

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

20 octobre 2020

Faisant suite à l’examen du 01/09/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d’avis le 22/09/2020

Ce projet d’avis a fait l’objet d’une phase contradictoire le 20/10/2020. La CNEDiMTS a adopté l’avis 20/10/2020.

CONCLUSIONS**Système METS AGLUNA, Prothèse modulaire de reconstruction fémorale et tibiale avec traitement à l’argent ionique**

Demandeur : STRYKER SAS (France)

Fabricant : STANMORE IMPLANTS WORLDWIDE LIMITED (Royaume-Uni)

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

Indications retenues :	Reconstruction de l’articulation de la hanche et/ou du genou le cas échéant, après résection de tumeurs osseuses primitives ou secondaires, affections non néoplasiques touchant les diaphyses des os longs, échec des arthroplasties par remplacement et échec des remplacements massifs. METS AGLUNA est particulièrement destinées aux patients présentant un risque d’infection par des agents pathogènes sensibles à l’argent.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur retenu :	Le système modulaire de reconstruction massive fémorale ou tibiale METS non traité à l’argent ionique
Amélioration du SA :	ASA de niveau V (absence d’amélioration)
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données non spécifiques :</u> - Etude cas-témoin, monocentrique, rétrospective chez 85 patients implantés avec une prothèse sur mesure avec revêtement AGLUNA appariés avec 85 patients implantés avec une prothèse sans revêtement et suivis au minimum 12 mois. - Etude monocentrique, rétrospective chez 89 patients implantés avec des prothèses sur mesure avec revêtement AGLUNA et suivis en moyenne 55,2 mois, comparés à une cohorte de 305 patients implantés avec une prothèse non revêtue et suivis en moyenne 54,9 mois.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles définies à la LPPR pour les autres prothèses de reconstruction METS, à savoir : La pose de l'indication ainsi que le choix des séquences pré-, per et postopératoires doivent relever d'une décision concertée, prise par une équipe multidisciplinaire lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. La prise en charge des patients doit avoir lieu dans un centre spécialisé dans le traitement des tumeurs osseuses. Les contre-indications sont les suivantes : - Infection et sepsis - Couverture par les parties molles inadéquates ou incomplète - Patient non coopératif, réticent ou incapable de suivre les préconisations liées à sa pathologie, - Sensibilité aux corps étrangers - Obésité - Troubles vasculaires, neuromusculaires ou dystrophie musculaire Par ailleurs, s'agissant de composant avec revêtement à l'argent ionisé : En cas de sensibilité connue du patient à l'argent, l'implant traité AGLUNA est contre-indiqué. La présence d'un implant traité AGLUNA ne remet pas en cause la nécessité d'utiliser des antibiotiques systémiques. L'implant traité AGLUNA ne doit pas être utilisé conjointement à tout autre dispositif médical contenant de l'argent en raison du risque de surdosage.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible relevant d'une prothèse METS AGLUNA traitées aux ions argent est estimée entre 10 et 20 patients par an.

Avis 2 définitif

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

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

Références	Produit
MSCOL-027X30SAG	BAGUE OVALE ARGENT DIA=27X30 MM
MSCOL-030X33SAG	BAGUE OVALE ARGENT DIA=30X33 MM
MSCOL-033X36SAG	BAGUE OVALE ARGENT DIA=33X36 MM
MSCOL-036X39SAG	BAGUE OVALE ARGENT DIA=36X39 MM
MSCOL-R27SAG	BAGUE RONDE ARGENT DIA=27 MM
MSCOL-R30SAG	BAGUE RONDE ARGENT DIA=30 MM
MSCOL-R33SAG	BAGUE RONDE ARGENT DIA=33 MM
MSCOL-R36SAG	BAGUE RONDE ARGENT DIA=36 MM
MSFSEXT-120AG	DIAPHYSE D'EXTENSION FEMORALE AG L=120MM
MSFSHFT-105AG	DIAPHYSE FEMORALE ARGENT L=105MM
MSFSHFT-120AG	DIAPHYSE FEMORALE ARGENT L=120MM
MSFSHFT-135AG	DIAPHYSE FEMORALE ARGENT L=135MM
MSFSHFT-150AG	DIAPHYSE FEMORALE ARGENT L=150MM
MSFSHFT-45AG	DIAPHYSE FEMORALE ARGENT L=45MM
MSFSHFT-60AG	DIAPHYSE FEMORALE ARGENT L=60MM
MSFSHFT-75AG	DIAPHYSE FEMORALE ARGENT L=75MM
MSFSHFT-90AG	DIAPHYSE FEMORALE ARGENT L=90MM
MPTFHEXT-75AG	DIAPHYSE TIBIALE EXTENSION FIXE AG L=75MM
MPTFHSHFT-105AG	DIAPHYSE TIBIALE FIXE ARGENT L=105MM
MPTFHSHFT-45AG	DIAPHYSE TIBIALE FIXE ARGENT L=45MM
MPTFHSHFT-60AG	DIAPHYSE TIBIALE FIXE ARGENT L=60MM
MPTFHSHFT-75AG	DIAPHYSE TIBIALE FIXE ARGENT L=75MM
MPTFHSHFT-90AG	DIAPHYSE TIBIALE FIXE ARGENT L=90MM
MPTRHEXT-85AG	DIAPHYSE TIBIALE EXTENSION ROTATOIRE AG L=85MM
MPTRHSHFT-100AG	DIAPHYSE TIBIALE ROTATOIRE ARGENT L=100MM
MPTRHSHFT-115AG	DIAPHYSE TIBIALE ROTATOIRE ARGENT L=115MM
MPTRHSHFT-85AG	DIAPHYSE TIBIALE ROTATOIRE ARGENT L=85MM
MSTFL-165AG	CONNECTEUR FEMORAL ARGENT L=165
MSTFL-225AG	CONNECTEUR FEMORAL ARGENT L=225

01.2. CONDITIONNEMENT

Le système fémoral METS AGLUNA est livré sous conditionnement unitaire stérile.

Les implants traités AGLUNA sont livrés dans un kit en sus des implants standards. Ce kit comprend :

- Les composants implantables nécessaires à la constitution définitive des prothèses de reconstruction massive
- Les implants d'essai ;
- L'instrumentation spécifique à chaque type de prothèse

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Reconstruction de l'articulation de la hanche et/ou du genou le cas échéant, après résection de tumeurs osseuses primitives ou secondaires, affections non néoplasiques touchant les diaphyses des os longs, échec des arthroplasties par remplacement et échec des remplacements massifs. La variante METS traitée AGLUNA est particulièrement indiquée chez les patients présentant un risque d'infection par des agents pathogènes sensibles à l'argent.

Les connecteurs fémoraux s'inscrivent en remplacement des connecteurs fémoraux de la gamme METS sans traitement à l'argent ionique

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le système modulaire de reconstruction massive fémorale ou tibiale METS non traité à l'argent ionique.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR pour le système de reconstruction massive fémorale ou tibiale METS AGLUNA avec traitement à l'argent ionique.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par SGS United Kingdom Ltd (n°0120), Royaume-Uni

03.2. DESCRIPTION

Le système modulaire de reconstruction fémorale et tibiale METS avec traitement à l'argent ionique se divise en 2 gammes en fonction de la partie à traiter :

- Gamme fémorale (pour le fémur proximal, distal ou total)
- Gamme tibiale (uniquement pour le tibia proximal)

Les composants METS traités AGLUNA viennent compléter la gamme METS déjà inscrite à la LPPR et remplacer la partie diaphysaire. Ils sont dotés d'ions argent (Ag+) chimiquement liés à la surface du composant en titane.

Les éléments disponibles avec un traitement AGLUNA sont uniquement ceux en titane ; ils sont identifiés en **caractères gras** dans la description des composants qui suit.

Les composants métalliques sont en alliage chrome-cobalt-molybdène (CoCrMo) ou en titane. La modularité est présente à différents niveaux :

- Tiges, diaphyses et connecteurs fémoraux disponibles en plusieurs longueurs ;
- Bagues ovales ou rondes et de différents diamètres ;
- Têtes fémorales en chrome-cobalt ou en céramique, de diamètre variable et avec des longueurs de col variables ;
- Mode de réinsertion des tissus mous et/ou de l'os sur les trochanters : plaque (revêtue de titane poreux et hydroxyapatite) et 2 vis ou 1 fil de chrome-cobalt
- Composant tibial avec ou sans patch d'hydroxyapatite
- Tiges tibiales de différents diamètres

Gamme fémorale

Le Système modulaire METS de reconstruction du fémur total est composé des éléments suivants :

- Une tête fémorale
- Un trochanter (lisse non revêtu d'hydroxyapatite ou à pointes et revêtu HA)
- Une **diaphyse** (peut être traitée AGLUNA ou non)
- Un **connecteur fémur total** (uniquement traité AGLUNA)
- Une prothèse de genou SMILES, composée de :
 - o Un composant épiphysaire (livré avec axe, paliers et circlip)
 - o Un composant tibial constitué d'une charnière (fixe, rotatoire en métal ou en PE)

Le Système modulaire METS de reconstruction du fémur proximal est constitué des éléments suivants :

- Une tête fémorale
- Un trochanter (lisse non revêtu HA ou à pointe et revêtu HA)
- Une **diaphyse** (peut être traitée AGLUNA)
- Une **diaphyse d'extension** uniquement dans les cas de grandes résections (peut être traitée AGLUNA)
- Une **bague** (lisse non revêtue HA peut être traitée AGLUNA ou crénelée et revêtue HA)
- Une tige intramédullaire

Dans les cas de petites résections, un composant monobloc est utilisé à la place de l'association diaphyse, bague et tige HA intramédullaire. La composition est donc la suivante :

- Une tête fémorale
- Un trochanter (lisse non revêtu HA ou à pointe revêtu HA)
- Un composant monobloc diaphyse/tige (avec bague crénelée et revêtue HA)

Le Système modulaire METS de reconstruction du fémur distal est constitué des éléments suivants :

- Une tige intramédullaire
- Une **bague ovale ou ronde** (lisse non revêtue HA peut être traitée AGLUNA ou crénelée et revêtu HA)
- Une **diaphyse** (peut être traitée AGLUNA)
- Une **diaphyse d'extension** uniquement dans les cas de grandes résections (peut être traitée AGLUNA)
- Une prothèse de genou SMILES, composée de :
 - o Un composant épiphysaire (livré avec axe, paliers et circlip)
 - o Un composant tibial constitué d'une charnière (fixe, rotatoire en métal ou en PE)

Dans les cas de petites résections, un composant monobloc est utilisé à la place de l'association tige intramédullaire, bague HA et diaphyse. La composition est alors la suivante :

- Un composant monobloc diaphyse / tige (avec bague ovale crénelée et revêtue HA)
- Une prothèse de genou SMILES, composée de :
 - o Un composant épiphysaire (livré avec axe, paliers et circlip)
 - o Un composant tibial constitué d'une charnière (fixe, rotatoire en métal ou en PE)

Gamme tibiale

Système modulaire METS de reconstruction du tibia proximal :

- Une tige intramédullaire
- Une bague revêtue HA
- Une **diaphyse** (peut être traitée AGLUNA)
- Une **diaphyse d'extension** uniquement dans les cas de grandes résections (peut être traitée AGLUNA)
- Une prothèse de genou SMILES, composée de :
 - o Un composant épiphysaire (livré avec axe, paliers et circlip)
 - o Un composant tibial charnière fixe ou rotatoire

Dans les cas de petites résections, un composant monobloc est utilisé à la place de l'association tige intramédullaire, bague HA et diaphyse. La composition est alors la suivante :

- Un composant monobloc
- Une prothèse de genou SMILES.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le Système METS AGLUNA est destiné à remplacer physiquement tout ou partie du fémur ou du tibia proximal afin d'en suppléer les fonctions. Il est indiqué dans le cadre des pathologies tumorales osseuses, pour les reconstructions massives après résection d'une partie ou de la totalité du fémur ou du tibia, en chirurgie orthopédique oncologique. Le système METS AGLUNA est également indiqué dans la chirurgie de reconstruction massive non tumorale. Selon le demandeur, le traitement AGLUNA confère un effet antimicrobien local complémentaire après l'implantation de la prothèse, dans le but de mieux gérer le risque d'infection par des organismes sensibles à l'argent.

03.4. ACTES

Parmi ces actes inscrits à la Classification Communes des Actes Médicaux (CCAM version V 64 en date du 9 juillet 2020), ceux qui traduisent l'acte d'exérèse du fémur ou du tibia proximal et de reconstruction par un Système METS sont :

- pour la prothèse de fémur proximal, l'association des deux actes :
 - NBFA007 : Résection "en bloc" d'une extrémité et/ou de la diaphyse du fémur.
 - NEMA011 : Reconstruction de l'articulation coxo-fémorale par prothèse massive ou sur mesure, après perte de substance segmentaire au niveau de la hanche ou de l'os coxal.
- pour la prothèse de fémur distal, l'association des deux actes :
 - NBFA007 : Résection "en bloc" d'une extrémité et/ou de la diaphyse du fémur
 - NFMA006 : Reconstruction de l'articulation du genou par prothèse massive ou sur mesure, après perte de substance segmentaire avec ou sans reconstruction de l'appareil extenseur.
- pour la reconstruction massive de fémur total, l'association de 3 actes :
 - NBFA007 : Résection en bloc d'une extrémité et/ou de la diaphyse du fémur,
 - NEMA011 : Reconstruction de l'articulation coxofémorale par prothèse massive ou sur mesure, après perte de substance segmentaire au niveau de la hanche ou de l'os coxal.

- NFMA006 : Reconstruction de l'articulation du genou par prothèse massive ou sur mesure, après perte de substance segmentaire
- pour la reconstruction du tibia proximal, l'association de deux actes :
- NCFA008 : Résection en bloc d'une extrémité et/ou de la diaphyse du tibia
- NFMA006 : Reconstruction de l'articulation du genou par prothèse massive ou sur mesure, après perte de substance segmentaire avec ou sans reconstruction de l'appareil extenseur.

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

Pour la prothèse METS, 2 gammes, avec ou sans revêtement d'hydroxyapatite ont déjà été évalués par la commission :

Système METS de reconstruction fémorale sans revêtement d'hydroxyapatite

Dans son dernier avis du 22/03/2016, la CNEDIMTS a attribué une ASR de niveau V des systèmes modulaires METS de reconstruction fémorale sans revêtement d'hydroxyapatite par rapport aux autres systèmes modulaires de reconstruction fémorale massive.

Les données soutenant la demande étaient :

- Les avis antérieurs de la commission de la Commission en date du 28 juin 2008¹ et 06 octobre 2009².

- Nouvelles données spécifiques :

- une série de cas (n=8) rétrospective, non comparative dans une indication de reprise de prothèse de hanche.
- une série de cas (n=15) rétrospective, non comparative dans une indication de reprise de prothèse de hanche.
- une analyse multicentrique rétrospective, non comparative sur 154 patients avec un recul minimal de 5 ans dans une indication carcinologique.

Système METS de reconstruction fémorale avec revêtement d'hydroxyapatite

Dans son dernier avis du 22/03/2016, la CNEDIMTS a attribué une ASR de niveau IV des systèmes modulaires METS de reconstruction fémorale comportant des éléments revêtus d'hydroxyapatite par rapport aux systèmes modulaires METS de reconstruction du fémur avec

¹ Avis de la Commission d'Evaluation Des Produits et Prestations du 28 juin 2008 relatif au SYSTEME METS, prothèse modulaire de reconstruction fémorale. HAS 2008. <http://www.has-sante.fr>

² Avis de la Commission Nationale D'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé du 06 octobre 2009 relatif SYSTEME METS, prothèse modulaire de reconstruction fémorale avec éléments revêtus d'hydroxyapatite. HAS 2009. <http://www.has-sante.fr>

éléments non revêtus d'hydroxyapatite dans les indications de tumeurs osseuses fémorales primitives localisées chez des patients ayant une espérance de vie élevée et toutes autres situations exceptionnelles de destruction massive du fémur chez des patients ayant une espérance de vie élevée.

Les données soutenant la demande étaient :

- une série de cas (n=8) rétrospective, non comparative dans une indication de reprise de prothèse de hanche.
- une série de cas (n=15) rétrospective, non comparative dans une indication de reprise de prothèse de hanche.
- une analyse multicentrique rétrospective, non comparative sur 154 patients avec un recul minimal de 5 ans dans une indication carcinologique.
- une étude réalisée pour répondre à la demande d'étude post-inscription (n=31) rétrospective, monocentrique, non comparative visant à évaluer la capacité du trochanter revêtu d'hydroxyapatite (HAP) à restituer un appareil abducteur de façon durable. Les résultats sur le critère de jugement principal (évaluation de la conservation de la force d'abduction) sont rapportés pour 16 patients.

Système METS de reconstruction du tibia proximal avec ou sans patch d'hydroxyapatite

Dans son avis du 22/03/2016, la CEDIMTS a octroyé une ASA de niveau V pour le système modulaire de reconstruction massive du tibia proximal METS sans patch d'hydroxyapatite par rapport aux autres systèmes modulaires de reconstruction massive du tibia proximal.

Elle a également attribué une ASA de niveau IV pour le système modulaire de reconstruction massive du tibia proximal METS avec patch d'hydroxyapatite par rapport aux systèmes modulaires de reconstruction massive du tibia proximal METS sans patch d'hydroxyapatite

Aucune donnée spécifique n'étaient fournies

Les données non spécifiques soutenant la demande étaient : 2 études rétrospectives relatives au système de reconstruction du tibia proximal sur mesure de la société STANMORE IMPLANTS WORLDWIDE.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

La demande repose sur deux études comparatives rétrospectives portant sur des prothèses sur mesure avec un revêtement à l'argent ionique AGLUNA.

- **Wafa H et al. (2015)³**, étude cas-témoin, monocentrique avec recueil rétrospectif des données ayant pour objectif d'étudier l'incidence de l'infection périprothétique à 12 mois chez des patients ayant reçu une prothèse traitée aux ions argent comparés à un groupe de patients contrôle ayant reçu une prothèse non traitée aux ions argent. Cette étude a inclus 170 patients avec indications carcinologiques suivis au minimum 12 mois : 85 patients implantés consécutivement avec une prothèse sur mesure STANMORE avec revêtement AGLUNA et considérés à haut risque d'infection entre

³ Parry MC, Laitinen MK, Albergo J I, Gaston C L, Stevenson J D, Grimer R J, Jeys L M. (2019). Silver-coated (Agluna®) tumour prostheses can be a protective factor against infection in high risk failure patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 45(4), 704–710. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.12.009>

2006 et 2011 appariés avec 85 patients implantés entre 2001 et 2011 avec une prothèse sur mesure STANMORE sans revêtement AGLUNA. L'appariement a été effectué par un opérateur indépendant en tenant compte des indications d'implantation et du type de prothèse.

Les caractéristiques des patients implantés sont résumées dans le tableau ci-dessous :

	Groupe AGLUNA (n = 85)	Groupe contrôle (n = 85)
Reconstruction primaire (29,4 %)	26 patients	24 patients
Reprise en 1 étape (45,5 %)	39 patients	40 patients
Reprise en 2 étapes pour infection périprothétique (24, %)	20 patients	21 patients

Le taux d'infection périprothétique à un an chez les patients implantés avec une prothèse AGLUNA est de 11,8% (10/85) versus 22,4% (19/85) dans le groupe contrôle (p=0,033)
La prise en charge des patients a été la suivante :

- Groupe Agluna : Taux d'infection de 11,8 % (10/85)
 - 7 patients (70 %) traités avec succès par débridement, antibiotiques et maintien de l'implant ;
 - 3 patients (3,5 %) ont présenté une infection périprothétique chronique :
 - 1 patient traité avec un traitement antibiotique chronique
 - 1 patient traité par reprise de la prothèse
 - 1 patient traité par amputation
- Groupe contrôle (non traité aux ions argent) : Taux d'infection de 22,4 % (19/85)
 - 6 patients (31,6 %) traités avec succès par débridement, antibiotiques et maintien de l'implant ;
 - 13 patients (15,3 %) ont présenté une infection périprothétique chronique :
 - 7 patients traités avec un traitement antibiotique chronique
 - 3 patients traités par reprise de la prothèse
 - 3 patients traités par amputation
- **Parry et al. (2019)**, étude rétrospective, monocentrique ayant pour objectif d'étudier l'incidence des infections chez des patients à risque implantés avec une endoprothèse traitée aux ions argent versus des patients avec prothèse non traitée aux ions argent. Cette étude a inclus 89 patients implantés consécutivement avec une prothèse sur mesure STANMORE avec revêtement aux ions argent (AGLUNA) et considérés à haut risque d'infection. Ce groupe a été comparé à une seconde cohorte de 305 patients implantés consécutivement avec des prothèses sur mesure STANMORE non revêtues d'ions argent. Tous les patients ont été implantés entre 2007 et 2014 et suivi en moyenne 55,2 mois (2-136) dans le groupe AGLUNA et 54,9 (3 -136) mois dans le groupe avec prothèse sans revêtement. Tous les patients ont eu une reconstruction massive fémorale ou tibiale pour des indications carcinologiques.

Les résultats sont les suivants :

- Incidence de l'infection périprothétique (pour toute cause de première reprise) :
 - Groupe AGLUNA : 11 patients (12,4 %)
 - Groupe Contrôle : 23 patients (7,5 %)

Prise en charge de la reprise pour infection :

	Groupe AGLUNA	Groupe contrôle
Lavage	2/11	1/23
Antibiotiques et maintien de l'implant (DAIR)	1/11	2/23
Reprise en 1 étape	1/11	0
Reprise en 2 étapes	2/11	11/23
Amputation	4/11	9/23
Décès avec une prothèse infectée	1/11	0

- Taux de survie de l'implant sans infection à 1 an :
 - Groupe AGLUNA : 90,9 %
 - Groupe Contrôle : 95,3 %
- Taux de survie de l'implant sans infection à 5 ans :
 - Groupe AGLUNA : 86,8 %
 - Groupe Contrôle : 91,8 %
- Incidence de l'infection périprothétique durant toute la période de suivi :
 - Groupe AGLUNA : 13 patients (14,6 %)
 - Groupe Contrôle : 26 patients (8,5 %)

Au total, deux études rétrospectives comparatives sont disponibles portant sur des prothèses sur mesure avec un revêtement à l'argent ionique AGLUNA. Elles rapportent l'utilisation de prothèses sur mesure de reconstruction massives fémorales ou tibiales avec traitement à l'argent ionique AGLUNA dans des situations de reconstruction fémorale ou tibiale dans des indications carcinologiques et à haut risque d'infection.

La première étude rapporte chez 170 patients (85 dans chaque groupe) un taux d'infection périprothétique à un an plus faible (11,8%) chez les patients implantés avec une prothèse de reconstruction massive sur mesure AGLUNA que dans le groupe contrôle implanté avec des prothèses de reconstruction massive sur mesure sans traitement à l'argent ionique (22,4%).

La deuxième étude chez des patients ayant subi une reconstruction massive suite à un sarcome rapporte une incidence de l'infection périprothétique (pour toute cause de première reprise) de 12,4% (11/89) dans le groupe AGLUNA et de 7,5% (23/305) dans le groupe contrôle.

Dans les deux études, les prothèses ont été implantées avec un ciment chargé en antibiotique et les patients ont reçu une antibioprophylaxie périopératoire de routine dont la durée n'est pas précisée.

Ces études rapportent des résultats discordants et comportent des limites, notamment leur caractère rétrospectif, monocentrique et non spécifique rendant difficile leur interprétation et leur imputabilité à la prothèse METS AGLUNA. L'appariement dans l'étude Wafa et al. permet cependant une meilleure comparabilité des groupes et interprétation des résultats.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique au système de reconstruction modulaire METS AGLUNA n'est fournie.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 2 événements. Le détail est rapporté ci-dessous :

Zone géographique : France	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL	% (/TOTAL)
Résumé des données de matériovigilance							
Nombre d'événements rapporté au nombre d'unités vendues (%)	0,00%	2,86%	2,63%	0,00%	0,00%		
<i>Cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues (%)</i>	<i>0,00%</i>	<i>1,96%</i>	<i>2,25%</i>	<i>0,85%</i>	<i>0,84%</i>		
Type et nombre d'évènement rapporté							
Infection	0	1	0	0	0	1	0,42%
Dissociation	0	0	1	0	0	1	0,42%
TOTAL	0	1	1	0	0	2	0,84%
Nombre de décès par an	0	0	0	0	0	0	0,00%

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les stratégies thérapeutiques disponibles dans les situations nécessitant une résection osseuse massive au niveau du fémur ou du tibia sont les suivantes :

- L'amputation transfémorale ou la désarticulation de la hanche, en fonction de la localisation et de l'étendue de la tumeur ; le patient pouvant être appareillé par la suite.
 - La pose de prothèse de hanche ou de genou à charnière (selon la localisation et l'étendue de la tumeur) associée ou non à une reconstruction fémorale par allogreffe (selon la localisation et l'étendue de la tumeur). La prothèse de hanche peut être totale ou fémorale (unipolaire ou bipolaire).
 - Les prothèses sur-mesure de reconstruction massive du fémur total, proximal ou distal.
- Seules sont inscrites sur la LPPR les prothèses sur-mesure pour les reconstructions de fémur total.
- Les prothèses modulaires de reconstruction fémorale dont les systèmes modulaires METS de reconstruction du fémur proximal et du fémur total inscrits sur la LPPR. La Commission a recommandé en novembre 2012⁴ l'inscription des prothèses modulaires de reconstruction épiphyso-métaphyso-diaphysaire du genou sous descriptions génériques.

Tableau 1 : Stratégie chirurgicales de prise en charge des tumeurs osseuses au niveau fémoral pour chaque dispositif METS

Système METS modulaire de fémur total	- désarticulation de la hanche - prothèse sur mesure de reconstruction massive du fémur total, inscrite sur la LPPR (code 3187097)
Système METS modulaire de fémur proximal	- désarticulation de la hanche - prothèse de hanche avec reconstruction par allogreffe osseuse (prothèse

⁴ Avis de la Commission du 6 novembre 2012 relatif aux implants articulaires de genou. HAS ; 2012. <http://www.has-sante.fr>

	composite) - prothèse de hanche - prothèse sur mesure de reconstruction massive du fémur proximal, non inscrite sur la LPPR
Système METS modulaire de fémur distal	- amputation transfémorale - prothèse de genou à charnière et reconstruction par allogreffe osseuse - prothèse sur mesure de reconstruction massive du fémur distal, non inscrite sur la LPPR - arthrodèse du genou

La stratégie thérapeutique adoptée dépend de la localisation et de l'étendue de la tumeur. Lorsque la tumeur est volumineuse et étendue aux nerfs et aux vaisseaux sanguins, une amputation de tout ou partie du fémur est réalisée. Si l'étendue de la tumeur le permet, une chirurgie conservatrice du membre est réalisée.

Les recommandations françaises pour la prise en charge des patients atteints d'ostéosarcome⁵ sont les suivantes :

« La chirurgie doit être pratiquée par un chirurgien familiarisé avec cette pathologie.

L'indication de l'amputation découle des contre-indications de la chirurgie conservatrice dans les situations suivantes : enfants en bas âge, atteinte nerveuse, tumeur ouverte pendant l'intervention, chimiothérapie inefficace, lieu de la biopsie non résécable en bloc, infection, chirurgie large impossible, chirurgie conservatrice plus handicapante que l'amputation, peau envahie. Si nécessaire, une reconstruction doit être faite après résection de la tumeur (chirurgie conservatrice) : par prothèse, par prothèse de croissance, par allogreffes, par prothèse manchonnée, par transfert osseux, par autogreffe vascularisée, par rotation plastie (pour les enfants en bas âge). Pour les formes métastatiques d'emblée, la chirurgie doit garder un but curatif, l'amputation doit rester exceptionnelle. »

Des recommandations de la European Society for Medical Oncology (ESMO) existent pour les sarcomes osseux⁶. Il est préconisé une chirurgie conservatrice du membre avec exérèse chirurgicale large de la tumeur, réalisée dans un centre spécialisé.

Des nouvelles recommandations du National Comprehensive Cancer Network⁷ ont été publiées en 2017 aux Etats-Unis pour le diagnostic et la prise en charge des tumeurs osseuses (ostéosarcomes, chondrosarcomes et sarcomes d'Ewing). Chirurgicalement, il est préconisé une excision large de la tumeur avec obtention de marges saines et une conservation du membre lorsque cela est possible. Le diagnostic et le traitement des cancers osseux doit être fait par une équipe multidisciplinaire disposant d'une expertise dans la prise en charge de ces tumeurs. Il n'a pas été retrouvé de recommandations sur le type de reconstruction à réaliser après exérèse, partielle ou totale, du fémur.

Certaines situations exceptionnelles nécessitent une reconstruction osseuse massive du fémur dans un contexte non carcinologique. Il s'agit d'interventions itératives au niveau d'une prothèse totale hanche ou d'une prothèse totale de genou (prothèses descellées et/ou usées) conduisant à une perte de substance osseuse importante et de situations traumatologiques avec perte de substance osseuse massive ou sepsis. Il n'a pas été retrouvé de

⁵ Philip T: Standards, Options et Recommandations (SOR) pour le diagnostic, le traitement et la surveillance de l'ostéosarcome. Bulletin du Cancer 1999;86 (2):159-76

⁶ Casali, P. G., Bielack, S., Abecassis, N., Aro, H. T., Bauer, S., Biagini, R., et al., ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN (2018). Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(Suppl 4), iv79–iv95. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy310>

⁷ Biermann, J. S., Chow, W., Reed, D. R., Lucas, D., Adkins, D. R., Agulnik, M., et al. (2017). NCCN Guidelines Insights: Bone Cancer, Version 2.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 15(2), 155–167. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0017>

recommandations sur le type de reconstruction à réaliser dans ce contexte non carcinologique nécessitant une reconstruction osseuse massive au niveau fémoral. Dans ces situations, les alternatives thérapeutiques sont néanmoins de même nature que celles utilisées en contexte carcinologique.

Au vu des données, la Commission estime que le système METS AGLUNA a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée aux situations nécessitant une résection osseuse massive au niveau du fémur ou du tibia.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission constate l'absence de données spécifiques au système modulaire de reconstruction fémorale et tibiale avec traitement à l'argent ionique METS AGLUNA. Les données ne mettent pas clairement en évidence une supériorité du revêtement AGLUNA, toutefois l'étude cas-témoin de Wafa et al. suggère un intérêt potentiel du revêtement à l'argent ionique AGLUNA chez les patients à risque d'infection. La Commission trouve un intérêt à la prothèse modulaire de reconstruction fémorale et tibiale avec traitement à l'argent ionique dans les indications suivantes :

Reconstruction de l'articulation de la hanche et/ou du genou le cas échéant, après résection de tumeurs osseuses primitives ou secondaires, affections non néoplasiques touchant les diaphyses des os longs, échec des arthroplasties par remplacement et échec des remplacements massifs. La variante METS traitée AGLUNA est particulièrement indiquée chez les patients présentant un risque d'infection par des agents pathogènes sensibles à l'argent.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le système METS de reconstruction massive fémorale est indiqué principalement dans le cadre de la prise en charge des pathologies osseuses tumorales primitives et secondaires, nécessitant la résection du fémur proximal, du fémur distal ou de la totalité du fémur, et dans toutes situations exceptionnelles de destruction massive du fémur proximal, distal ou du fémur total d'origine non carcinologique. La prise en charge des patients comprend une résection des tumeurs impliquant soit une reconstruction, soit une amputation et est encadrée par un traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie dans le cas des tumeurs malignes. Il s'agit par conséquent d'une pathologie lourde engageant le pronostic vital du patient et ayant dans tous les cas des conséquences importantes sur sa qualité de vie future sur le plan fonctionnel notamment.

Les résections du fémur proximal, du fémur distal ou de la totalité du fémur, et les situations exceptionnelles de destruction osseuse massive d'origine non carcinologique sont à l'origine d'un handicap définitif et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les tumeurs osseuses malignes primitives sont rares et représentent moins de 1% des cancers. Elles se développent surtout chez l'enfant et l'adolescent ainsi que chez l'adulte jeune. Toutes ne font pas l'objet d'un traitement chirurgical de résection et de reconstruction. Les

cancers osseux primitifs les plus fréquemment traités par résection et reconstruction sont les suivants :

-L'**ostéosarcome** se caractérise par la production d'os immature ou de tissu ostéoïde par les cellules tumorales. Il survient principalement à l'adolescence ou complique, chez l'adulte, la maladie de Paget. Il affecte plus souvent les hommes que les femmes (ratio 1,5 :1).

L'âge médian du diagnostic est de 16 ans. Il varie de 10 à 25 ans. L'ostéosarcome représente 0,2% des cancers. Son incidence annuelle est estimée entre 0,3 cas et 0,5 cas pour 100 000. En France, sur les 200 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, 150 le sont chez l'enfant. L'ostéosarcome survient surtout près des extrémités des os longs (dans 50% des cas le fémur) et touche le genou dans 70% des cas^{8,9}.

Aujourd'hui, pour les ostéosarcomes localisés au moment du diagnostic (80% des cas) et traités dans des centres spécialisés par chimiothérapie et par chirurgie, le taux de guérison varie entre 60% et 70%. La chirurgie est conservatrice (préservation du membre) pour plus de 90% des patients. Le pronostic est plus sévère (taux de guérison d'environ 30%) pour les tumeurs localisées dans le squelette axial et chez les patients ayant des métastases d'emblée⁷.

-Le **chondrosarcome** représente environ 20% des tumeurs osseuses malignes primitives, soit 0,2 cas pour 100 000. L'âge de survenue de ces tumeurs se situe entre 40 et 70 ans¹⁰. Son évolution est lente et fréquemment peu symptomatique. Les localisations les plus fréquentes sont le pelvis (24 à 38%) et le fémur proximal (16 à 27%).

La survie globale varie selon les études de 60% à 70% à 5 ans et de 50% à 60% à 10 ans. Des métastases surviennent chez 10 à 22% des patients^{10,11,12,13}.

Le **sarcome d'Ewing** a une incidence annuelle de 0,1 pour 100 000. Il apparaît le plus souvent chez l'enfant ou l'adolescent. L'âge médian du diagnostic est de 14 ans et 90% des sujets atteints ont moins de 20 ans. Il atteint préférentiellement le pelvis (26%), et les extrémités des os longs (50%) dont le fémur (16%) et le tibia (9%) mais tous les autres os peuvent être touchés^{Erreur ! Signet non défini.,14}.

De nombreux autres types de cancers primitifs des os existent, les plasmocytomes notamment. Ces pathologies sont cependant extrêmement rares.

Les tumeurs osseuses secondaires sont plus fréquentes que les tumeurs osseuses primitives, les métastases osseuses étant une complication courante dans l'évolution de nombreuses tumeurs. Les cancers de la prostate, du sein et du poumon représentent environ 80% des étiologies des métastases osseuses. Parmi les patients ayant un cancer du sein et de la prostate, environ 70% ont une atteinte métastatique clinique avérée au niveau osseux au moment de leur décès. Les autres cancers concernés sont les cancers du rein (35%), de la thyroïde (42%) et du poumon (36%)¹⁵. Les métastases osseuses nécessitent exceptionnellement un traitement chirurgical par résection et reconstruction fémorale. Ce traitement peut être envisagé dans le cas d'une lésion unique sur des cancers peu évolutifs ou bien contrôlés ou lorsqu'il n'y a pas de bonne alternative médicale sur une lésion associée à un risque mécanique important dans le cadre d'un cancer peu ou pas radiosensible ou chimiosensible. Lorsque c'est le cas, il s'agit le plus souvent des métastases issues de cancers

⁸ Hornicek F in American Academy of Orthopaedic Surgeon: Musculoskeletal Tumors. Ed Schwartz 2007:163-74

⁹ Dahlin DC. Bone tumors: General aspect and data on 6221 cases. Ed.3. Springfield, Illinois, Charles C Thomas. 1978:190-225

¹⁰ Lee FY, Mankin HJ, Fondren G, Gebhardt MC, Springfield DS, Rosenberg AE, *et al*. Chondrosarcoma of Bone. An assessment of outcome. J Bone Joint Surg (Am) 1999; 81-A: 326-38

¹¹ UCLA E, Tomeno B, Forest M. Facteurs du pronostic tumoral dans les chondrosarcomes de l'appareil locomoteur. Rev Chir Orthop 1991;77: 301-11

¹² Duparc J, Badelon O, Bocquet L, Grossin M, Feldmann G. Un cas inhabituel de chondrosarcome à cellules claires avec des localisations tumorales intra-synoviales. Rev Chir Orthop 1985;71: 127-31

¹³ Anract P. In: M Forest, B Tomeno, D Vanel. Orthopedic Surgical Pathology: diagnosis of tumors and pseudotumoral lesions of bone and joint. Edinburgk London, New York Philadelphia San Francisco Sydney Toronto. Churchill Livingstone 1998: 27-32.

¹⁴ Source : Orphanet, <http://www.orpha.net/consor/>, consulté le 22/2/2016

¹⁵ Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin cancer Res 2006;12 (20 Suppl): 6243S-6249S

du rein et de la thyroïde. En France, en 2018, le nombre de nouveaux cas a été de 10 254 pour le cancer du rein et de 2 600 pour le cancer de la thyroïde¹⁶.

04.2.3. IMPACT

Les systèmes modulaires de reconstruction massive du fémorale et tibiale METS AGLUNA répondent à un besoin partiellement couvert par les autres systèmes modulaires de reconstruction fémorale et tibiale disponibles et les autres techniques chirurgicales de reconstruction massive du fémur et du tibia proximal.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'enjeu de la prévention des infections dans les reconstructions osseuses, les systèmes modulaires de reconstruction fémorale et tibiale METS AGLUNA ont un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription du système modulaire de reconstruction massive fémorale et tibiale avec traitement à l'argent ionique METS AGLUNA sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale. La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Reconstruction de l'articulation de la hanche et/ou du genou le cas échéant, après résection de tumeurs osseuses primitives ou secondaires, affections non néoplasiques touchant les diaphyses des os longs, échec des arthroplasties par remplacement et échec des remplacements massifs. METS AGLUNA est particulièrement destinées aux patients présentant un risque d'infection par des agents pathogènes sensibles à l'argent.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles définies à la LPPR pour les autres prothèses de reconstruction METS, à savoir :

La pose de l'indication ainsi que le choix des séquences pré-, per et postopératoires doivent relever d'une décision concertée, prise par une équipe multidisciplinaire lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. La prise en charge des patients doit avoir lieu dans un centre spécialisé dans le traitement des tumeurs osseuses.

Les contre-indications sont les suivantes :

- Infection et sepsis
- Couverture par les parties molles inadéquates ou incomplète
- Patient non coopératif, réticent ou incapable de suivre les préconisations liées à sa pathologie,
- Sensibilité aux corps étrangers
- Obésité
- Troubles vasculaires, neuromusculaires ou dystrophie musculaire

¹⁶ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales> [consulté en septembre 2020]

Par ailleurs, s'agissant de composant avec revêtement à l'argent ionisé :

En cas de sensibilité connue du patient à l'argent, l'implant traité AGLUNA est contre-indiqué.

La présence d'un implant traité AGLUNA ne remet pas en cause la nécessité d'utiliser des antibiotiques systémiques.

L'implant traité AGLUNA ne doit pas être utilisé conjointement à tout autre dispositif médical contenant de l'argent en raison du risque de surdosage.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le système modulaire de reconstruction massive fémorale ou tibiale METS non traité à l'argent ionique

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques fournies sont non spécifiques du système METS AGLUNA. Dans tous les cas, elles ne permettent pas d'établir la supériorité du système modulaire METS AGLUNA au système METS sans traitement à l'argent ionique.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration (ASA V) du système modulaire de reconstruction fémorale ou tibiale avec traitement à l'argent ionique METS AGLUNA par rapport au système de reconstruction massive fémorale ou tibiale METS non traité à l'argent ionique.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

Les indications d'exérèse fémorale dans les cas de métastases osseuses étant exceptionnelles, la population cible est représentée principalement par la population des patients atteints de tumeurs osseuses primitives localisées au niveau du fémur. Les données épidémiologiques sur l'incidence et la localisation des 3 principaux types de tumeurs osseuses faisant l'objet d'une chirurgie d'exérèse et de reconstruction sont récapitulées dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Incidence des tumeurs osseuses primitives localisées au niveau du fémur

Type de tumeur primitive	Incidence	Localisation au niveau du fémur	Nombre de cas / an
Ostéosarcome	0,5 cas pour 100 000	50%	0,25 cas pour 100 000
Chondrosarcome	0,2 cas pour 100 000	16 à 27%*	Entre 0,032 et 0,054 cas pour 100 000
Sarcome d'Ewing	0,1 cas pour 100 000	16%	0,016 cas pour 100 000

* Incidence des chondrosarcomes de fémur proximal

Au total, l'incidence de tumeurs osseuses primitives localisées au niveau du fémur proximal et du fémur total est estimée à 0,32 cas pour 100 000 au maximum, soit 208 patients par an. La population cible des prothèses de reconstruction massive du fémur proximal ou du fémur total après exérèse de tumeur osseuse est donc estimée à 208 patients au maximum par an. Concernant les pertes de substance osseuse massive d'origine non tumorale, il n'y a pas de donnée épidémiologique disponible. Le nombre de cas est estimé (avis d'expert) à 15 cas par an au niveau du fémur.

Une analyse de la population rejointe a été effectuée par la HAS, voici les résultats de l'analyse de la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) au travers de l'ensemble des soins de court séjour nécessitant une hospitalisation (activités de Médecine Chirurgie et Obstétrique MCO) dans les établissements publics et privés.

Pour cette analyse, les séjours sélectionnés sont ceux au cours desquels a été réalisé :

- au moins un acte « reconstruction de l'articulation de la hanche par prothèse massive ou sur mesure, après perte de substance segmentaire » (NEMA011)
- ou
- au moins un acte de « reconstruction de l'articulation de genou par prothèse massive ou sur mesure, après perte de substance segmentaire » (NFMA006)

En 2019, pour l'acte de « reconstruction de l'articulation de la hanche par prothèse massive ou sur mesure, après perte de substance segmentaire » (NEMA011) cela concernait 115 patients

Concernant l'acte de « reconstruction de l'articulation de genou par prothèse massive ou sur mesure, après perte de substance segmentaire » (NFMA006) cela concernait 197 patients.

La population cible des prothèses de reconstruction massive du fémur ou du tibia proximal est donc estimée entre 100 et 200 patients par an.

De cette population, la part des patients à haut risque infectieux ne peut être isolée. Les chiffres varient mais l'incidence de l'infection périprothétique est estimée à environ 10% dans une publication désormais ancienne¹⁷.

La population cible relevant d'une prothèse METS AGLUNA traitées aux ions argent est estimée entre 10 et 20 patients par an.

¹⁷ Jeys, L. M., Grimer, R. J., Carter, S. R., & Tillman, R. M. (2005). Periprosthetic infection in patients treated for an orthopaedic oncological condition. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 87(4), 842–849. <https://doi.org/10.2106/JBJS.C.0122>