. Il s'agit des deux études suivantes dans la reconstruction du LCA et LCP.
 - L'étude Liu *et al.*, rétrospective, comparative, non randomisée avait pour objectif en chirurgie de reconstruction du LCA de comparer l'utilisation de transplants autologues (tendons ischio-jambiers) à celle de ligaments artificielles LARS chez 60 patients suivis au minimum pendant 4 ans.
 - La seconde étude comparative (étude Li *et al.*) rétrospective, non randomisée avait pour objectif, en chirurgie de reconstruction du LCP, de comparer l'utilisation de transplants (tendons ischio-jambiers) à celle de ligaments artificielles LARS chez 36 patients suivis au minimum pendant 2 ans.
- Par ailleurs 6 séries de cas rétrospectives, non comparatives, ont évalué 502 patients traités pour des ruptures isolées de LCA ou LCP, des lésions bicroisées, ou pour des luxations de genou associées à des lésions multi ligamentaires avec un suivi de 2 à 5 ans.

Les nouvelles données d'efficacité et de tolérance des ligaments LARS fournies à l'appui de la précédente demande soumise à la CNEDiMTS étaient issues d'études de faible niveau de preuve avec des limites méthodologiques, notamment le caractère rétrospectif et l'absence de randomisation des deux essais comparatifs.

Par ailleurs, le recul dans le temps de ces données était limité.

Néanmoins, la commission a considéré qu'elles ne remettaient pas en cause les conclusions antérieures de la commission dans les situations de reprise pour les reconstructions des ligaments croisés du genou lorsque les transplants autologues de proximité ont été utilisés.

Elle a par ailleurs pris en compte l'avis d'expert et considéré que les ligaments LARS avaient également un intérêt dans de rares cas de lésions multi ligamentaires de genou en particulier récentes et intéressant le LCP lorsque les greffons autologues sont en nombre insuffisants. Il s'agit de situations dépassant les possibilités de substitution par des transplants autologues de proximité.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Cinq nouvelles études spécifiques ont été fournies : deux études non comparatives rétrospectives et trois études comparatives dont un essai contrôlé-randomisé. Ces cinq études concernent la reconstruction du ligament croisé antérieur (LCA).

Etude de Chen et al.¹, prospective, monocentrique (Chine), comparative, randomisée ayant pour objectif de comparer les résultats d'une reconstruction du LCA aiguë (3^{ème} à 7^{ème} semaine post-traumatisme) versus. une reconstruction du LCA chronique (6^{ème} à 11^{ème} mois post-traumatisme), utilisant un ligament LARS chez 55 patients (27 dans le groupe phase aiguë et 28 dans le groupe phase chronique) avec un suivi de 5 ans. L'hypothèse *a priori* faite par les auteurs est que les résultats cliniques et fonctionnels seraient améliorés chez les patients opérés en phase aiguë par rapport aux patients opérés en phase chronique. La différence en termes de différence cliniquement pertinente (laxité, scores fonctionnels) n'est pas précisée. Les patients inclus n'avaient pas d'antécédent d'opération chirurgicale du genou et devaient avoir un reste de LCA visible à l'IRM.

Le suivi médian était de 61,2 mois (min :58 ; max :62). L'évaluation comprenait une mesure de la laxité du genou par arthromètre KT1000 complétée par une évaluation fonctionnelle avec le score International Knee Documentation Committee questionnaire (IKDC), le score de Lysholm et de Tegner.

Le traitement avant chirurgie pour le groupe « aiguë » se compose d'une évaluation psychologique, un traitement médicamenteux des symptômes (mannitol, cryothérapie, analgésiques par voie orale), physiothérapie (cryothérapie et compresses chaudes), exercices musculaires.

Dans le groupe « chronique », le traitement pré-opératoire se compose d'une évaluation psychologique, de physiothérapie et principalement d'exercices musculaires.

Le traitement post-opératoire et la rééducation sont les mêmes dans les deux groupes, et sont effectués en aveugle.

L'évaluation de la laxité antérieure montrait une laxité différentielle (genou lésé/sain) de 2,35 ± 1,21 mm dans le groupe « aigu » et de 2,88 ± 1,26 mm dans le groupe « chronique ».

Le score IKDC rapporte: 85% et 74% de patients « normaux ou quasi-normaux » à 1 et 5 ans respectivement dans le groupe aigu ; 64% et 61% de patients « normaux ou quasi-normaux » à 1 et 5 ans respectivement dans le groupe chronique.

Cette étude est détaillée en Annexe.

Il est difficile d'interpréter ces comparaisons en termes de laxité et de scores fonctionnels car le type d'analyse (non infériorité, supériorité, équivalence) n'est pas précisé ainsi que la différence attendue en termes de résultats clinique. De plus le critère de jugement principal n'est pas individualisé.

Etude de Pan et al.², rétrospective, comparative, non randomisée, conduite en Chine (le nombre de centres n'étant pas précisé) avait pour objectif en chirurgie de reconstruction du ligament croisé antérieur (LCA) de comparer les résultats à moyen terme des patients ayant subi une reconstruction en utilisant les greffons autologues os-tendon rotulien-os (OTRO) et les ligaments LARS chez 62 patients avec un recul de 4 ans minimum.

Le mode de sélection des patients n'est pas précisé, les patients inclus avaient un diagnostic de rupture rapporté par l'historique du patient, un examen clinique et un IRM. Les patients avec des antécédents d'opération du genou, des ruptures multi ligamentaires, une atteinte du genou controlatérale, une ostéoarthrite et une infection ont été exclus : 30 patients ont été inclus dans le groupe tendon isolé (OTRO) et 32 dans le groupe tendon augmenté par ligament LARS.

¹ Chen J., Gu A., Jiang H., Zhang W., Yu X. A comparison of acute and chronic anterior cruciate ligament reconstruction using LARS artificial ligaments: a randomized prospective study with a 5-year follow-up. Arch Orthop Trauma Surg 2015, 135:95-102.

² Pan X., Wen H., Wang L., Ge T. Bone-patellar tendon-bone autograft versus LARS artificial ligament for anterior cruciate ligament reconstruction. Eur J Orthop Surg Traumatol(2013) 23 :819-823

Les patients étaient âgés de $33,93 \pm 6,34$ ans dans le groupe OTRO et de $35,88 \pm 11,30$ ans dans le groupe LARS. La durée entre la rupture du LCA et l'opération était de $13,80 \pm 8,30$ mois dans le groupe OTRO et de $11,91 \pm 6,99$ mois dans le groupe LARS.

Le suivi médian était de 37 mois (min:30 ; max:68). L'évaluation comprenait une mesure de la laxité du genou par arthromètre KT100 complétée par une évaluation fonctionnelle avec le score International Knee Documentation Committee questionnaire (IKDC), le score de Lysholm et de Tegner.

Résultats cliniques :

	Groupe LARS (n=32)	Groupe OTRO (n=30)
laxité différentielle (genou lésé/sain)	$2,29 \pm 2,03$ mm	$2,62 \pm 2,12$ mm
score fonctionnel de Lysholm	$94,09 \pm 6,75$	$93,13 \pm 9,03$
score fonctionnel de Tegner	$6,16 \pm 1,17$	$5,83 \pm 1,18$
Score fonctionnel IKDC (presque normal ou normal)	N=28	N=26

Etude de Hamido et al.³, rétrospective, comparative, non randomisée, conduite au Koweït (le nombre de centres n'étant pas précisé), avait pour objectif de comparer les résultats d'une reconstruction du LCA utilisant un greffon autologue tendineux des ischio-jambiers augmenté par un ligament LARS avec une reconstruction utilisant un greffon à 4 brins du tendon ischio-jambier isolé avec un suivi minimum de 5 ans.

Parmi les 104 patients ayant subi une reconstruction du LCA, ont été inclus les patients avec un diagnostic de rupture chronique basée sur l'histoire du patient, l'examen clinique et une IRM positive. Les patients exclus présentaient des lésions datant de moins de 6 mois, des lésions ligamentaires combinées, des lésions ligamentaires du genou controlatéral, des changements dégénératifs à la radiothérapie et un suivi inférieur à 5 ans. Au total, 72 patients ont été inclus (45 dans le groupe tendon isolé et 27 dans le groupe LARS). L'âge était de 20 ans (18-31) dans le groupe autogreffe et de 24 ans (21-35) dans le groupe LARS. L'intervalle entre le traumatisme et l'opération était de 8 (6-29) mois dans le groupe autogreffe et de 7 (6-31) mois dans le groupe LARS.

Le suivi médian était de 59 mois (min :58-max:62). L'évaluation comprenait une mesure de la laxité du genou par arthromètre KT100 complétée par une évaluation fonctionnelle avec le score International Knee Documentation Committee questionnaire (IKDC), le score de Lysholm, de Tegner et le score Knee injury Osteoarthritis Outcome Score (KOOS).

Résultats cliniques :

	Groupe TIJ + LARS (n=27)	Groupe TIJ seul (n=45)
laxité différentielle (genou lésé/sain)	$1,1 \pm 0,3$ mm	$2,5 \pm 0,5$ mm
score fonctionnel de Lysholm	$95,3 \pm 7,3$	$90,1 \pm 6,9$
score fonctionnel de Tegner	$7,4 \pm 1,8$	$6,7 \pm 1,5$
Score fonctionnel IKDC (presque normal ou normal)	N=27	N=32
Score KOOS :		
Douleur	84,6	81,2
Symptômes	86,3	78,2
activités	94,2	92,0

³ Hamido F., Al HArran H., Al Misfer A.R., Khadrawe T., Morsy M.G., Talaat A., Elias A., NAgi A. Augmented short undersized hamstring tendon graft with LARS artificial ligament versus four-strand hamstring tendon in anterior cruciate ligament reconstruction preliminary results. OTSR-1234 (2015)

Cette étude ne rapportait aucune complication post-opératoire immédiate. L'étude rapporte un cas de paresthésie médiane du genou dans le groupe « autogreffe » résorbé en 9 mois et un cas de fibrose articulaire nécessitant une lyse sous arthroscopie (perte 5-10° d'extension).

Etude de Parchi et al.⁴, rétrospective, monocentrique (Italie), non comparative ayant pour objectif d'analyser l'efficacité et la sécurité à long terme de la reconstruction du ligament croisé antérieur en utilisant les ligaments LARS avec un recul de 8 ans. 146 patients ont eu une reconstruction ligamentaire avec LARS dans le centre, parmi eux 29 patients (soit moins de 20% des patients implantés) ont été inclus dans l'analyse. Les patients devaient être âgés de plus de 30 ans et avoir un reste de LCA. Trois patients ont été perdus de vue. Le délai entre le traumatisme et l'intervention de reconstruction du LCA n'est pas précisé.

L'âge moyen des patients était de 38,5 (32-52) ans. Le suivi moyen était de 95,3 mois (min : 85 ; max : 110). L'évaluation comprenait une évaluation fonctionnelle subjective avec le score Knee injury Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), le score Cincinnati et une évaluation de la douleur par échelle visuelle analogique (VAS), une évaluation clinique et une évaluation biomécanique testant la stabilité du genou (Testée avec le Rollimeter Aircast Knee).

La douleur moyenne évaluée avec la VAS est de 2,1 (écart type non renseigné), le score KOOS rapporte des résultats optimaux chez 53,7% (n=15) des patients, bon chez 38,6 (n=9) et mauvais chez 2 patients. Le score de Cincinnati est en moyenne de 89,1 point.

Cette étude rapportait un cas de rupture ligamentaire au 58^{ème} mois pendant une activité sportive intense chez un patient dont le résultat était optimal.

Etude de Jia et al.⁵, rétrospective, monocentrique (Changai), non comparative ayant pour objectif d'évaluer les résultats en termes d'efficacité et de sécurité d'une reconstruction du LCA, aiguë ou chronique, utilisant un ligament LARS, avec un suivi de 7 ans. Dans ce centre, 168 patients ont eu une reconstruction du LCA avec LARS entre janvier 2004 et janvier 2011. Ont été exclus de l'analyse, les lésions multi-ligamentaires, les reprises de reconstruction du LCA, les antécédents de chirurgie du genou, les traumatismes sur le genou controlatéral, une classification Outerbridge ≥ 2, une échelle de Kellgren-Lawrence ≥ III. Sur les 125 inclus, 91 ont pu être analysés (perdus de vue : 34, décès : 1, déménagement : 7, perte de contact : 26).

Le suivi moyen était de 92 ± 19 mois. L'échec de la reconstruction du LCA se définissait par : une récurrence de la rupture du LCA validée par IRM, un tiroir antérieur > grade 2, un résultat au test KT1000 avec une différence > 5 mm avec le côté sain, une perte de flexion > 15°, une perte d'extension > 5°. L'évaluation fonctionnelle était évaluée par le score International Knee Documentation Committee questionnaire (IKDC), le score de Lysholm et de Tegner.

34 patients ont été perdus de vue (soit 20% des patients inclus), l'évaluation portait sur 91 patients.

Le taux d'échec au dernier suivi était de 4,4% (4/91). Les tests fonctionnels étaient améliorés dans le groupe post-opératoire. Les résultats en situation aiguë ne sont pas individualisés.

Cette étude rapportait une infection du site superficielle traitée par antibiothérapie et un descellement d'une vis secondaire à une ostéoporose traitée par remplacement de cette vis par une plus grande.

Deux revues de la littérature ont également été fournies :

- l'étude de Batty et al. (2015)⁶ ayant pour objectif d'évaluer les taux d'échec, de révision, de suppuration non infectieuse ou de synovite. 85 articles ont été retenus concernant 6 types de ligaments artificiels dont LARS. Leur hétérogénéité n'ayant pas permis de réaliser une méta-analyse, cette étude n'a pas été retenue.

⁴ Parchi P.D, Gianluca C, Dolfi L, Baluganti A, Nicola P, Chiellini F, Lisanti M. Anterior cruciate ligament reconstruction with LARS artificial ligament results at a mean follow-up of eight years. International Orthopaedics (SICOT). 2013;37:1567-1574.

⁵ Jia Z., Xue C., Wang W., Liu T., Huang X., Xu W. Clinical outcomes of anterior cruciate ligament reconstruction using LARS artificial graft with an at least 7-year follow-up. Medicine (2017) 96:14(e6568)

⁶ Batty L.M, Norsworthy C.J, Lash N.J, Wasiak J, Richmond A.K, Feller J.A. Synthetic devices for reconstructive surgery of the cruciate ligaments: a systematic review. Arthroscopy. 2015 May;31(5):957-68. doi: 10.1016/j.arthro.2014.11.032. Epub 2015 Jan 22.

- l'étude de Shaerf et al. (2014)⁷ n'a pas été retenue car la méthodologie d'analyse n'est pas décrite.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. MATERIOVIGILANCE

Le demandeur de rapporte aucun évènement de matériovigilance sur environ 6500 unités vendues entre 2014 et 2016.

Au total, les nouvelles données soutenant la demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription des ligaments LARS concernent exclusivement la reconstruction du ligament croisé antérieur.

Une étude rapporte des résultats individualisés en situation dite aiguë. Dans cette étude, l'intervention avait lieu en moyenne 5 semaines après le traumatisme.

Les résultats cliniques en termes de laxité et de résultats fonctionnels rapportent une évolution favorable dans les deux groupes étudiés, sans conclusion possible compte-tenu des limites de l'étude, sur l'intérêt en termes de reconstruction précoce.

Les 4 autres études fournies à l'appui de la demande sont des études rétrospectives rapportant des résultats en termes de laxité différentielle (genou lésé/sain) favorables chez des patients en primo-reconstruction du LCA en phase « chronique » (durée >6mois entre traumatisme et intervention) avec des suivis compris entre 4 et 5 ans. Ces études sont de faible qualité méthodologique limitant leur interprétation notamment de par leur caractère rétrospectif, monocentrique, non randomisé et le mode de sélection des patients non précisés dans l'étude de Pan et al.

Aucune nouvelle étude n'est fournie concernant la reconstruction du ligament croisé postérieur.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans les lésions des ligaments croisés du genou, lorsque l'indication de prise en charge chirurgicale est posée, le traitement de référence est la ligamentoplastie par autogreffe. Les transplants pouvant être utilisés sont :

- le transplant os-tendon patellaire-os ;
- les tendons ischio-jambiers ;
- le tendon quadricipital ;
- le fascia lata.

En chirurgie primaire de reconstruction du LCA, selon les recommandations de 2008 de la HAS⁸, il n'y a pas d'indication pour la ligamentoplastie artificielle: « La ligamentoplastie, actuellement en France, consiste en une reconstruction par autogreffe puisque les sutures du LCA sont inefficaces (grade C). Les plasties prothétiques ont montré leur insuffisance et leur iatrogénie (Grade C). »

Pour la prise en charge des lésions du LCP, l'algorithme de traitement défini par la société française d'arthroscopie est le suivant : « Les lésions partielles ou isolées du LCP sont traitées par des mesures conservatrices. Les lésions du LCP associées à des lésions périphériques sont toujours traitées par chirurgie idéalement à la phase subaiguë ou à la phase chronique. »⁹

⁷ Shaerf D., Pastides P., Sarraf K., Willis-Owen C.. Anterior cruciate ligament reconstruction best practice: A review of graft choice. *World J Orthop* 2014 January 18; 5(1): 23-29.

⁸ Haute Autorité de Santé. Prise en charge thérapeutique des lésions méniscales et des lésions isolées du ligament croisé antérieur du genou chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Saint Denis : HAS ; 2008

⁹ Menetrey J. Conférence d'enseignement. Les lésions du ligament croisé postérieur : définition, classification et algorithme de traitement. Société française d'Arthroscopie, réunion annuelle 2007. *Rev Chir Orthop* 2007 ; 93 (8) : 5S70-5S73

Dans son avis de 2012, la CNEDIMTS recommandait que la ligamentoplastie artificielle soit réservée à des situations dépassant les possibilités de substitution par des transplants autologues de proximité.

La Commission estime que le ligament artificiel LARS a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de reconstruction du ligament croisé antérieur et postérieur dans les situations dépassant les possibilités de substitution par des transplants autologues de proximité.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

En raison de l'intérêt thérapeutique et de santé publique du traitement par ligamentoplastie artificielle dans les situations dépassant les possibilités de substitution par des transplants autologues de proximité, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au ligament LARS dans les indications actuellement inscrites à la LPPR, à savoir :

- **La chirurgie de reprise pour les reconstructions des ligaments croisés antérieurs et postérieurs du genou lorsque tous les transplants autologues ont été utilisés ;**
- **A titre exceptionnel, en chirurgie de reconstruction du genou, en cas de lésions multi ligamentaires (en particulier récentes et intéressant le LCP), et en l'absence de transplants autologues en nombre suffisants.**

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer l'intérêt spécifique des ligaments artificiels LARS dans les chirurgies de primo reconstruction des ligaments croisé antérieurs en phase aiguë (dans les 10 jours suivants le traumatisme).

Aucune étude n'est fournie permettant de déterminer leur intérêt dans les chirurgies de primo reconstruction des ligaments croisés postérieurs en phase aiguë (dans les 10 jours suivants le traumatisme).

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les lésions ligamentaires touchent le plus souvent le sujet jeune, sportif et peuvent être à l'origine d'une dégénérescence arthrosique.

▪ Lésions du LCA

D'après le groupe de travail mandaté par la HAS pour établir les recommandations de prise en charge des lésions du ligament croisé antérieur : « *La rupture du ligament croisé antérieur, hors les ruptures intra parenchymateuses, ne cicatrise pas spontanément. Elle s'accompagne fréquemment d'une instabilité fonctionnelle avec des dérobements, une gêne à la pratique du sport, et ce d'autant plus que le patient est jeune, pratique un sport de pivot, présente un ressaut franc. Les études rétrospectives montrent que la rupture non opérée s'accompagne avec le temps d'une symptomatologie méniscale pouvant nécessiter une chirurgie. Si des modifications radiologiques sont observées sur les radiographies des genoux des patients porteurs de ruptures du LCA, l'arthrose évoluée est essentiellement diagnostiquée plus de 30 ans après.* »⁸

▪ Lésions du LCP

La plupart des patients atteints ne rapportent pas de gêne fonctionnelle immédiate mais développent des symptômes avec le temps. Les patients présentant des lésions chroniques isolées du LCP se plaignent de douleurs antérieures du genou, de difficultés à franchir les escaliers, de douleurs à la course ou d'instabilités¹⁰. Cette gêne fonctionnelle peut être majeure.

¹⁰ McAllister DR. Diagnosis and treatment of posterior cruciate ligament injuries. Current Sports Medicine Reports 2007; 6:293-299

Beaucoup plus rares mais plus graves sont les lésions multi-ligamentaires du genou dont le stade ultime est la luxation du genou.

Les lésions ligamentaires peuvent conduire à une dégénérescence arthrosique à l'origine une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

▪ Lésions du LCA

Les ruptures du ligament croisé antérieur sont des lésions très fréquentes. Elles surviennent volontiers chez le patient jeune et leur retentissement fonctionnel peut être variable. Le sport est un grand pourvoyeur de ruptures du ligament croisé antérieur. La fréquence des ruptures du LCA dépend du type d'activité sportive et du niveau d'activité. Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle des ruptures de LCA est estimée à 1 pour 3000¹¹. En France, elle est de l'ordre de 35 000¹².

▪ Lésions du LCP

Les lésions du ligament croisé postérieur sont moins fréquentes que celles du ligament croisé antérieur. Elles peuvent être soit isolées (dans environ la moitié des cas¹³), soit associée à des lésions capsulo-ligamentaires périphériques. Leurs causes les plus fréquentes sont des traumatismes liés à un accident de véhicule ou à des activités sportives. La littérature rapporte des taux d'incidence parmi l'ensemble des lésions ligamentaires du genou qui varient de 3% dans la population générale aux Etats-Unis¹⁴ à 37% dans un centre spécialisé en traumatologie¹⁵.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)¹⁶ ont été consultées. Le nombre d'actes au cours desquels peuvent être utilisés des ligaments artificiels, réalisé dans les établissements publics et privés, était d'environ 52 000 en 2017, dont environ 48 000 correspondant à des reconstructions par autogreffe (NFMC 003).

04.2.3. IMPACT

Les ligaments LARS répondent à un besoin couvert par les autres stratégies thérapeutiques de reconstruction ligamentaire.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la prévalence importante de la rupture des ligaments croisés antérieurs et postérieurs du genou et de l'intérêt de la reconstruction ligamentaire pour prévenir la dégénérescence arthrosique, la Commission considère que le ligament artificiel LARS a un intérêt en santé publique en chirurgie de reprise pour les reconstructions de ces ligaments dans les situations dépassant les possibilités de substitution par des transplants autologues de proximité.

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

La Commission retient les indications suivantes :

-Chirurgie de reprise pour les reconstructions des ligaments croisés antérieurs et postérieurs du genou lorsque tous les transplants autologues ont été utilisés ;

¹¹ Brown JR. Anterior and posterior cruciate ligament injuries. Prim Care Clin Office Pract 2004; 31: 925-956

¹² Société Française d'Arthroscopie. Traitement arthroscopique des échecs de reconstructions du ligament croisé antérieur. Rev Chir Orthop 2007 ; 93 : 5S54 – 5S67

¹³ Schulz MS. Epidemiology of posterior cruciate ligament injuries. Arch Orthop Trauma Surg 2003; 123: 186-191

¹⁴ Miyasaka KC. The incidence of knee injuries in the general population. Am J Knee Surg 1991; 4: 3-8

¹⁵ Fanelli GC. Posterior cruciate ligament in trauma patients. Arthroscopy 1995 ; 11 (5) : 526-9

¹⁶ <https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostique-et-actes>

-A titre exceptionnel, en chirurgie de reconstruction du genou, en cas de lésions multi ligamentaires (en particulier récentes et intéressant le LCP), et en l'absence de transplants autologues en nombre suffisants.

Pour les ligaments artificiels LARS dans les situations de primo-reconstruction du ligament croisé antérieur et/ou du ligament croisé postérieur en phase aiguë (dans les 10 jours suivants le traumatisme), le service attendu 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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Contre-indications : arthrite septique, tissu infecté et risque d'infection secondaire.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

Le comparateur retenu, compte-tenu de la place dans la stratégie thérapeutique du ligament artificiel LARS et des indications retenues, est l'absence d'alternative.

06.2. NIVEAU D'ASR

La Commission souligne les limites des nouvelles études fournies. Toutefois, elle note qu'en cas d'absence de transplants autologues en nombres suffisants, le ligament LARS permet une prise en charge des patients nécessitant une reconstruction ligamentaire du genou reste nécessaire.

La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration mineure du service rendu (ASR IV) par rapport à l'absence d'alternative.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Il n'existe pas d'étude épidémiologique permettant d'estimer la population cible.

Les populations cibles sont représentées par :

- l'ensemble des patients souffrant d'une récurrence d'instabilité d'un ligament croisé après chirurgie primaire de reconstruction, nécessitant une reprise chirurgicale et pour lesquels tous les transplants autologues ont été utilisés.
- à titre exceptionnel, les patients ayant des lésions multi-ligamentaires en particulier récentes et intéressant le ligament croisé postérieur (LCP) lors d'une chirurgie de reconstruction du genou en l'absence de transplants autologues en nombre suffisant. Cette situation clinique est minoritaire comparée à la récurrence d'instabilité d'un ligament croisé après chirurgie primaire de reconstruction. La population cible dans cette situation clinique ne peut être estimée.

La population cible a été évaluée à partir de la population rejointe.

Une analyse des données agrégées consultable sur le site de l'ATIH¹⁷ a été réalisée afin d'estimer le nombre de patients recevant LARS en pratique clinique après reprise chirurgicale du ligament croisé. Ces données renseignent par code LPP, le nombre de dispositifs de la liste en sus facturés par les établissements publics et privés.

	2014	2015	2016	2017
Nombre de ligaments LARS facturés (code LPP 3114684)	425	469	377	287

Entre 2014 et 2017, en considérant qu'un ligament artificiel est posé par patient (avec une atteinte isolée du ligament croisé), environ 300 à 500 patients par an ont eu recours à LARS du fait de la non-disponibilité de transplant autologue.

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe est d'environ 300 à 500 patients par an.

¹⁷ <https://www.scansante.fr/applications/medicaments-et-dmi-en-sus>

Référence	<p>Chen J, Gu A, Jiang H, Zhang W, Yu X. Arch Orthop Trauma Surg 2015, 135:95-102. A comparison of acute and chronic anterior cruciate ligament reconstruction using LARS artificial ligaments: a randomized prospective study with a 5-year follow-up.</p> <p>Etude prospective, comparative, randomisée</p>
Type de l'étude	Etude monocentrique, comparative, randomisée ouverte
Date et durée de l'étude	Inclusions de Mars 2004 à Avril 2007. Durée de suivi 5 ans.
Objectif de l'étude	L'objectif de cette étude est de comparer les résultats d'une reconstruction du LCA aiguë vs. une reconstruction du LCA chronique, utilisant un ligament LARS.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient présentant un diagnostic de rupture isolée du LCA • Primo-reconstruction avec LARS • Un reste de LCA visible à l'IRM • Age ≤ 50 ans <p>Les lésions méniscales concomitantes sont acceptées et traitées dans le même temps opératoire</p> <p><u>Critères de non inclusion/exclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - lésions ligamentaires combinées - lésions ligamentaires du genou controlatéral - antécédents de chirurgie du genou - infection ou arthrite septique sur l'un des genoux - refus de participation ou de suivi du protocole de rééducation - patients perdus de vue - patients ayant dissimulé la survenue d'une lésion
Cadre et lieu de l'étude	Service d'orthopédie, The Affiliated Taizhou People's Hospital of Nantong University (Chine)
Produits étudiés	LARS
Critère de jugement principal	<p>Le critère de jugement principal est multiple et non hiérarchisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - arthromètre KT1000 (évaluation de la stabilité du genou) - score Lysholm - Tegner Activity score - International Knee Documentation Committee (IKDS) - Force musculaire <p style="text-align: right;">} Evaluation clinique fonctionnelle</p>
Critère(s) de jugement secondaire(s)	-

Taille de l'échantillon	62 patients éligibles (pas de calcul du nombre de sujets nécessaire) 55 patients ont été randomisés						
Méthode de randomisation	Tirage de dés : Patients avec nombre impair randomisés dans le groupe « aigu » car bénéficie d'une reconstruction du LCA immédiate Patients avec nombre pair randomisés dans le groupe « chronique » car bénéficie d'une reconstruction du LCA différée						
Méthode d'analyse des résultats	Hypothèse <i>a priori</i> : résultats cliniques dans le groupe aigu « meilleurs » que les résultats cliniques des patients opérés en phase chronique. La différence en termes de pertinence clinique n'est pas précisée. Données exprimées avec moyenne et écart type T-test ; CHI2, seuil statistique à 5%						
RESULTATS							
Nombre de sujets analysés	55 patients suivis, tous analysés. 27 dans le groupe opéré en phase aiguë (3 ^{ème} à 7 ^{ème} semaine après le traumatisme) ; 28 dans le groupe opéré en phase chronique (6 ^{ème} au 11 ^{ème} mois post traumatisme).						
Durée du suivi	Suivi minimum de 5 ans. Suivi médian : 61,2 mois (58 à 62 mois)						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques initiales des patients						
		Groupe aigu (n=27)		Groupe chronique (n=28)			
	Hommes/Femmes	15/12		11/17			
	Age (moyenne ± SD)	29,4 ± 5.8		31,9 ± 7.0			
	Intervalle trauma/opération	5,4 semaines (3–7)		7,2 mois (6–11)			
	Episodes d'instabilité	9 (33,3%)		7 (25%)			
	Douleur persistente	8 (29,6%)		9 (32%)			
	Score de Lysholm	47,26 ± 8.36		54,10 ± 9.57			
	Score de Tegner	2,7 ± 1.2		2,5 ± 1.2			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Stabilité Test KT1000 (30° flexion et 134 N)						
	<ul style="list-style-type: none"> • 2,35 ± 1,21 mm dans le Groupe aigu (moyenne des différences entre cotés) • 2,88 ± 1,26 mm dans le groupe chronique 						
	Scores fonctionnels						
		Groupe aigu			Groupe chronique		
		Pré-op	Post-op (1 ans)	Post-op (5 ans)	Pré-op	Post-op (1 ans)	Post-op (5 ans)
	Lysholm	47,26 ± 8,36	93,37 ± 3,89	95,04 ± 5,10	54,1 ± 9,57	91,64 ± 5,12	92,64 ± 5,48
	Tegner	2,7 ± 1,2	6,3 ± 1,1	6,3 ± 1,3	2,5 ± 1,2	6,1 ± 0,9	6,3 ± 1,2
	Score IKDC						
	Grade A	0	23	20	0	18	17
	Grade B	0	3	6	0	8	9
Grade C	17	1	1	17	2	2	
Grade D	10	0	0	11	0	0	
Les résultats fonctionnels (IKDC) rapportent : 85% et 74% de patients							

	<p>« normaux ou quasi-normaux » à 1 et 5 ans respectivement dans le gr aigu ; 64% et 61% de patients « normaux ou quasi-normaux » à 1 et 5 ans respectivement dans le gr chronique.</p> <p>Force musculaire évaluée sur tests isométriques : La force des quadriceps et des ischio-jambiers était supérieure dans le gr aigu comparé au gr chronique, mais sans différence significative sur le plan statistique.</p>
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	-
Effets indésirables	<p>Evénements et effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucune rupture de ligament ou de synovite pendant la durée de l'étude • Aucune infection superficielle ou profonde • Aucun trouble de la cicatrisation • Un cas de fibrose articulaire dans chaque groupe, de sévérité modérée • 1 seul patient dans le gr aigu a souffert de douleurs articulaires post-opératoires persistantes pendant 8 mois en raison du descellement d'une vis fémorale.