

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

5 novembre 2019

Faisant suite à l'examen du 10/09/2019, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 24/09/2019.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 05/11/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 05/11/2019.

CONCLUSIONS**UNLOADER ONE SMARTDOSING**, orthèse articulée de décharge de genou

Demandeur : ÖSSUR Europe B.V. (Pays-Bas)

Fabricant : ÖSSUR Hf (Islande)

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

Indications revendiquées :	Gonarthrose fémoro-tibiale unicompartmentale médiale modérée à sévère Gonarthrose fémoro-tibiale unicompartmentale latérale modérée à sévère
Service Attendu (SA) :	Insuffisant Au vu des données disponibles relatives à la version antérieure de l'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING qui ne permettent aucune conclusion quant à l'intérêt de l'orthèse proposée et en l'absence de données cliniques spécifiques, l'intérêt de l'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING dans le traitement de la gonarthrose fémoro-tibiale unicompartmentale, médiale ou latérale, modérée à sévère ne peut être déterminé.

Données analysées :	Données non spécifiques : - Une revue systématique avec méta-analyse ayant pour objectif d'évaluer l'effet des orthèses de décharge valgissantes sur la douleur et la fonction, ainsi que sur l'observance et les complications dans le traitement de la gonarthrose fémoro-tibiale interne. Les 6 essais contrôlés randomisés inclus comprenaient 445 patients, dont 274 traités par une orthèse de décharge valgissante. Selon les études, le suivi allait de 2 à 52 semaines. - Une étude monocentrique, contrôlée, randomisée, en simple aveugle, ayant comme objectif d'évaluer, à un an, l'effet clinique du port de l'orthèse
---------------------	--

	UNLOADER ONE par rapport au port d'une orthèse placebo chez des patients ayant une gonarthrose fémoro-tibiale interne d'intensité moyenne. Cent cinquante (150) patients ont été randomisés soit 75 patients par groupe de traitement.
--	--

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

Il existe 2 versions : UNLOADER ONE SMARTDOSING et UNLOADER ONE SMARTDOSING version courte.

- Pour UNLOADER ONE SMARTDOSING, 4 tailles d'orthèses existent pour respectivement les gonarthroses unicompartmentales médiale ou latérale et ce pour le genou droit et gauche (soit 16 références). L'articulation de l'orthèse se situe sur le côté du compartiment affecté.

Taille	Circonférence du mollet*	Médial Gauche	Médial Droit	Latéral Gauche	Latéral Droit
S	31-36 cm	7573-1G	7573-1D	7574-1G	7574-1D
M	36-43 cm	7573-2G	7573-2D	7574-2G	7574-2D
L	43-51 cm	7573-3G	7573-3D	7574-3G	7574-3D
XL	51-61 cm	7573-4G	7573-4D	7574-4G	7574-4D

*Mesure de la circonférence du mollet : 15 cm en dessous du centre de la patella.

La version standard est conseillée aux patients qui mesurent entre 1,65 m et 1,92 m.

- Pour UNLOADER ONE SMARTDOSING version courte, 5 tailles d'orthèses existent pour respectivement les gonarthroses unicompartmentales médiale ou latérale et ce pour le genou droit et gauche (soit 20 références). L'articulation de l'orthèse se situe sur le côté du compartiment affecté.

Taille	Circonférence du mollet*	Médial Gauche	Médial Droit	Latéral Gauche	Latéral Droit
X-S	25-31 cm	7575LE-0G	7575RI-0D	7576LE-0G	7576RI-0D
S	31-36 cm	7575LE-1G	7575RI-1D	7576LE-1G	7576RI-1D
M	36-43 cm	7575LE-2G	7575RI-2D	7576LE-2G	7576RI-2D
L	43-51 cm	7575LE-3G	7575RI-3D	7576LE-3G	7576RI-3D
XL	51-61 cm	7575LE-4G	7575RI-4D	7576LE-4G	7576RI-4D

*Mesure de la circonférence du mollet : 15 cm en dessous du centre de la patella.

La version courte est conseillée aux patients qui mesurent moins de 1,65 m.

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire comportant

- une orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING ;
- une notice d'utilisation ;
- un kit GRAY XT : protection poplitée (emplacement du croisement des sangles derrière le genou), sangles auto-agrippantes, demi-lunes, butées d'amplitude.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Gonarthrose fémoro-tibiale unicompartmentale médiale modérée à sévère.

Gonarthrose fémoro-tibiale unicompartmentale latérale modérée à sévère.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Prise en charge usuelle de la gonarthrose.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif UNLOADER ONE SMARTDOSING.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

Classe I, déclaration CE de conformité par le demandeur.

03.2. DESCRIPTION

L'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING est une orthèse mono-montant articulée de décharge du genou constituée d'une coque supérieure au niveau de la cuisse et d'une coque inférieure au niveau du mollet reliées d'un côté par une articulation polycentrique et de l'autre par deux sangles, supérieure et inférieure.

Chaque sangle comporte un mécanisme de mise en tension (dit « système de force dynamique » par le demandeur) constitué d'une poulie crantée réglable à l'aide d'une molette. La rotation de la molette permet de régler la tension de la sangle. Une règle graduée permet de visualiser le niveau de tension obtenu.

Les coques sont composées d'un mélange nylon et ABS (Acrylonitrile Butadiène Styrène). Etant souples, les coques sont adaptables à la morphologie et à l'activité du patient.

L'articulation polycentrique est en aluminium.

L'interface avec la peau est la suivante :

- Au niveau du mollet, la coque inférieure est doublée par un complexe textile respirant « antiglisse » enduit d'une couche de silicone bi-composant à usage médical.
- Au niveau de la cuisse, la coque supérieure comporte un capitonnage interne en daim laminé.

Deux versions sont disponibles : la version de longueur standard et la version courte. La version standard est prévue pour les patients mesurant entre 1,65 m et 1,92 m. La version courte est destinée aux patients qui mesurent moins de 1,65 m. Les coques de l'orthèse courte sont plus petites.

La période de garantie du dispositif pour les coques et l'articulation est de deux ans. Elle est de six mois pour les parties souples de l'orthèse (capitonnages et sangles).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les deux sangles (supérieure et inférieure) de l'orthèse sont conçues pour permettre la décharge unicompartmentale du genou douloureux.

L'orthèse vise à améliorer l'alignement de l'articulation du genou et à diminuer les charges compressives transmises aux surfaces articulaires dans le compartiment du genou affecté, le compartiment tibio-fémoral médial ou latéral, avec pour objectif un soulagement de la douleur et une amélioration de la mobilité du patient.

UNLOADER ONE SMARTDOSING est conçue pour répartir de manière équilibrée la tension et les forces de décharge au moyen des coques de la cuisse et du mollet et d'un système de tension en trois points d'appui. Deux des points d'appui sont situés au niveau de l'articulation, aux extrémités des 2 montants de l'articulation, et un contre-appui central au niveau des sangles constitue le troisième point.

La réduction de la charge est ajustée de façon individuelle lors de la première mise en place par le professionnel de santé (orthopédiste-orthésiste ou orthoprothésiste diplômé). Ce 1^{er} réglage est effectué en milieu de plage indiquée par la règle graduée. La réduction de la charge est également réglable par le patient autour de la position prédéterminée par le professionnel de santé en fonction des sollicitations liées à son activité quotidienne.

La molette permet de contrôler la force appliquée en varisation/valgisation. Le patient peut l'utiliser même si l'orthèse est portée sous les vêtements.

Les fermetures rapides à codes couleur et avec effet de levier permettent de mettre et d'enlever facilement l'orthèse sans devoir réajuster les sangles. Les réglages mis en place par le professionnel de santé sont conservés.

03.4. PRESTATION ASSOCIEE

Le demandeur décrit la prestation associée comme suit :

La première mise en place de l'orthèse prescrite ainsi que les conseils d'utilisation du dispositif au patient doivent être effectués par un orthopédiste-orthésiste ou orthoprothésiste diplômé ayant suivi une formation lui permettant de procéder aux réglages du dispositif. Pour des raisons de sécurité, l'articulation ne doit être démontée que par un orthopédiste-orthésiste ou orthoprothésiste. L'orthopédiste-orthésiste ou orthoprothésiste a également la responsabilité de montrer au patient comment mettre et enlever l'orthèse.

La prestation du professionnel de santé (orthopédiste-orthésiste ou orthoprothésiste) comporte les étapes suivantes :

- prise de mesure adaptée sur la jambe du patient avec anamnèse et étude de la prescription du médecin spécialiste ;
- prise de commande ;
- application et conseil de mise en place avec ajustement de l'orthèse avec le patient lors d'un second rendez-vous :
 - Positionnement de l'orthèse avant mise en place des sangles
 - Positionnement des sangles
 - Positionnement et ajustement de la sangle permettant la décharge optimale pour chaque patient
 - Evaluation de la marche du patient avec l'orthèse afin de contrôler la bonne mise en place de l'orthèse et sa tenue en action pendant la marche
 - Ajustement de la tension des sangles de cuisse et tibiale selon besoins
 - Ajustement si nécessaire de la longueur des sangles (découpe) pour une meilleure adaptation à la morphologie du patient
 - Positionnement de butée de flexion (90°) ou d'extension (0°- 10°- 15°- 30°) dans l'articulation suivant les besoins de contrôle d'amplitude du mouvement du genou. Cela implique un démontage et remontage de l'articulation par le professionnel de santé.
- ajustement des coques de l'orthèse par chauffage selon les besoins d'adaptation à la jambe du patient ;
- une visite de suivi à 12 mois. Une contre-visite peut être nécessaire si l'orthèse doit être remise à neuf par Össur ;
- Possibilité de suivi régulier du patient dans la phase initiale de traitement pour une meilleure éducation thérapeutique et une bonne application du dispositif UNLOADER ONE SMARTDOSING ;

- Possibilité de recevoir le patient pour une vérification du dispositif selon les besoins et d'assurer un suivi de la prise en charge (besoin de changement de sangles, de capitonnage, ajustement de l'orthèse...).

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données soutenant la demande sont des études non spécifiques :

- trois revues de la littérature^{1,2,3} relatives aux orthèses de décharge de genou, dont une avec méta-analyse¹,
- deux études non spécifiques^{4,5} évaluant l'orthèse UNLOADER ONE, version précédente de l'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING.

Les études retenues sont la méta-analyse Moyer *et al.* 2015 et l'étude contrôlée randomisée Hjartarson *et al.* 2018.

Les autres publications n'ont pas été retenues pour les raisons suivantes :

- La revue systématique de la littérature Gohal *et al.* 2018 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des orthèses valgusantes de décharge dans le traitement de la gonarthrose unicompartimentale interne, à partir des études de tous types rapportant au moins un critère de jugement clinique. Elle n'est pas retenue en raison de l'hétérogénéité des critères de jugement retrouvés dans les 31 études sélectionnées (13 études randomisées et 18 non randomisées) ne permettant pas de réaliser une méta-analyse et de la faible qualité méthodologique de cette revue.

A noter : six études évaluaient des versions antérieures de l'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING.

- La revue³ de la littérature Mistry *et al.* 2018 était une revue non systématique.
- L'étude Zhou *et al.* 2017⁵ n'est pas disponible en langue anglaise ou française dans sa version intégrale publiée en chinois.

Méta-analyse Moyer *et al.* 2015

Cette revue systématique avec méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'effet des orthèses de décharge valgusantes sur la douleur et la fonction, ainsi que sur l'observance et les complications dans le traitement de la gonarthrose fémoro-tibiale interne.

Le critère de jugement principal était la douleur et le critère secondaire la fonction (score WOMAC ou autre questionnaire).

Six essais contrôlés randomisés ont été inclus dans la méta-analyse. Ils comprenaient 445 patients dont 274 traités par une orthèse de décharge valgusante. Sur les 445 patients

¹ Moyer RF, Birmingham TB, Bryant DM, Giffin JR, Marriott KA, Leitch KM. Valgus bracing for knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67:493-501.

² Gohal C, Shanmugaraj A, Tate P, Horner NS, Bedi A, Adili A, Khan M. Effectiveness of Valgus Offloading Knee Braces in the Treatment of Medial Compartment Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Sports Health*. 2018; 10:500-514.

³ Mistry DA, Chandratreya A, Lee PY. An update on unloading knee braces in the treatment of unicompartmental knee osteoarthritis from the last 10 years: A literature review. *Surg J (N Y)*. 2018; 4:e110-e118.

⁴ Hjartarson HF, Toksvig-Larsen S. The clinical effect of an unloader brace on patients with osteoarthritis of the knee, a randomized placebo controlled trial with one year follow up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018; 19:341. doi: 10.1186/s12891-018-2256-7.

⁵ Zhou F, Zhang F, Wang H *et al.* Efficacy and safety studies of Unloader One knee brace treatment of medial knee osteoarthritis. *Chinese Journal of Bone and Joint*. 2017;6(5):390-7 DOI : 10.3969/j.issn.2095-252X.2017.05.014

d'âge compris entre 34 et 73 ans, 55% étaient des hommes. La sévérité de l'arthrose (score de Kellgren & Lawrence) était rapportée dans 4 des 6 essais (grade 1, n = 115 ; grade 2, n = 73 ; grade 3, n = 110, grade 4, n = 27).

Trois essais étaient en groupes parallèles et 3 en cross over. La durée de suivi allait de 2 à 52 semaines. Dans le groupe contrôle, l'intervention était soit l'absence de port d'orthèse (traitement standard), soit le port d'une orthèse inactive, d'une genouillère souple ou d'une orthèse plantaire.

La qualité des études a été évaluée et seule une étude avait un risque de biais faible pour chacun des 7 critères évalués. D'après le système GRADE, le niveau de preuve des essais inclus était jugé globalement modéré.

Note : deux études incluses dans la méta-analyse ont évalué l'orthèse GENERATION II, une version antérieure à UNLOADER ONE SMARTDOSING (Kirkley 1999, Horlick 1993).

La méta-analyse met en évidence une différence statistiquement significative de la différence moyenne standardisée (DMS) en faveur du groupe orthèse de décharge de genou par rapport au groupe contrôle, à la fin de la période de suivi :

- pour la douleur (DMS 0,33 ; IC95% [0,13 ; 0,52], p = 0,001, I²=0,0%, n=412) et
- pour la fonction (DMS 0,22 ; IC 95% [0,02 ; 0,41], p = 0,03, I²=0,0%, n=412).

Comparé à un groupe contrôle n'utilisant pas d'orthèse, la DMS est de 0,56 pour la douleur (IC 95% [0,03 ; 1,09], p = 0,04, I²=68,1%, n=191) et de 0,48 pour la fonction (IC 95% [0,02 ; 0,95], p= 0,04, I²=59,7%, n=191).

Par rapport au groupe contrôle utilisant une orthèse inactive, une genouillère souple ou une orthèse plantaire, la DMS est de 0,33 pour la douleur (IC95% [0,08 ; 0,58], p=0,01, I²=14,0%, n=295) et non significative pour la fonction (I²=0,0%, n=295).

Dans les études, les instructions d'utilisation des orthèses en termes de durée de port variaient considérablement d'une orthèse à une autre et l'observance allait de 45% à 100%. Les complications rapportées par les patients allaient de 0 à 25%, selon les essais. Il s'agissait d'ajustements inadaptés de l'orthèse (trop contraignante ou glissante), d'œdèmes, de cloques ou d'irritations de la peau.

A noter : Les recommandations de l'EULAR 2003⁶ pour la prise en charge de la gonarthrose considèrent qu'une DMS de 0,2 correspond à un effet faible sur la douleur ou sur la fonction, qu'une DMS de 0,5 correspond à un effet modéré, perceptible sur le plan clinique, tandis qu'une DMS supérieure à 0,8 correspond à un effet important.

Hjartarson *et al.* 2018

Cette étude monocentrique, contrôlée, randomisée, en simple aveugle (évaluateur) avait comme objectif d'évaluer, à un an, l'effet clinique du port de l'orthèse UNLOADER ONE par rapport au port d'une orthèse placebo chez des patients ayant une gonarthrose fémoro-tibiale interne d'intensité moyenne.

Les critères d'inclusion et de non inclusion étaient les suivants :

Critères d'inclusion :

- patient âgé de 30 à 70 ans ;
- douleur au genou depuis plus de 3 mois ;
- gonarthrose confirmée par radiographie ou arthroscopie (stade 1-2 de Allbäck ou de Kellgren & Lawrence) ;
- IMC < 35 kg/m².

Critères d'exclusion :

- chirurgie antérieure du même genou ;
- antécédent d'accident vasculaire cérébral ;

⁶ Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62 :1145-55

- problèmes neurologiques ou psychiatriques ;
- prise d'opioïdes ou de stéroïdes ;
- polyarthrite rhumatoïde ;
- immunodépression ou tout autre problème de santé grave.

Cent cinquante (150) patients ont été randomisés dans un des 2 groupes (groupe UNLOADER ONE ou groupe contrôle avec orthèse placebo, i.e. UNLOADER ONE inactive, sans système de mise en tension des sangles) et suivis pendant 12 mois avec des visites à 6, 12, 26 et 52 semaines. Les inclusions ont eu lieu entre avril 2012 et août 2014.

Tous les patients inclus avaient préalablement reçu des soins primaires avec une éducation thérapeutique, des séances de kinésithérapie et des antalgiques.

Critères de jugements principaux :

- Score KSS (Knee Society score) à 12 mois : score de 0 à 100 évaluant l'articulation de genou, la douleur et la fonction (aptitude à marcher et monter des escaliers) durant les 4 dernières semaines ; il comporte 2 parties, l'une renseignée par le chirurgien et l'autre par le patient. Les scores les plus élevés indiquent une meilleure condition du genou.
- Score KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) à 12 mois : score allant de 0 à 100 évalué par auto-questionnaire et comportant 5 sous-scores (douleur, symptômes, activités quotidiennes, sport/loisir, qualité de vie) relatifs à la semaine écoulée. Les scores les plus élevés indiquent une meilleure condition du genou.

Les données ont été analysées en per protocole par un modèle mixte en mesures répétées.

Les résultats sont détaillés aux pages suivantes.

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion	UNLOADER ONE n=74	Contrôle n=75
Age - ans (moyenne (écart type))	59,6 (8,0)	60,3 (6,9)
Genre féminin - n (%)	27 (37%)	33 (44%)
IMC - kg/m ² (moyenne (écart type))	27,5 (3,0)	26 (3,0)
KSS		
Score KSS	64,3 [60,3 - 67,6]	64,0 [60,3 - 67,6]
KSS fonction	67,0 (64,0 - 70,1]	67,1 [64,0 - 70,3]
KOOS		
Douleur	61,2 (58,7 - 63,7)	61,1 (58,7 - 63,6)
Symptôme	64,5 (61,8 - 67,2)	64,4 (61,7 - 67,1)
Activités de la vie quotidienne	65,5 (62,9 - 67,7)	65,1 (62,7 - 67,5)
Sport/loisir	24,6 (21,6 - 27,6)	25,0 (22,0 - 28,0)
Qualité de vie	52,2 (49,4 - 55,0)	52,3 (49,5 - 55,1)

Tous les patients avaient une gonarthrose médiale unilatérale, le genou gauche était concerné chez 80 patients et le genou droit chez 68 patients.

Un patient du groupe UNLOADER ONE n'a pas été inclus dans l'analyse en raison de données manquantes à l'inclusion.

A 12 mois, 24 patients étaient sortis prématurément d'étude dans le groupe UNLOADER ONE et 40 dans le groupe placebo. Les motifs de sortie prématurée figurent dans le tableau ci-dessous :

Motifs de sorties prématurées de l'étude

Motifs	UNLOADER ONE n=74	Contrôle n=75
Chirurgie	5*	4**
Problème logistique	6	-
Inefficacité	3	8
Amélioration du genou	1	2
Problème mécanique	8***	25***
Sortie d'étude	1	/
Raison médicale	/	1
Total	24	40

*3 prothèses totales de genou, 1 prothèse de hanche, 1 ostéotomie tibiale

** 2 prothèses totales de genou, 1 ostéotomie tibiale, 1 chirurgie rachidienne

*** Les problèmes mécaniques étaient liés à des difficultés d'utilisation de l'orthèse incluant des difficultés de son utilisation au travail, des glissements, du frottement ou des sensations d'instabilité et certains patients considéraient que l'orthèse était encombrante à utiliser.

Résultats inhérents aux critères de jugement principaux

Score KSS

A 12 mois Moyenne [IC95%]	UNLOADER ONE (n=50/74)	Contrôle (n=35/75)	Différence	p
Score KSS	84,0 [79,5 - 88,5]	74,6 [69,3 - 80,0]	9,4 [2,4 - 16,4]	NR
KSS fonction	78,6 [74,7-82,5]	70,8 [66,2 - 75,3]	7,8 [1,9 - 13,8]	NR

NR : non renseigné

Score KOOS

A 12 mois Moyennes ajustées [IC95%]	UNLOADER ONE (n=52/74)	Contrôle (n=34/75)	Différence	p
Douleur	68,9 [66,0 - 71,8]	63,7 [60,2 - 67,3]	5,2* [0,6 - 9,8]	0,02
Symptôme	72,4 [69,2 - 75,6]	65,4 [61,6 - 69,3]	6,9** [1,9 - 11,9]	NR
Activités de la vie quotidienne	75,2 [72,4 - 78,0]	66,9 [63,5 - 70,3]	8,2 [3,8 - 12,6]	NR
Sport/loisir	40,2 [36,7 - 43,8]	27,8 [23,4 - 32,1]	12,5*** [6,8 - 18,1]	<0,001
Qualité de vie	55,7 [52,4 - 59,0]	49,5 [45,4 - 53,6]	6,1** [0,9 - 11,4]	0,02

NR : non renseigné

* Cette différence est considérée par les auteurs comme n'étant pas cliniquement importante.

** Cette différence est jugée non cliniquement détectable par les auteurs, dans la mesure où 10 est la valeur seuil traditionnellement retenue pour considérer que des variations de scores KOOS sont cliniquement détectables.

*** Cette différence est considérée par les auteurs comme étant statistiquement et cliniquement significative.

Cette étude a été conduite avec l'orthèse UNLOADER ONE, version précédente de l'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING. L'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING est équipée d'une mollette qui permet au patient de contrôler la force appliquée en varisation ou valgisation par les 2 sangles. Le réglage sur l'orthèse UNLOADER ONE se faisait à l'aide d'un système moins précis. D'après le demandeur, ce changement du contrôle de la force appliquée ne serait pas de nature à empêcher l'extrapolation des résultats obtenus avec UNLOADER ONE à l'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING.

Cette étude rapporte, à 12 mois, une différence statistiquement significative du score KSS global, du score KSS fonction et des 5 sous-scores KOOS (douleur, symptôme, activités de la vie quotidienne, sport/loisir et qualité de vie) en faveur du groupe UNLOADER ONE active, avec une taille d'effet globalement non cliniquement pertinente pour les scores KSS et les

sous-scores du KOOS (inférieure au seuil minimal de détection des variations cliniquement pertinentes de ce score - dont la valeur habituellement admise est de 10 - pour 4 sous-scores, et légèrement supérieure à ce seuil pour le sous-score Sport/loisir).

Cette étude, considérée comme exploratoire par les auteurs, comporte un certain nombre de limites méthodologiques, parmi lesquelles :

- Les méthodes de randomisation et d'attribution des traitements ne sont pas décrites,
- D'après la publication, un calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé, mais les hypothèses de calcul ne sont pas renseignées,
- Les critères de jugement principaux sont nombreux, sans ajustement du risque α ,
- Le nombre de patients perdus de vue et non pris en compte dans l'analyse en l'absence de gestion des données manquantes est important (taux global de 43,3%).

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.2.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les problèmes mécaniques rapportés par Hjartarson *et al.* 2018 avec la version antérieure de UNLOADER ONE SMARTDOSING sont apparus dans les 2 bras de l'étude :

- n=8 dans le groupe UNLOADER ONE active,
- n=25 dans le groupe UNLOADER ONE inactive, i.e. sans système de mise en tension des sangles.

Ces 33 événements indésirables étaient liés à des difficultés d'utilisation de l'orthèse incluant :

- des difficultés de son utilisation au travail,
- des glissements,
- du frottement,
- des sensations d'instabilité,
- des patients considérant l'orthèse comme encombrante à utiliser.

La fréquence de chacune de ces difficultés n'est pas précisée dans la publication.

4.1.1.2.2. MATERIOVIGILANCE

Sur les près de 185 000 unités d'UNLOADER ONE SMARTDOSING vendues dans le monde entre 2014 et 2018, le demandeur rapporte 131 événements de matériovigilance (soit 0,071%). Les types d'événements rapportés sont détaillés ci-dessous :

Type d'événements rapportés	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
Réactions cutanées	33	29	29	10	9	110
Inconfort	2	1	-	1	1	5
Refus de port après période d'essai	3	-	-	-	-	3
Autres*	2	6	3	-	2	13
TOTAL	(période 2014-2018)					131

*Détail des « Autres » types d'événements rapportés :

- | | |
|--|---|
| 1. Séparation partielle | 9. Coquille / cadre |
| 2. Pression ponctuelle | 10. Défaillance de la coque/cadre |
| 3. Nouveau code requis | 11. Échec de la sangle |
| 4. Mauvais ajustement | 12. Lourd / encombrant |
| 5. Échec de l'articulation | 13. Erreur de commande client |
| 6. Mauvaise tenue de la doublure/capitonnage | 14. N'a pas satisfait le besoin du client |
| 7. Insuffisance d'un tampon | 15. Problème de prêt de l'orthèse |
| 8. Mauvais contrôle de la stabilité | 16. Erreur de tarification |

Dans les cas où suite à ces événements, l'orthèse a été renvoyée par le professionnel de santé (orthopédiste-orthésiste ou orthoprothésiste) au fabricant, les actions correctives suivantes ont été mises en place selon l'évènement survenu :

- Remise à neuf de l'orthèse ;
- Réparation des coques ;
- Changement des sangles ;
- Changement de la doublure / du capitonnage.

Selon les événements survenus, une mise à jour régulière du guide d'application destiné aux professionnels de santé ainsi que des instructions d'utilisation destinées aux patients est effectuée.

Au total, aucune étude clinique spécifique de l'orthèse faisant l'objet de la demande n'est fournie.

Les données cliniques non spécifiques sont une méta-analyse et une étude clinique.

Une méta-analyse incluant 6 essais contrôlés randomisés de qualité globalement modérée et dont 2 évaluaient GENERATION II une version antérieure de l'orthèse concernée par la demande, rapporte l'intérêt d'orthèses de décharge de genou (n=274) sur la douleur et la fonction par rapport au groupe contrôle (absence d'orthèse, orthèse inactive, genouillère souple ou orthèse plantaire, n=171) dans le traitement de la gonarthrose fémoro-tibiale interne. La durée de suivi allait de 2 semaines à 12 mois.

Une étude monocentrique, contrôlée, randomisée, de nature exploratoire, évaluant UNLOADER ONE, la version antérieure de l'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING, à 12 mois, rapporte une différence statistiquement significative, mais globalement non cliniquement pertinente, sur la douleur, la fonction (dans le cadre d'activités de la vie quotidienne et d'activités de loisir et de sport) et la qualité de vie par rapport à la même orthèse inactive (i.e. sans système de mise en tension des sangles) dans le traitement de la gonarthrose fémoro-tibiale interne d'intensité modérée.

En raison de l'impact potentiel des différences techniques entre l'orthèse faisant l'objet de la demande et celles utilisées dans les études pour lesquelles le réglage était assuré uniquement par le professionnel de santé, la Commission considère que les résultats obtenus avec ces versions antérieures de l'orthèse ne sont pas extrapolables à l'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la gonarthrose fémoro-tibiale repose sur différents types de traitements selon l'intensité des symptômes, ceux-ci pouvant être utilisés en association le cas échéant :

- Traitements non médicamenteux, y compris les orthèses de genou sur mesure articulées dynamiques,
- Traitements médicamenteux administrés par voie générale ou locale,
- Traitements chirurgicaux conservateurs de l'articulation ou prothétiques.

Les données cliniques fournies, non spécifiques de l'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING, ne permettent pas d'établir la place de cette orthèse dans la stratégie thérapeutique de la gonarthrose fémoro-tibiale.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles relatives à la version antérieure de l'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING qui ne permettent aucune conclusion quant à l'intérêt de l'orthèse proposée et en l'absence de données cliniques spécifiques, l'intérêt de l'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING dans le traitement de la gonarthrose fémoro-tibiale unicompartimentale, médiale ou latérale, modérée à sévère ne peut être déterminé.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. L'évolution de cette affection se caractérise par les symptômes suivants : douleur, craquements, raideur. L'arthrose peut conduire à une gêne fonctionnelle et à des déformations. Coxarthrose et gonarthrose sont responsables d'une diminution de la qualité de vie et leur retentissement psychologique est important⁷.

L'arthrose est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et est susceptible d'entraîner un handicap.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, et plus fréquemment les femmes.

La littérature ne permettant pas d'identifier de données épidémiologiques sur l'arthrose fémoro-tibiale du compartiment interne isolé en France, les données disponibles concernent l'arthrose ou la gonarthrose en général.

Dans l'avis de la Commission du 25/10/2011⁸, le nombre de sujets ayant une gonarthrose en France en 2010 était estimé entre 2 et 2,5 millions.

L'enquête⁹ épidémiologique française sur l'arthrose la plus récente sur laquelle s'appuie cette estimation a été réalisée entre 2007 et 2009 par questionnaire téléphonique auprès de 63 232 personnes. Au total, 9 621 patients arthrosiques âgés de 40 à 75 ont été sélectionnés. Le diagnostic a été confirmé pour 1 010 patients après consultation et analyse radiographique.

Après actualisation avec les données INSEE de la population française au 1^{er} janvier 2018, la population de patients atteints de gonarthrose de plus de 40 ans représenterait pour l'année 2017 près de 1,8 millions de personnes (cf. tableau ci-après).

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

⁸ Avis de la Commission du 25/10/2011 relatif à ODRA, orthèse sur mesure, articulée, dynamique utilisant les articulations ODRA (Orthèse de Distraction et Rotation pour Arthrose) HAS ;2011. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/odra-25_octobre_2011_3986_avis.pdf

⁹ Guillemin F et al. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. Osteoarthritis and Cartilage (2011) doi:10.1016/j.joca.2011.08.004

Estimation du nombre de patients ayant une gonarthrose en France, à partir de l'enquête épidémiologique française Guillemin *et al.* 2011 et des données de l'INSEE de la population française au 1^{er} janvier 2018

	Hommes			Femmes			Ensemble
	Nb total	% gonarthrose	Nb gonarthrose	Nb total	% gonarthrose	Nb gonarthrose	Nb gonarthrose
40-49 ans	4 345 021	2,1	91 245	4 436 200	1,6	70 979	162 224
50-59 ans	4 310 825	4,7	202 609	4 511 835	5,9	266 198	468 807
60-69 ans	3 811 129	6,8	259 157	4 214 571	10,5	442 530	701 687
70-75 ans	1 624 112	10,1	164 035	1 882 986	15,0	282 448	446 483
TOTAL	14 091 087	-	717 046	15 045 592	-	1 062 155	1 779 201

On ne dispose pas de données épidémiologiques plus récentes pour actualiser cette estimation¹⁰.

04.2.3. IMPACT

UNLOADER ONE SMARTDOSING répond à un besoin thérapeutique déjà couvert, car il existe des alternatives, de type orthèse notamment. Deux orthèses de ce type ont été évaluées par la Commission^{11,12}. L'orthèse de genou sur mesure articulée dynamique, ODRA, est inscrite sur la LPPR au titre II chapitre 7 dans l'indication suivante : « Gonarthrose fémoro-tibiale du compartiment interne isolé et dont la douleur est supérieure à 40 mm sur l'échelle visuelle analogique (EVA) ». A la date de l'avis, l'orthèse REBEL RELIEVER n'est pas inscrite à la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de l'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription de l'orthèse UNLOADER ONE SMARTDOSING sur la Liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

¹⁰ Livre blanc des Etats Généraux de l'arthrose, 2016. <http://www.aflar.org/livre-blanc-sur-l-arthrose>

¹¹ Avis de la Commission du 25/09/2018 relatif à ODRA, orthèse sur mesure, articulée, dynamique utilisant les articulations ODRA (Orthèse de Distraction et Rotation pour Arthrose). HAS; 2018.

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5625_ODRA_25_septembre_2018_\(5625\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5625_ODRA_25_septembre_2018_(5625)_avis.pdf)

¹² Avis de la Commission du 29/01/2019 relatif à REBEL RELIEVER, orthèse de genou articulée dynamique. HAS; 2019.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-02/rebel_reliever.pdf