

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

AVIS DE LA CNEDiMITS
16 Février 2021

Faisant suite à l’examen du 16/02/2021, la CNEDiMITS a adopté l’avis le 16/02/2021.

CONCLUSIONS

IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM, implant pour arthrodèse de l’articulation sacro-iliaque

Demandeur : SI-BONE (Italie)

Fabricant : SI-BONE (Etats-Unis)

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

| | |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indications retenues : | Celles inscrites sur la LPPR pour l’autre implant de la gamme, IFUSE IMPLANT SYSTEM : Traitement de 2ème intention de la dysfonction de l’articulation sacro-iliaque causée par une disjonction de l’articulation sacro-iliaque ou une sacro-iliite dégénérative chez les patients non soulagés par un traitement conservateur. |
| Service Attendu (SA) : | Suffisant |
| Comparateur retenu : | IFUSE IMPLANT SYSTEM, implant de précédente génération |
| Amélioration du SA : | ASA V |
| Type d’inscription : | Nom de marque |
| Durée d’inscription : | 5 ans |

| | |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Données analysées : | <p><u>Données non spécifiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avis de la commission du 5 décembre 2017 relatif au dispositif de génération antérieure IFUSE IMPLANT SYSTEM ; ▪ Recommandations du NICE (2018) relatives au traitement des douleurs chroniques de l'articulation sacro-iliaque par IFUSE IMPLANT SYSTEM ; ▪ Une étude prospective multicentrique randomisée comparative évaluant la sécurité et l'efficacité d'IFUSE IMPLANT SYSTEM à 2 ans chez 109 patients ; ▪ Une étude de suivi à moyen terme (5 ans) chez 103 patients implantés avec IFUSE IMPLANT SYSTEM ; ▪ Une revue systématique avec méta-analyse évaluant et comparant l'efficacité clinique des différentes techniques chirurgicales utilisées dans le cadre d'une arthrolyse d'articulation sacro-iliaque. <p><u>Données spécifiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Une étude prospective multicentrique non comparative évaluant, chez 51 patients, la sécurité et l'efficacité d'IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM à 12 mois ; ▪ Une analyse des bases de données des réclamations, reçues par la firme, relatives à IFUSE IMPLANT SYSTEM et IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM. |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Éléments conditionnant le SA : | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Spécifications techniques : Sans objet ▪ Modalités de prescription et d'utilisation : Celles définies à la LPPR pour l'implant IFUSE IMPLANT SYSTEM : Avant toute implantation, le diagnostic d'une dysfonction unilatérale ou bilatérale de l'articulation sacro-iliaque doit avoir été confirmé : La positivité à trois des cinq manœuvres de provocation de la douleur (test en écartement des ailes iliaques, test en rapprochement des ailes iliaques, le test en compression verticale de chaque ASI, le test en appui sur le sacrum, le test en cisaillement des deux ASI en décubitus dorsal) ainsi que les données de l'interrogatoire, associées à la palpation de l'ASI permettent de sélectionner au mieux les patients susceptibles de bénéficier d'injections diagnostiques d'anesthésiques ou de corticoïdes dans l'articulation sacro-iliaque. Si la réaction clinique à l'injection est significativement positive, l'articulation sacro-iliaque peut être considérée comme la source de la douleur La pose du dispositif IFUSE IMPLANT SYSTEM doit être réservée à des chirurgiens : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ayant l'habitude d'utiliser la chirurgie guidée par imagerie ▪ Et ayant suivi une formation spécifique à la pose d'IFUSE par compagnonnage. |
| 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 ne peut être estimée, en l'absence de donnée épidémiologique spécifiques à l'indication. A titre informatif, en 2019, la population rejointe est comprise entre 60 et 115 patients. |

Avis 1 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

En Europe et aux Etats-Unis, les références sont les suivantes :

| Longueur (mm) | Références |
|---------------|------------|
| 35 | 7035M-90 |
| 40 | 7040M-90 |
| 45 | 7045M-90 |
| 50 | 7050M-90 |
| 55 | 7055M-90 |
| 60 | 7060M-90 |
| 65 | 7065M-90 |
| 70 | 7070M-90 |
| 75 | 7075M-90 |
| 80 | 7080M-90 |
| 85 | 7085M-90 |
| 90 | 7090M-90 |

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Traitement de 2ème intention de la dysfonction de l'articulation sacro-iliaque causée par une disjonction de l'articulation sacro-iliaque ou une sacro-iliite dégénérative chez les patients non soulagés par un traitement conservateur.

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le dispositif est une évolution de la gamme IFUSE IMPLANT SYSTEM, qui est le comparateur revendiqué par le demandeur

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

Le dispositif IFUSE IMPLANT SYSTEM de précédente génération a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 05/12/2017¹. La Commission avait octroyé une amélioration du service attendu de niveau III (modérée) par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique dans l'indication de traitement de 2ème intention de la

¹ Avis de la Commission du 05/12/2017 relatif à IFUSE IMPLANT SYSTEM, implant pour arthrodèse de l'articulation sacro-iliaque. HAS ; 2017. <http://www.has-sante.fr/>

dysfonction de l'articulation sacro-iliaque causée par une disjonction de l'articulation sacro-iliaque ou une sacro-iliite dégénérative chez les patients non soulagés par un traitement conservateur.

La prise en charge par l'Assurance Maladie de IFUSE IMPLANT SYSTEM, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 22/08/2018 (Journal officiel du 24/08/2018) : Articulation sacro-iliaque, implant, SI-BONE, IFUSE IMPLANT SYSTEM (code LPP 3147413).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, DEKRA (n°0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

L'IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM est un implant cannelé et triangulaire en titane (Ti-6Al-4V ELI) doté d'une surface poreuse (à l'intérieur et à l'extérieur) et d'orifices destinés à mimer l'os spongieux. Il est fabriqué par impression 3D conformément à la norme ASTM F3001.

L'implant est proposé dans différentes tailles selon l'anatomie de l'articulation sacro-iliaque du patient (35 mm, 40 mm, 45 mm, 50 mm, 55 mm, 60 mm, 65 mm, 70 mm, 80 mm, 85mm et 90 mm).

Les modifications concernant IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM par rapport à IFUSE IMPLANT SYSTEM portent sur :

- La présence de fenestration sur les 3 parties planes afin de permettre l'ajout de greffe osseuse (allogreffe/autogreffe), ainsi qu'une croissance osseuse à l'intérieur de l'implant.
- La modification du procédé de fabrication. Le revêtement poreux n'est plus façonné par projection de plasma (fabrication soustractive)³ mais est intégré (fabrication additive)⁴.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La pose d'implants IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM permet une arthrodèse artificielle de l'articulation sacro-iliaque (ASI).

03.4. ACTE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 66.10, 02/01/2021), l'acte associé à la pose de l'implant pour système d'arthrodèse de l'articulation sacro-iliaque IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM est le suivant :

NEDB454 : Arthrodèse de l'articulation sacro-iliaque par voie transpariétale, avec guidage radiologique

² Arrêté du 22/08/2018 relatif à l'inscription de l'implant de l'articulation sacro-iliaque IFUSE IMPLANT SYSTEM de la société SI-BONE au titre III de la LPPR prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 24/08/2018. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

³ La fabrication soustractive industrielle est un terme qui recouvre des procédés d'usinage commandés et de soustraction de matière à des blocs, des barres ou des tiges solides, de métal ou de plastique, auxquels on enlève de la matière pour les mettre en forme, par découpe, alésage, forage et ponçage

⁴ Fabrication additive et impression 3D (ou impression tridimensionnelle) sont deux termes synonymes désignant l'ensemble des procédés permettant de fabriquer un objet par superposition de couches de matières le plus souvent métalliques ou plastiques, à partir d'un modèle numérique 3D

Les deux articulations sacro-iliaques peuvent être traitées au cours de la même intervention ou en deux temps.

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 DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 05/12/2017¹, la Commission s'est prononcée sur le dispositif de génération antérieure IFUSE IMPLANT SYSTEM pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau III par rapport à l'absence d'alternative, sur la base des éléments suivants :

- Recommandations du NICE (2017) relatives à l'arthrodèse de l'articulation sacro-iliaque par chirurgie mini-invasive dans le cas de douleur sacro-iliaque chronique ;
- Une étude contrôlée randomisée multicentrique évaluant chez 148 patients avec une dysfonction de l'articulation sacro-iliaque (disjonction de l'articulation sacro-iliaque ou sacro-iliite dégénérative), 6 mois après implantation d'IFUSE IMPLANT SYSTEM, l'amélioration du score de douleur et l'absence de survenue d'effets indésirables/complications par rapport à un groupe contrôle avec traitement conservateur ;
- Une étude contrôlée randomisée multicentrique évaluant chez 103 patients avec une dysfonction de l'articulation sacro-iliaque (disjonction de l'articulation sacro-iliaque ou sacro-iliite dégénérative) depuis au moins 6 mois, l'évolution du score VAS de la douleur lombaire à 6 mois après le début du traitement par rapport à un groupe contrôle avec traitement conservateur ;
- Deux études prospectives non comparatives évaluant chez 184 et 24 patients la sécurité et l'efficacité d'IFUSE IMPLANT SYSTEM à 24 mois ;
- Une analyse de 3 études ayant pour objectif d'identifier, chez 423 patients, les facteurs prédictifs des résultats de traitement par IFUSE ou traitement conservateur.
- Une étude rétrospective ayant pour objectif d'évaluer sur le long terme (6 ans) chez 137 patients l'efficacité et la sécurité du traitement par IFUSE IMPLANT SYSTEM *versus* traitement conservateur et *versus* dénervation sacro-iliaque.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques soutenant la demande sont :

- Les récentes recommandations du NICE (2018)⁵ relatives à IFUSE IMPLANT SYSTEM ;
- Une étude prospective multicentrique randomisée relative à la génération antérieure de l'implant (IFUSE IMPLANT SYSTEM) : Dengler *et al* (2019)⁶ ;
- Une étude de suivi à moyen terme (5 ans) de patients traités par IFUSE IMPLANT SYSTEM) : Whang *et al.* (2019)⁷ ;

⁵ NICE « iFuse for treating chronic sacroiliac joint pain » NICE Medical technologies guidance, Octobre 2018.

⁶ Dengler J., Kools D., Pflugmacher R., Gasbarrini A., Prestamburgo D., Gaetani P., et al. « Randomized Trial of Sacroiliac Joint Arthrodesis Compared with Conservative Management for Chronic Low Back Pain Attributed to the Sacroiliac Joint ». The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume 101, no 5 (2019): 400-411.

⁷ Whang P.G., Darr E., Meyer S.C., Kovalsky D., Frank C., Lockstadt H., Limoni R., et al. « Long-Term Prospective Clinical And Radiographic Outcomes After Minimally Invasive Lateral Transiliac Sacroiliac Joint Fusion Using Triangular Titanium Implants ». Medical Devices (Auckland, N.Z.) 12 (2019): 411-22.

- Une revue systématique avec méta-analyse : Tran *et al.* (2019)⁸.

Recommandations du NICE (2018) ⁵

Le NICE a publié en octobre 2018 des recommandations relatives à IFUSE IMPLANT SYSTEM dans le traitement des douleurs chroniques des articulations sacro-iliaques (ASI). Ses conclusions sont les suivantes :

- Les données cliniques disponibles sont en faveur de l'effet de l'implant IFUSE IMPLANT SYSTEM pour traiter les douleurs chroniques des ASI. L'utilisation d'IFUSE IMPLANT SYSTEM permet de mieux soulager la douleur, d'améliorer la qualité de vie et de réduire les incapacités par rapport à une prise en charge non chirurgicale.
- L'utilisation d'IFUSE IMPLANT SYSTEM doit être envisagée chez les personnes dont le diagnostic de douleur chronique de l'ASI est confirmé (sur la base d'une évaluation clinique et d'une réponse positive à une injection diagnostique d'anesthésiant local dans l'ASI) et dont la douleur est insuffisamment contrôlée par une prise en charge non chirurgicale.

Le NICE souligne que les éléments de preuve proviennent de 12 études dont 9 sponsorisées par l'entreprise : 2 essais contrôlés randomisés comparant IFUSE IMPLANT SYSTEM à une prise en charge non chirurgicale (N=251), 2 études comparatives et 8 études non comparatives.

L'étude Dengler *et al.* ⁶ 2019 (Etude iMIA) est une étude prospective, multicentrique (9 centres en Europe) contrôlée randomisée ayant pour objectif de comparer la sécurité et l'efficacité des implants IFUSE IMPLANT SYSTEM *versus* un traitement conservateur chez des patients souffrant de douleur chronique de l'ASI.

Cette étude présente les résultats à 2 ans de l'essai iMIA dont les précédents résultats à 6 mois avaient été pris en compte par la Commission dans son avis de 20171.

Entre juin 2013 et mai 2015, 109 patients ont été inclus et 103 ont été analysés (6 patients sortis de l'étude avant toute intervention).

En accord avec le protocole, à 6 mois, 21 patients (43%) du groupe contrôle ont choisi le cross-over (traitement chirurgical). Ces patients avaient des scores de douleur à l'inclusion significativement plus élevés que les patients n'ayant pas choisi le cross-over.

L'impact du cross-over a été étudié en utilisant la dernière observation reportée avant le cross-over.

Le critère de jugement principal était la diminution de la douleur mesurée par le score VAS à 6 mois.

A 6 mois, le score de douleur mesuré par l'échelle VAS dans le groupe IFUSE vs. traitement conservateur était significativement amélioré. L'amélioration de la douleur s'est poursuivie à 24 mois.

Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

| | Groupe IFUSE IMPLANT SYSTEM | Groupe contrôle : traitement conservateur |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Effectif | N=52 A 24 mois : analyse en per-protocole sur 46 patients (85,2%) | N=51 A 24 mois : analyse en per-protocole sur 47 patients (85,5%) |
| Caractéristiques | Age moyen : 49,4 ans [27 – 70] Sexe : 38 femmes (73,1%) Douleur présente depuis 4,9 ans | Age moyen : 46,7 ans [23 – 69] Sexe : 37 femmes (72 ,5%) Douleur présente depuis 4,5 ans |

⁸ Tran Z.V., Ivashchenko A., Brooks L.. « Sacroiliac Joint Fusion Methodology - Minimally Invasive Compared to Screw-Type Surgeries: A Systematic Review and Meta-Analysis ». Pain Physician 22, no 1 (2019): 29 40.

| | Groupe IFUSE IMPLANT SYSTEM | Groupe contrôle : traitement conservateur |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Résultats (Différence moyenne par rapport à l'inclusion) | | |
| Critère de jugement principal : Amélioration du score VAS (Echelle visuelle analogique) | A 6 mois : 43,3 points | A 6 mois : 5,7 points |
| Amélioration du score VAS | A 24 mois : 45 points [37-54] ^{95%} | A 24 mois : 11 points [2-20] ^{95%} |
| Incapacité mesurée par le score ODI ⁹ | A 6 mois : <i>non disponible</i> A 24 mois : 26 points | A 6 mois : 5,6 points A 24 mois : 8 points |
| Qualité de vie mesurée par le score EQ5D-TTO ¹⁰ | A 6 mois : 0,37 points A 24 mois : 0,39 points | A 6 mois : 0,09 points A 24 mois : 0,15 points |
| Dépression mesurée par l'échelle de Zung | A 6 mois : 5,3 points | A 6 mois : Absence d'amélioration (valeur chiffrée non rapportée) |
| Sujets consommant des opioïdes(%) | A l'inclusion : 56% A 24 mois : 33% | A l'inclusion : 47,1% A 24 mois : 45,7% |

A 24 mois, les résultats rapportent 39 évènements indésirables graves dont 4 imputés au dispositif ou à la procédure : aggravation de la douleur de l'ASI (n=2), hématome fessier (n=1) et douleur liée au positionnement de l'implant (n=1).

D'un point de vue méthodologique, le taux élevé de patients ayant bénéficié du cross-over à 6 mois (43%) limite l'interprétation des résultats à 24 mois.

L'étude Whang et al.⁷ 2019 (Etude LOIS) est une étude de suivi à moyen terme (5 ans) de patients inclus dans 2 essais cliniques prospectifs multicentriques (Etats-Unis) évaluant IFUSE IMPLANT SYSTEM : SIFI (non comparative mono-bras) et INSITE (comparative randomisée). Ces deux essais ont été pris en compte dans l'avis de 2017 relatif à l'implant antérieur IFUSE IMPLANT SYSTEM.

Pour être inclus dans l'étude LOIS, les centres des études INSITE et SIFI devaient avoir recruté et traité au moins 5 patients et posséder des ressources suffisantes consacrées aux essais cliniques (1 investigateur et 1 coordinateur d'étude dédiés) ainsi que la capacité de maintenir un recrutement et un suivi à long terme. Sur les 39 sites des études INSITE ou SIFI, 12 répondaient à ces critères.

Cent-trois (103) patients traités avec IFUSE IMPLANT SYSTEM ont été inclus (correspondant à l'ensemble des patients traités sur la période et répondant aux critères d'inclusion de l'étude) . L'âge moyen était de 51 ans et 73% des sujets étaient des femmes. Le suivi à 5 ans était disponible chez 90% des sujets (93/103) : 6 perdus de vue, 2 décès et 2 retraits de consentement

⁹ ODI (Oswestry Disability Index) : Auto-questionnaire comprenant 10 thèmes : intensité de la douleur, capacité à s'occuper de soi, capacité à marcher, capacité à s'asseoir, évaluation de la fonction sexuelle, capacité à rester debout, à avoir une vie sociale, qualité de sommeil et capacité à voyager.

Chaque question est notée sur une échelle de 0 à 5. Le score est ensuite multiplié par deux pour obtenir l'indice (de 0 à 100). 0 étant assimilé à une absence d'handicap et 100 à un handicap maximum possible

¹⁰ Le questionnaire EQ-5D a pour rôle de décrire et d'évaluer l'état de santé.

Dans la partie description, l'état de santé est mesuré en cinq dimensions (5D) ; la mobilité, l'auto-soins, les activités habituelles, la douleur / l'inconfort et l'anxiété / dépression. Les répondants auto-évaluent leur degré de gravité pour chaque dimension en utilisant une échelle de trois niveaux (EQ-5D-3L) ou de cinq niveaux (EQ-5D-5L). Une fois que l'état de santé est évalué, le degré de gravité est converti en un indice pondéré unique (méthode Time Trade off).

Le critère de jugement principal est le succès de la procédure, critère composite, identique à celui des études SIFI et INSITE, défini comme une réduction du score de douleur VAS (Echelle visuelle analogique) d'au moins 20 points par rapport à l'inclusion, l'absence d'évènement indésirable grave lié au dispositif, l'absence d'aggravation neurologique et l'absence de reprise chirurgicale. Les principaux critères de jugement secondaires sont le score VAS de la douleur de l'ASI, l'incapacité mesurée par le score ODI, la qualité de vie mesurée par le score EQ-5D, la prise d'antalgique opioïde, la situation professionnelle et la satisfaction des patients.

Les résultats rapportent un succès de la procédure chez 81,7% (n=76) IC 95% [72,4-89] avec une diminution significative du score moyen VAS de 81,5±12,7 à l'inclusion à 27,1±29,4, à 5 ans, soit une diminution moyenne de 54,1 points.

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires rapportent notamment :

- Une diminution significative du score de l'incapacité mesurée par le score ODI (56,3±12,1 à l'inclusion *versus* 29,8±21,2 à 5 ans)
- Une amélioration significative de la qualité de vie mesurée par le score EQ-5D (0,45±0,17 à l'inclusion *versus* 29,9±21,2 à 5 ans)

Parmi les 43 évènements indésirables graves déclarés, aucun n'était lié au dispositif. Trois patients (3%) ont subi une reprise chirurgicale dans les 5 ans.

D'un point de vue méthodologique, cette étude est non randomisée et non comparative. Toutefois, elle permet d'apprécier l'efficacité et la sécurité à 5 ans des implants IFUSE IMPLANT SYSTEM de première génération.

L'étude Tran *et al.*⁸ 2019 est une revue systématique de la littérature avec méta-analyse ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et les bénéfices cliniques pour les patients associés à la fusion mini-invasive de l'ASI *versus* la chirurgie avec des vis. Une recherche jusqu'en décembre 2017 a été menée.

Vingt études ont été sélectionnées dont 14 relatives à IFUSE IMPLANT SYSTEM et 6 aux vis. Parmi les études sélectionnées dans cette méta-analyse deux études (Polly *et al.* 2016¹¹ et Duhon *et al.* 2016¹²) avaient été prises en compte dans l'avis de la CNEDiMTS de 2017¹.

La différence moyenne standardisée (DMS) a été utilisée comme statistique récapitulative pour la mise en commun des résultats des différentes études.

Les résultats ont été classés en 3 catégories en fonction des similitudes des mesures : douleur, incapacité/fonction physique et qualité de vie :

| | Groupe IFUSE IMPLANT SYSTEM | Groupe Vis |
|------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Effectif | De 10 à 172 sujets (médiane = 60 sujets) | De 6 à 149 sujets (médiane = 20 sujets) |
| | <i>Différence moyenne standardisée</i> | <i>Différence moyenne standardisée</i> |
| Douleur | 2,08 [1,77 ;2,32] _{95%} | 1,28 [0,47 ;2,09] _{95%} |
| Incapacité/Fonction physique | 1,68 [1,43 ;94] _{95%} | 0,26 [1,43 ;1,94] _{95%} |
| Qualité de vie | 0,99 [0,75 ;1,24] _{95%} | 0,60 [0,33 ;0,88] _{95%} |
| Effet cumulé | 1,64 [1,48 ;1,81] _{95%} | 0,72 [0,21 ;1,23] _{95%} |

¹¹ Polly D., Swofford J., Whang P., Frank C., Glaser J., Limoni R et al., «Two-Year Outcomes from a Randomized Controlled Trial of Minimally Invasive Sacroiliac Joint Fusion vs Non-Surgical Management,» *Sacroiliac Joint Dysfunction*. volume 10 article 28 (2016)

¹² Duhon B., Bitan F., Lockstadt H., Kovalsky D., Cher D., Hillen T., «Triangular Titanium Implants for Minimally Invasive Sacroiliac Joint Fusion: 2-Year Follow-Up from a Prospective Multicenter Trial,» *Int J Spine Surg.* (2016) 20;10:13. eCollection

Les résultats montrent un effet du traitement dans toutes les catégories en faveur du groupe IFUSE IMPLANT SYSTEM (scores de douleur, incapacité et qualité de vie) par rapport aux groupes avec vis.

Compte tenu de la très grande hétérogénéité (échantillons, protocoles, type d'étude, durée de suivi) et de la faible qualité méthodologique des études sélectionnées (GRADE 0 ou 1), cette méta-analyse est difficilement interprétable.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Des données spécifiques fournies à l'appui de la demande sont :

- Une étude prospective multicentrique en ouvert non comparative : étude Patel *et al.* (2020)¹³ ;
- Une analyse des bases de données : étude Cher *et al.* (2018)¹⁴. Cette étude réalisée à partir de la base de données des réclamations, reçues par la firme, relatives à IFUSE IMPLANT SYSTEM et IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM, est détaillée dans la partie événements indésirables des essais cliniques (4.1.1.4.1)

L'étude Patel *et al.*¹³ 2020 (étude SALLY) est une étude prospective, multicentrique (11 centres aux Etats-Unis), non comparative, ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'arthrodèse de l'ASI avec IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM chez des patients avec des douleurs de l'ASI résistantes au traitement conservateur depuis au moins 6 mois. Le diagnostic était posé grâce à l'algorithme standard basé sur l'historique clinique, le résultat positif à au moins 3 des 5 manœuvres d'examen physique spécifiques à l'ASI ; et d'une diminution de la douleur d'au moins 50% après injection d'un anesthésique local dans la ou les ASI concernées. La durée de suivi prévue au protocole était de 60 mois.

Cinquante et un patients ont été implantés avec IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM entre octobre 2017 et janvier 2019. Le suivi à 12 mois est disponible pour 90% (46/51) des sujets. L'âge moyen était de 53,2±15 ans et 76,5% (39/51) des sujets étaient des femmes.

Le critère de jugement principal était l'amélioration du score ODI à 6 mois par rapport à l'inclusion. Les auteurs ont établi l'hypothèse d'une amélioration du score de l'ODI jugée positive si, à 6 mois, une amélioration moyenne de 25 points (avec une marge de non-infériorité de 10 points) était mesurée. L'amélioration de 25 points a été choisie sur la base des résultats des données de la littérature relatives à IFUSE IMPLANT SYSTEM.

Parmi les 51 patients inclus, une greffe osseuse (autogreffe ou allogreffe) a été réalisée dans 45% des cas pendant l'intervention.

A 6 mois, l'étude rapporte une diminution significative du score de l'ODI moyen par rapport à l'inclusion mais les résultats chiffrés ne sont pas rapportés.

Les résultats de critères de jugement secondaires sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

| | Inclusion | 6 mois | 12 mois |
|-------------------------------------------------------|-------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Incapacité (score ODI) <i>Moyenne (écart-type)</i> | 52,8 (12,3) | - | 28 (écart-type non précisé) |
| Douleur (VAS) <i>Moyenne (écart-type)</i> | 78,5 (11) | - | Diminution moyenne de 58 points par rapport à l'inclusion (écart-type non précisé) |

¹³ Patel V., Kovalsky D., Meyer S., Chowdhary A., Lockstadt H., Tychy F., et al. « Prospective Trial of Sacroiliac Joint Fusion Using 3D-Printed Triangular Titanium Implants ». *Medical Devices (Auckland, N.Z.)* 13 (2020): 173-82.

¹⁴ Cher D., Wroe K., Reckling W., et Yerby « Postmarket Surveillance of 3D-Printed Implants for Sacroiliac Joint Fusion ». *Medical Devices (Auckland, N.Z.)* 11 (2018): 337 43.

| | Inclusion | 6 mois | 12 mois |
|----------------------------------------------------------------------------|------------|--------|-------------------------------|
| Qualité de vie (EQ5D-TTO) <i>Moyenne (écart-type)</i> | 0,47 (0,2) | - | 0,72 (écart-type non précisé) |
| Croissance osseuse évaluée par analyse radiographique (% <i>moyen</i>) | - | 70 % | 77 % |
| Patients consommant des opioïdes (%) | 57% | - | 22% |
| Patients exerçant une activité professionnelle à plein temps (%) | 31% | - | 35% |

Cette étude non comparative rapporte une amélioration à 12 mois en termes de score ODI, de douleur, de qualité de vie et de croissance osseuse chez les patients implantés avec IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM.

Une comparaison historique de nature exploratoire a été réalisée à partir des résultats d'études précédentes (études SIFI¹⁵, INSITE¹⁶ et iMIA **Erreur ! Signet non défini.**). Celle-ci n'est pas interprétable compte tenu de l'absence de comparaison des caractéristiques des populations implantées, l'absence de détail sur la méthodologie statistique et des nombreux biais liés à l'hétérogénéité des études. Elle ne permet pas de conclure quant à la non-infériorité ou l'équivalence de IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM par rapport à la gamme antérieure.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Etude Patel et al.¹³

A 12 mois de l'étude SALLY, 112 évènements indésirables dont 1 relatif au dispositif IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM ont été rapportés pour 43 patients (93,5%) qui ont conduit à 2 reprises (4,6%).

Les causes de reprise étaient la migration de l'implant supérieur (n=1). L'autre reprise était due à un accident de voiture (n=1).

Les autres évènements rapportés relatifs à l'intervention sont les suivants :

- Considéré comme définitivement lié aux pansements placés au bloc opératoire :
 - Eruption cutanée (n=1 ; 2,3%)
- Considérés comme probablement liés à l'intervention :
 - Dysfonctionnement de la hanche (n=1 ; 2,3%),
 - Anémie (n=1 ; 2,3%),
 - Douleur temporaire au niveau du site chirurgical (n=1 ; 2,3%),
 - Bursite trochantérienne (n=1 ; 2,3%),
 - Rupture de plaie (n=1 ; 2,3%),

¹⁵ L'étude SIFI (N=172) est une étude prospective multicentrique non comparative ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'IFUSE.

¹⁶ Les études contrôlées randomisées et multicentriques INSITE (N=102) et iMIA (N=52) avaient pour objectif de comparer les résultats d'efficacité et de sécurité du traitement chirurgical (IFUSE) aux traitements conservateurs.

Etude Cher et al.¹⁴

Cette étude est une analyse de la base de données du fabricant (Etats-Unis et Canada) des réclamations post marché, entre janvier 2015 et juin 2018, après la pose d'implants IFUSE IMPLANT SYSTEM (n=11 070) ou IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM (n=3 140). A partir du second trimestre 2019, IFUSE 3D représente plus de 80% des poses.

837 réclamations ont été rapportées au fabricant. Les principales causes de réclamation portaient sur la reprise chirurgicale, la douleur ou le problème d'instrument.

Un total de 173 réclamations relatives à la douleur (170 avec IFUSE et 3 avec IFUSE-3D) a été rapporté au fabricant. Une analyse effectuée par le fabricant n'a pas montré de différence entre IFUSE et IFUSE 3D.

Les réclamations liées à l'instrumentation représentent un taux moyen de 1,3% constant au cours du temps et aucune comparaison n'a été effectuée entre les deux implants (même instrumentation).

Un total de 435 reprises chirurgicales a été rapporté : 409 pour IFUSE IMPLANT SYSTEM et 26 pour IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM.

Pour les chirurgies effectuées après le 1er janvier 2015, l'estimation du taux cumulé de reprises chirurgicales sur un an était de 1,5% pour IFUSE IMPLANT SYSTEM et de 1,0% pour IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM. La malposition d'un implant causant une douleur nerveuse symptomatique était la raison la plus courante (n=151, 54%)

Pour IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM, les causes des 26 reprises étaient : mauvais positionnement de l'implant (n=25) et fixation insuffisante (n=1).

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

France :

Les implants IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM n'ont pas encore été commercialisés en France. Aucune donnée de matériovigilance n'est donc encore disponible.

Europe (France exclue) :

Les données transmises par le demandeur rapportent, sur la période allant de 2017 à septembre 2020, un taux cumulé d'événements de 0,65%.

Les événements décrits, pour la période allant de 2017 à septembre 2020, sont :

- Révision-fixation insuffisante : n = 3 ;
- Révision-mauvais positionnement : n = 26 ;
- Révision-autres : n = 3.

Etats-Unis :

Les données transmises par le demandeur rapportent, sur la période allant de 2015 à septembre 2020, un taux cumulé d'événements de 0,36%.

Les événements décrits, pour la période allant de 2015 à septembre 2020, sont :

- Révision-fixation insuffisante : n = 12 ;
- Révision-mauvais positionnement : n = 128 ;
- Révision-autres : n = 16 ;
- Autres médicales : n=15 ;
- Décès : n=1.

Au total, les données de suivi à moyen terme disponibles pour les implants de la gamme antérieure montrent une persistance du taux de succès à 2 ans et 5 ans. Une étude spécifique d'IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM est fournie. Ses résultats rapportent une amélioration des scores de douleur, handicap et qualité de vie à 12 mois sans toutefois les comparer statistiquement à l'implant de précédente génération. Les données de tolérance et l'analyse des réclamations post-marché après la pose d'implants IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM rapportent par ailleurs des complications et des reprises chirurgicales de même type que celles observées dans les études relatives à IFUSE IMPLANT SYSTEM. L'ensemble des données fournies pour IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM ne remettent pas en cause les conclusions de la Commission concernant les implants de la gamme antérieure et permettent l'extrapolation à la nouvelle version proposée pour cet implant.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de première intention de la douleur chronique de l'articulation sacro-iliaque est un traitement conservateur qui peut inclure ¹⁷ :

- Un traitement psycho-social
- Un traitement médicamenteux approprié et personnalisé de la douleur (antalgique et AINS)
- Une kinésithérapie
- Des infiltrations intra-articulaires de corticostéroïdes
- Des infiltrations périarticulaires
- Une dénervation par radiofréquence

Le traitement chirurgical est envisagé lors de douleurs chroniques persistantes qui ne répondent pas aux traitements conservateurs.

Les techniques chirurgicales comprennent la chirurgie par arthrotomie (arthrodèse classique de l'articulation sacro-iliaque lors d'une chirurgie ouverte) ou l'arthrodèse par voie transpériéale avec guidage radiologique.

Aucune recommandation professionnelle récente n'a été retrouvée concernant la chirurgie par arthrotomie. Les recommandations européennes de 2008¹⁸, précise que des essais contrôlés randomisés sont nécessaires afin d'établir l'intérêt de l'arthrodèse classique de l'articulation sacro-iliaque lors d'une chirurgie ouverte, chez les patients non soulagés par le traitement conservateur.

L'audition de partie prenante lors de l'examen du dossier de l'implant de précédente génération avait souligné le manque d'alternative chirurgicale disponible, compte-tenu notamment au caractère invasif de l'arthrodèse par arthrotomie.

Au vu des données, la Commission estime que le dispositif IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de la dysfonction de l'articulation sacro-iliaque causée par une disjonction de l'articulation sacro-iliaque ou une sacro-iliite dégénérative, en deuxième intention, chez les patients non soulagés par un traitement conservateur.

¹⁷ NICE, « Minimally invasive sacroiliac joint fusion surgery for chronic sacroiliac pain » NICE guideline, April 2017.

¹⁸ Vleeming, Albert, Ostgaard, Sturesson, Stuge, « European guideline for the diagnosis and treatment of pelvic girdle pain, » Eur Spine J (2008) 17:794-819.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt d'IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM dans le traitement de la douleur en cas de dysfonction de l'articulation sacro-iliaque causée par une disjonction de l'articulation sacro-iliaque ou une sacro-iliite dégénérative chez les patients non soulagés par un traitement conservateur

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La pathologie concernée est la dysfonction de l'articulation sacro-iliaque causée par une disjonction de l'articulation sacro-iliaque ou une sacro-iliite dégénérative.

Cette dysfonction de l'articulation sacro-iliaque va être à l'origine de douleurs qui vont avoir diverses localisations. Elles peuvent concerner la fesse dans 94% des cas mais aussi la face postérieure de la cuisse ou la zone sous le genou. Ces douleurs concernent également dans 72 % des cas le rachis lombaire bas.¹⁹

Une altération de la qualité de vie peut être occasionnée par ces douleurs.

Les causes de disjonction de l'articulation sacro-iliaque peuvent être un traumatisme, une grossesse, une intervention ayant nécessité une fixation au niveau lombaire et une anomalie anatomique ou la pratique à haut niveau de certains sports.

Quelle qu'en soit l'étiologie, la dysfonction de l'articulation sacro-iliaque est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, il n'existe aucune donnée épidémiologique sur le nombre de diagnostics de dysfonctionnements de l'articulation sacro-iliaque.

Les dysfonctions de l'articulation sacro-iliaque sont à l'origine de douleurs lombaires chroniques chez 15 à 30% des patients souffrant de douleurs lombaires^{17,1917}.

Selon la base de données ATIH, les nombres d'hospitalisations de 2015 à 2019 pour lombalgie sont les suivants :

| Code CIM-10 : M545 « lombalgie basse » | | | | | | |
|----------------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|---------|
| Année | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | Moyenne |
| Effectif* | 7 069 | 7504 | 7 004 | 7 124 | 7 133 | 7167 |

04.2.3. IMPACT

Chez le patient souffrant de douleurs de l'articulation sacro-iliaque non soulagées par un traitement conservateur, IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM répond à un besoin thérapeutique non couvert chez les patients non répondeurs aux traitements conservateurs.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En raison de son action sur la dysfonction de l'articulation sacro-iliaque causée par une disjonction de l'articulation sacro-iliaque ou une sacro-iliite dégénérative chez

¹⁹ Berthelot JM., Laslett M. « par quels signes cliniques s'assurer au mieux qu'une douleur est bien d'origine sacro-iliaque ? » Revue du rhumatisme 76 (2009) 741-749

les patients non soulagés par un traitement conservateur et en l'absence d'alternative disponible pour ces patients, la Commission considère que IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM a un intérêt en 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 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 :

Traitement de deuxième intention de la dysfonction de l'articulation sacro-iliaque causée par une disjonction de l'articulation sacro-iliaque ou une sacro-iliite dégénérative chez les patients non soulagés par un traitement conservateur.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La pose du dispositif IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM doit être réservée à des chirurgiens ayant l'habitude d'utiliser la chirurgie guidée par imagerie et ayant suivi une formation spécifique à la pose d'IFUSE IMPLANT SYSTEM par compagnonnage.

Le diagnostic clinique de douleur de l'articulation sacro-iliaque doit être confirmé par un diagnostic adéquat.

La positivité à trois des cinq manœuvres de provocation de la douleur (test en écartement des ailes iliaques, test en rapprochement des ailes iliaques, le test en compression verticale de chaque ASI, le test en appui sur le sacrum, le test en cisaillement des deux ASI en décubitus dorsal) ainsi que les données de l'interrogatoire, associées à la palpation de l'ASI permettent de sélectionner au mieux les patients susceptibles de bénéficier d'injections diagnostiques d'anesthésiques ou de corticoïdes dans l'articulation sacro-iliaque. Si la réaction clinique à l'injection est significativement positive, l'articulation sacro-iliaque peut être considérée comme la source de la douleur.¹⁹

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEUR RETENU

Le comparateur retenu par la commission est IFUSE IMPLANT SYSTEM.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les modifications de conception d'IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM par rapport à la génération antérieure permettent notamment l'ajout de greffe osseuse (allogreffe/autogreffe) lors de la pose de l'implant. Cependant aucune étude n'est apportée pour comparer IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM à la version antérieure de ce dispositif, IFUSE IMPLANT SYSTEM.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de IFUSE 3DTM IPLANT SYSTEM par rapport à IFUSE IMPLANT SYSTEM.

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

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier de IFUSE 3DTM IMPLANT SYSTEM. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ce dispositif et d'autre part, sa place dans la stratégie thérapeutique.

Dans le cas de ce dispositif, il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques dans la littérature relative aux indications retenues. En 2017, l'estimation de la population cible pour IFUSE IMPLANT SYSTEM d'après l'avis de la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatique, était de l'ordre de 600 patients par an.

La population cible ne peut être estimée. Néanmoins la population rejointe correspondant aux patients effectivement traités peut être approchée à partir des données des patients implantés par la génération antérieure IFUSE IMPLANT SYSTEM.

Une analyse des données brutes 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 a été réalisée par la HAS.

En sélectionnant les séjours au cours duquel a été réalisé l'acte « NEDB454 : Arthrodèse de l'articulation sacro-iliaque par voie transpériéale, avec guidage radiologique », on dénombre en 2019 :

- 115 patients distincts concernés

En sélectionnant le code LPP d'IFUSE IMPLANT SYSTEM (3147413), on dénombre en 2019 :

- 79 implants chez 60 patients distincts.

Le nombre de patients pour lesquels au moins un implant a été remboursé n'est pas totalement en corrélation avec le nombre de patients pour lesquels un acte a été codé.

La population cible ne peut être estimée, en l'absence de donnée épidémiologique spécifiques à l'indication. A titre informatif, en 2019, la population rejointe est comprise entre 60 et 115 patients.