

**AVIS SUR LES  
DISPOSITIFS  
MEDICAUX****PRODISC-C VIVO**

## Prothèse discale cervicale

## Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 5 juillet 2022**

Faisant suite à l'examen du 24 mai 2022, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 7 juin 2022. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 5 juillet 2022. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 5 juillet 2022.

**Demandeur** : CENTINEL SPINE SCHWEIZ GmbH (Suisse)

**Fabricant** : CENTINEL SPINE, LLC (États-Unis)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

**L'essentiel****Indications  
revendiquées**

« Maladie dégénérative du disque cervical (cervicalgie, radiculalgie avec radiculopathie et/ou myélopathie, avec ou sans déficit neurologique suivant un trajet spécifique entre C3 et C7),

- chronique et invalidante ;
- liée à un ou deux disques(s) dégénératif(s) cervical(aux) ayant gardé une mobilité et situé(s) entre les niveaux C3-C4 et C6-C7 ;
- résistante à un traitement conservateur bien conduit pendant au moins 6 semaines ;
- chez un sujet squelettiquement mature. »

**Service attendu (SA)****Insuffisant**

## Données analysées

### Données non spécifiques

- Recommandations de *International Society for the Advancement of Spine Surgery* (ISASS), 2021
- Recommandations de *Blue Cross Blue Shield Association* (BCBSA), 2021

### Données spécifiques à PRODISC-C, version antérieure de PRODISC-C VIVO

- 1 étude contrôlée randomisée américaine incluant 209 patients implantés à un niveau cervical et suivis à 2 ans ainsi que l'analyse post hoc à 7 ans de suivi pour 152 patients
- 1 étude monocentrique et non comparative portant sur 38 patients suivis à 10 ans

### Données spécifiques à PRODISC-C VIVO

- 1 argumentaire d'équivalence technique entre PRODISC-C et PRODISC-C VIVO
- 1 étude monocentrique comparative (PRODISC-C vs PRODISC-C VIVO) et non randomisée portant sur 82 patients suivis à 2 ans
- 1 étude monocentrique et non comparative portant sur 28 patients suivis à 5 ans

Avis 2 définitif

# Sommaire

---

|           |                                        |           |
|-----------|----------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Objet de la demande</b>             | <b>4</b>  |
| 1.1       | Qualification de la demande            | 4         |
| 1.2       | Modèles et références                  | 4         |
| 1.3       | Conditionnement                        | 4         |
| 1.4       | Revendications du demandeur            | 4         |
| <b>2.</b> | <b>Historique du remboursement</b>     | <b>4</b>  |
| <b>3.</b> | <b>Caractéristiques du produit</b>     | <b>5</b>  |
| 3.1       | Marquage CE                            | 5         |
| 3.2       | Description                            | 5         |
| 3.3       | Fonctions assurées                     | 5         |
| 3.4       | Acte(s) associé(s)                     | 5         |
| <b>4.</b> | <b>Service attendu (SA)</b>            | <b>6</b>  |
| 4.1       | Intérêt du produit                     | 6         |
| 4.2       | Intérêt de santé publique              | 19        |
| 4.3       | Conclusion sur le Service attendu (SA) | 20        |
|           | <b>Annexes</b>                         | <b>21</b> |

# 1. Objet de la demande

## 1.1 Qualification 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).

## 1.2 Modèles et références

La demande d'inscription concerne 18 références correspondant à différentes hauteurs (5/6/7 mm) et surfaces d'appui (M, MD, L, LD, XL, XLD) :

| Taille de surface d'appui                  | Hauteur 5 mm | Hauteur 6 mm | Hauteur 7 mm |
|--------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| M - Largeur : 15 mm - Profondeur : 12 mm   | 04.670.925S  | 04.670.926S  | 04.670.927S  |
| MD - Largeur : 15 mm - Profondeur : 14 mm  | 04.670.935S  | 04.670.936S  | 04.670.937S  |
| L - Largeur : 17 mm - Profondeur : 14 mm   | 04.670.945S  | 04.670.946S  | 04.670.947S  |
| LD - Largeur : 17 mm - Profondeur : 16 mm  | 04.670.955S  | 04.670.956S  | 04.670.957S  |
| XL - Largeur : 19 mm - Profondeur : 16 mm  | 04.670.965S  | 04.670.966S  | 04.670.967S  |
| XLD - Largeur : 19 mm - Profondeur : 18 mm | 04.670.975S  | 04.670.976S  | 04.670.977S  |

## 1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

## 1.4 Revendications du demandeur

### 1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« *Maladie dégénérative du disque cervical (cervicalgie, radiculalgie avec radiculopathie et/ou myélopathie, avec ou sans déficit neurologique suivant un trajet spécifique entre C3 et C7),*

- *chronique et invalidante ;*
- *liée à un ou deux disques(s) dégénératif(s) cervical(aux) ayant gardé une mobilité et situé(s) entre les niveaux C3-C4 et C6-C7 ;*
- *résistante à un traitement conservateur bien conduit pendant au moins 6 semaines ;*
- *chez un sujet squelettiquement mature. »*

### 1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Le comparateur revendiqué est l'arthrodèse cervicale.

### 1.4.3 ASA revendiquée(s)

Le demandeur revendique une amélioration modérée du service attendu (ASA III) par rapport à l'arthrodèse cervicale.

# 2. Historique du remboursement

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

## 3. Caractéristiques du produit

### 3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par BSI (n°2797), Pays-Bas.

### 3.2 Description

Il s'agit d'une prothèse semi-contrainte possédant un couple de frottement de type métal-polyéthylène. L'implant se compose de deux plateaux d'ancrage en titane :

- le plateau supérieur, de forme convexe (sur la surface de contact osseux), avec une cupule en alliage métallique de chrome, de cobalt et de molybdène (CoCrMo),
- le plateau inférieur plat (sur la surface de contact osseux), avec un noyau (insert) en polyéthylène à très haute densité moléculaire (UHMWPE) sur le versant articulaire.

Sur leur surface externe, les plateaux inférieur et supérieur sont chacun munis de 6 pointes qui assurent la stabilité primaire de l'implant dans les vertèbres. Cette surface externe est revêtue d'une couche de titane poreux pour favoriser l'intégration de l'os à la surface de l'implant et assurer à long terme l'ostéo-intégration.

La prothèse discale PRODISC-C VIVO existe en 6 tailles de surface d'appui d'implant (M, MD, L, LD, XL et XLD) et en 3 hauteurs différentes (5, 6 et 7 mm).

### 3.3 Fonctions assurées

L'arthroplastie discale consiste à remplacer le disque intervertébral pathologique par une prothèse articulaire qui assure la mobilité de l'unité intervertébrale. La restauration de la hauteur intervertébrale et la libération des éléments nerveux visent à soulager les symptômes douloureux, neurologiques et fonctionnels des patients.

La restauration de la mobilité de l'unité vertébrale vise à diminuer le risque de dégénérescence des segments adjacents décrit avec l'arthrodèse. La conservation de la mobilité permettrait une meilleure répartition des contraintes le long de la colonne et protégerait ainsi les segments adjacents d'une hyper sollicitation mécanique, à l'origine d'une accélération du processus dégénératif discal, phénomène décrit dans la littérature et dit « syndrome des disques adjacents ».

### 3.4 Acte(s) associé(s)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 69, 01/04/2022), l'acte associé à la pose d'une prothèse discale cervicale est actuellement référencé sous le chapitre « 12.02.02.04 : Autres actes thérapeutiques sur les disques intervertébraux ».

LDKA900

Remplacement d'un disque intervertébral cervical par prothèse, par cervicotomie

Néanmoins, cet acte n'est pas pris en charge. Une évaluation conjointe des actes et du dispositif médical avait été réalisée lors de l'évaluation de la prothèse MOBI-C PLUG & FIT.

Dans son avis du 22/06/2021, les libellés des actes proposés par la commission étaient :

- Remplacement d'un disque intervertébral cervical par prothèse, par cervicotomie
- Remplacement de deux disques intervertébraux cervicaux par prothèses, par cervicotomie
- Ablation de prothèse discale cervicale

La Commission avait également recommandé de mettre en place des moyens nécessaires afin d'identifier le niveau cervical implanté pour les actes de remplacement de disque par prothèse.

## 4. Service attendu (SA)

### 4.1 Intérêt du produit

#### 4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

##### 4.1.1.1 Données non spécifiques

#### Recommandations professionnelles :

- Celles de « *North American Spine Society (NASS)* » émises par « *Coverage Committee* », États-Unis, 2015<sup>1</sup>

Ces recommandations ont été déjà décrites dans l'avis de la CNEDiMTS du 22/06/2021 relatif à la prothèse discale cervicale MOBI-C PLUG & FIT.

- Celles de « *International Society for the Advancement of Spine Surgery (ISASS)* », 2021<sup>2</sup>

#### Recommandations d'agences d'évaluation technologique étrangères :

- Celles de « *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* », Royaume-Uni, 2010<sup>3</sup>
- Celles du centre fédéral d'Expertise de Soins de Santé (KCE), Belgique, 2015<sup>4</sup>
- Celles de « *Health Quality Ontario* », Canada, 2019<sup>5,6</sup>

Ces recommandations ont été déjà décrites dans l'avis de la CNEDiMTS du 22/06/2021 relatif à la prothèse discale cervicale MOBI-C PLUG & FIT.

- Celles de « *Medical Services Advisory Committee (MSAC)* », Australie, 2006<sup>7</sup>, 2011<sup>8</sup> et 2018<sup>9</sup>

Les publications de 2006 et de 2011 sont des recommandations concernant l'utilisation des prothèses discales cervicales. Les recommandations de 2011 ont été déjà décrites dans l'avis de la CNEDiMTS du 22/06/2021 relatif à la prothèse discale cervicale MOBI-C PLUG & FIT.

<sup>1</sup> NASS. Cervical artificial disc replacement. 2015 <https://www.spine.org/coverage> [Consulté le 12/05/2022]

<sup>2</sup> Schroeder GD, Vaccaro AR, Divi SN, Reyes AA, Goyal DKC, Phillips FM, Zigler J. 2021 Position Statement From the International Society for the Advancement of Spine Surgery on Cervical and Lumbar Disc Replacement. *Int J Spine Surg*. 2021 Feb;15(1):37-46. doi: 10.14444/8004. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33900955; PMCID: PMC7931744.

<sup>3</sup> NICE. Interventional procedures guidance. Prosthetic intervertebral disc replacement in the cervical spine. 2010 <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg341/resources/prosthetic-intervertebral-disc-replacement-in-the-cervical-spine-pdf-1899867568189381> [Consulté le 12/05/2022]

<sup>4</sup> KCE. Remplacement total de disque cervical ou lombaire, 2015. <https://kce.fgov.be/fr/publication/report/remplacement-total-de-disque-cervical-ou-lombaire> [Consulté le 12/05/2022]

<sup>5</sup> Health Quality Ontario. Cervical Artificial Disc Replacement Versus Fusion for Cervical Degenerative Disc Disease: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2019 ; 19(3) : 1-223

<sup>6</sup> Cervical Artificial Disc Replacement Versus Fusion for Cervical Degenerative Disc Disease : Health Quality Ontario Recommendation. 2019

<sup>7</sup> MSAC. Artificial intervertebral disc replacement (Total disc arthroplasty). 2006 [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/434D54F1FE96BF14CA25801000123B52/\\$File/1090-One-Page-Summary.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/434D54F1FE96BF14CA25801000123B52/$File/1090-One-Page-Summary.pdf) [Consulté le 12/05/2022]

<sup>8</sup> MSAC. Artificial intervertebral disc replacement in patients with cervical degenerative disc disease. 2011 [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/FD4160B6D7E29A41CA25801000123B84/\\$File/1145\\_PSD.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/FD4160B6D7E29A41CA25801000123B84/$File/1145_PSD.pdf) [Consulté le 12/05/2022]

<sup>9</sup> MSAC. Artificial intervertebral disc replacement (AIDR) in patients with cervical degenerative disc disease. 2018 [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/FD4160B6D7E29A41CA25801000123B84/\\$File/PvA%201145%20Final%20PSD.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/FD4160B6D7E29A41CA25801000123B84/$File/PvA%201145%20Final%20PSD.pdf) [Consulté le 12/05/2022]

Les recommandations de 2006 étant antérieures, elles ne sont pas retenues. Concernant la publication du MSAC de 2018, il s'agit d'un rapport détaillant les données en vie réelle de l'utilisation des prothèses discales cervicales en Australie (principalement le nombre de dispositifs utilisés, patients, prescripteurs et leurs caractéristiques). Aucune donnée clinique étant rapportée dans cette publication, elle n'est pas retenue.

- Celles de « *Blue Cross Blue Shield Association (BCBSA) of Kansas* », Etats-Unis, 2021<sup>10</sup>

Les nouvelles recommandations retenues par rapport à l'évaluation de la CNEDiMTS de MOBI-C PLUG & FIT, sont décrites ci-dessous.

#### **« *International Society for the Advancement of Spine Surgery (ISASS)* », 2021**

##### **2021 Position Statement From the International Society for the Advancement of Spine Surgery on Cervical and Lumbar Disc Replacement**

L'ISASS est une société internationale à but non lucratif qui a pour objectif de discuter et d'évaluer les stratégies thérapeutiques existantes et de nouvelles idées relatives à la chirurgie du rachis<sup>11</sup>.

La méthode d'évaluation pour élaborer ces recommandations n'est pas précisée. L'argumentaire repose principalement sur des données cliniques issues des études IDE (Investigational Device Exemption) réalisées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché par le FDA depuis 2000 et des méta-analyses. Les données sont actualisées par rapport à « ISASS Policy Statement - Cervical Artificial Disc »<sup>12</sup> de 2014 décrit dans l'avis antérieur. Dans ces nouvelles recommandations, l'ISASS conclut également que l'arthroplastie est une alternative viable à l'arthrodèse chez des patients sélectionnés.

#### **« *Blue Cross Blue Shield Association (BCBSA) of Kansas* », Etats-Unis, 2021**

##### **Artificial Intervertebral Disc : Cervical Spine**

La BCBSA est une association indépendante chargée d'évaluer l'efficacité d'un traitement en vue de son remboursement par des assureurs privés aux Etats-Unis. L'évaluation repose sur l'analyse de la littérature effectuée jusqu'au 11/03/2021.

Selon la BCBSA, les données disponibles montrent que l'arthroplastie cervicale est au moins aussi efficace que le traitement standard de référence, à savoir l'arthrodèse cervicale. Elle conclut que le niveau de preuve est suffisant pour déterminer que l'arthroplastie cervicale améliore l'état de santé des patients.

#### **4.1.1.2 Données spécifiques à PRODISC-C, version antérieure du dispositif PRODISC-C VIVO**

Les éléments de preuve spécifiques fournis par le demandeur s'appuient sur :

- 2 études contrôlées randomisées :
  - L'essai IDE (*Investigational Device Exemption*), mis en place dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché par le FDA. Le protocole de cet essai est également fourni<sup>13</sup>. Cette étude a fait l'objet de 3 publications :

<sup>10</sup> BCBSA of Kansas. Artificial Intervertebral Disc: Cervical Spine. 2021 <https://www.bcbsks.com/medical-policies/artificial-intervertebral-disc-cervical-spine> [Consulté le 06/05/2022]

<sup>11</sup> Recommandations publiées dans « *International Journal of Spine Surgery* », revue officielle de l'ISASS. <https://www.ijssurgery.com/page/About/Aboutjournal> [Consulté le 20/04/2021]

<sup>12</sup> Coric D. ISASS Policy Statement - Cervical Artificial Disc. *Int J Spine Surg.* 2014 ; 8 : 6

<sup>13</sup> Protocole PRODISC-C IDE – révision D- 27/08/2003

- Murrey et al., 2009<sup>14</sup> : résultats finaux de l'étude IDE à 2 ans de suivi
- Zigler et al., 2013<sup>15</sup> : analyse post hoc à 5 ans de suivi
- Janssen et al., 2015<sup>16</sup> : analyse post hoc à 7 ans de suivi

Compte tenu de la disponibilité des données à 7 ans de suivi, la publication de Zigler et al., n'a pas été retenue.

- L'étude de Nabhan et al., 2007<sup>17</sup>. Il s'agit d'un essai monocentrique (Allemagne) dont l'objectif principal était d'évaluer la cinématique segmentaire de l'arthroplastie cervicale avec la prothèse PRODISC-C par rapport à l'arthrodèse. Il portait sur 49 patients (25 dans le groupe arthroplastie et 24 dans le groupe arthrodèse) suivis à 3 ans. Aucune hypothèse statistique n'avait été définie à priori et les patients étaient randomisés par tirage de cartes dans des enveloppes scellées. Compte tenu de sa faible qualité méthodologique et de la disponibilité de l'étude multicentrique IDE de meilleure qualité, cette étude n'a pas été retenue.
- 2 études non comparatives :
  - Zigler et al., 2020<sup>18</sup>. Il s'agit d'une série de cas consécutifs provenant d'un centre (États-Unis). L'objectif de cette étude était de déterminer le taux de réinterventions après implantation de la prothèse PRODISC-C chez 535 patients dont 115 ayant des implantations hybrides (arthrodèse et prothèse). Compte tenu de la durée de suivi hétérogène (entre 24 et 181 mois) et de la disponibilité d'autres données documentant le taux de réintervention, cette étude n'a pas été retenue. La majorité des patients (68 %) était implantée à un niveau cervical.
  - Mehren et al., 2017<sup>19</sup>. Il s'agit d'une étude monocentrique (Allemagne) qui vise à évaluer l'efficacité clinique à long terme (10 ans) de la préservation de la mobilité avec la prothèse PRODISC-C chez 38 patients implantés.

L'ensemble des études retenues sont décrites ci-dessous.

### Étude IDE (Murrey et al., 2009)

Il s'agit d'une étude américaine multicentrique (13 centres) contrôlée randomisée et de recueil prospectif.

L'**objectif principal** était de comparer la sécurité et l'efficacité de PRODISC-C par rapport à l'arthrodèse dans le traitement de la discopathie symptomatique cervicale à un niveau entre C3 et C7.

La durée de suivi était de 24 mois. Les patients étaient revus à 6 semaines, 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois post chirurgie.

Le **critère de jugement principal** était un critère de succès composite évalué à 24 mois constitué des paramètres suivants :

<sup>14</sup> Murrey D, Janssen M, Delamarter R, Goldstein J, Zigler J, Tay B et al. Results of the prospective, randomized, controlled multicenter Food and Drug Administration investigational device exemption study of the ProDisc-C total disc replacement versus anterior discectomy and fusion for the treatment of 1-level symptomatic cervical disc disease. Spine J. 2009 Apr;9(4):275-86.

<sup>15</sup> Zigler JE, Delamarter R, Murrey D, Spivak J, Janssen M. ProDisc-C and anterior cervical discectomy and fusion as surgical treatment for single-level cervical symptomatic degenerative disc disease: five-year results of a Food and Drug Administration study. Spine (Phila Pa 1976). 2013 Feb 1;38(3):203-9.

<sup>16</sup> Janssen ME, Zigler JE, Spivak JM, Delamarter RB, Darden BV 2nd, Kopjar B. ProDisc-C Total Disc Replacement Versus Anterior Cervical Discectomy and Fusion for Single-Level Symptomatic Cervical Disc Disease: Seven-Year Follow-up of the Prospective Randomized U.S. Food and Drug Administration Investigational Device Exemption Study. J Bone Joint Surg Am. 2015 Nov 4;97(21):1738-47.

<sup>17</sup> Nabhan A, Steudel WI, Nabhan A, Pape D, Ishak B. Segmental kinematics and adjacent level degeneration following disc replacement versus fusion: RCT with three years of follow-up. J Long Term Eff Med Implants. 2007;17(3):229-36.

<sup>18</sup> Zigler JE, Guyer RD, Blumenthal SL, Ohnmeiss DD. Analysis of re-operations after cervical total disc replacement in a consecutive series of 535 patients receiving the ProDisc-C device. Eur Spine J. 2020 Nov;29(11):2683-2687.

<sup>19</sup> Mehren C, Heider F, Siepe CJ, Zillner B, Kothe R, Korge A et al. Clinical and radiological outcome at 10 years of follow-up after total cervical disc replacement. Eur Spine J. 2017 Sep;26(9):2441-2449.

- Succès NDI : amélioration du score NDI<sup>20</sup> d'au moins de 20 % (protocole) ou de 15 points (FDA) par rapport à l'inclusion
- Succès neurologique : amélioration ou maintien des paramètres neurologiques (moteurs, sensoriels et réflexes)
- Succès du dispositif : absence de retrait, révision, réintervention ou fixation supplémentaire au niveau de l'implant
- Absence d'EI lié au dispositif ou son implantation

**Méthode d'analyse** : analyse en non-infériorité. La borne de non-infériorité était fixée à 15 % dans le protocole et 10 % par la FDA avec une limite de confiance unilatérale à 95 %. Le nombre de sujets nécessaires avait été calculé avec le seuil à 15 %.

Les patients avaient été randomisés suivant un rapport 1 : 1 dans 2 groupes de traitement :

- L'arthroplastie avec la prothèse discale cervicale PRODISC-C,
- L'arthrodèse avec l'allogreffe d'os cortical stabilisée par une plaque cervicale antérieure

|                                          | PRODISC-C<br>(n=103) | Arthrodèse<br>(n=106) | Différence | p-value  |
|------------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------|----------|
| Taux de succès global selon le protocole | 77,2 %               | 74,3 %                | -2,9 %     | p=0,0017 |
| Taux de succès global selon FDA          | 72,3 %               | 68,3 %                | -4,0 %     | p=0,0105 |

Entre août 2003 et octobre 2004, 209 patients ont été inclus dans 13 centres : 103 patients dans le groupe PRODISC-C et 106 patients dans le groupe arthrodèse.

#### Résultats finaux à 2 ans de suivi

La FDA avait demandé de réaliser une analyse complémentaire en recalculant le taux de succès global avec 2 modifications par rapport au protocole. Les modifications demandées par la FDA portaient sur :

- Le Succès NDI qui était défini comme une amélioration du score NDI d'au moins de 15 points par rapport à l'inclusion,
- Le seuil de non-infériorité qui était fixé à 10 %.

D'un point de vue méthodologique, pour conclure sur la non-infériorité, la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) de la différence doit être inférieure à la marge de non-infériorité en analyse per protocole. L'intervalle de confiance et le type d'analyse n'étant pas renseignés dans la publication, il n'est pas possible de conclure. Néanmoins, le rapport FDA mentionne que la borne supérieure de l'IC était de 7,10 % pour la différence du taux de succès global selon le protocole et de 7,0 % pour le taux de succès calculé selon les exigences de la FDA.

#### Analyse post hoc à 7 ans de suivi (Janssen et al., 2015)

Parmi les 209 patients implantés, les résultats étaient disponibles pour 152 patients à 7 ans de suivi (6 retraits de consentement, 6 décès, 28 consentements non signés et 13 perdus de vue).

|                                               | PRODISC-C (n=103)        | Arthrodèse (n=106)       | p-value |
|-----------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| Amélioration score NDI –<br>moyenne [IC 95 %] | -31,87 [-36,34 ; -27,40] | -30,30 [-34,95 ; -25,66] | NS      |

<sup>20</sup> Score d'incapacité comprenant 10 items : chaque item est noté sur une échelle de notation de 0 à 5, dans laquelle 0 signifie « aucune gêne/incapacité liée à la douleur » et 5 signifie « incapacité totale ». Tous les points sont additionnés pour obtenir un score total, où 0 point ou 0 % signifiant pas de limitation d'activité, et 50 points ou 100 % signifiant une limitation complète de l'activité.

|                                                                           |                       |                       |          |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| <b>Succès neurologique <sup>a</sup></b>                                   | 88 % (64/73)          | 89 % (56/63)          |          |
| <b>Amélioration douleur bras (EVA) - moyenne [IC 95 %]</b>                | -4,1 cm [-4,7 ; -3,4] | -3,9 cm [-4,5 ; -3,2] |          |
| <b>Amélioration douleur cou (EVA) - moyenne [IC 95 %]</b>                 | -4,6 cm [-5,2 ; -3,9] | -4,3 cm [-5,0 ; -3,6] |          |
| <b>Satisfaction (EVA) - moyenne ± EC</b>                                  | 8,6 ± 2,4 cm          | 8,2 ± 2,9 cm          |          |
| <b>Amélioration score SF-36<sup>21</sup> physique - moyenne [IC 95 %]</b> | 12,24 [9,98 ; 14,51]  | 12,09 [9,70 ; 14,48]  |          |
| <b>Amélioration score SF-36<sup>21</sup> mental - moyenne [IC 95 %]</b>   | 8,93 [6,26 ; 11,60]   | 6,93 [4,11 ; 9,75]    |          |
| <b>ROM<sup>22</sup> Flexion/Extension - moyenne ± EC</b>                  | 8,12° ± 5,91°         | 0,66° ± 0,58°         | p<0,0001 |

<sup>a</sup> : chez patients n'ayant pas eu de chirurgie secondaire

Aucune différence significative n'est rapportée en termes d'utilisation de narcotiques puissants et de myorelaxants.

### Mehren et al.,2017

Il s'agit d'une étude monocentrique (Allemagne) non comparative avec recueil prospectif.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité clinique à long terme de la préservation de la mobilité avec la prothèse PRODISC-C.

Entre octobre 2003 et août 2005, tous les patients consécutifs atteints de discopathie dégénérative cervicale avec des symptômes cliniques de radiculopathie et non répondeurs au traitement conservateur avaient été inclus dans cette étude. La myélopathie était un critère d'exclusion.

Les critères de jugement étaient multiples sans hiérarchisation. Aucune hypothèse n'était définie a priori.

Au total, 50 patients étaient implantés avec 70 prothèses PRODISC-C. La répartition des niveaux traités était la suivante :

- 1 niveau traité : 27 patients (57,4 %)
- 2 niveaux traités : 17 patients (36,2 %)
- 3 niveaux traités : 3 patients (6,4 %)

L'âge moyen des patients était de 44,8 ans (étendue : 25 – 67 ans). La durée moyenne de suivi était de 10,2 ans (étendue : 9,6 – 11,7 ans). Les résultats étaient disponibles pour 38 patients à 10 ans de suivi.

En l'absence de la maîtrise de la puissance, l'analyse statistique des résultats n'est pas rapportée.

|                                     | <b>Préopératoire<br/>N=50</b> | <b>A 10 ans<br/>N=38</b> |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| <b>Résultats cliniques</b>          |                               |                          |
| <b>Douleur bras (EVA) - moyenne</b> | 6,3 cm                        | 2,1 cm                   |

<sup>21</sup> L'échelle SF-36 (Short Form Health Survey-36) est un auto-questionnaire constitué de 36 items évaluant la qualité de vie des patients. Elle est constituée de 2 composantes : physique (activité, limitation, douleur et santé perçue) et mentale (vie et relations avec les autres, santé psychique, limitation et vitalité). Score entre 0 (pire état) et 100 (meilleur état). Une amélioration de 5,5 points dans chaque composante est considérée comme cliniquement significative.

<sup>22</sup> Amplitude de mouvement en degrés

|                                                         | Préopératoire<br>N=50 | A 10 ans<br>N=38 |
|---------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|
| Douleur cou (EVA) - moyenne                             | 6,4 cm                | 1,9 cm           |
| Score NDI - moyenne                                     | 21                    | 6                |
| Proportion des patients très satisfaits                 |                       | 78,9 % (30/38)   |
| Proportion des patients satisfaits                      |                       | 21,1 % (8/38)    |
| Proportion des patients souhaitant refaire la chirurgie |                       | 89,5 % (34/38)   |
| <b>Résultats radiologiques</b>                          |                       |                  |
| Ossifications hétérotopiques                            |                       |                  |
| – Grade 0                                               |                       | – 10 %           |
| – Grade 1                                               |                       | – 10 %           |
| – Grade 2                                               |                       | – 22 %           |
| – Grade 3                                               |                       | – 32 %           |
| – Grade 4                                               |                       | – 26 %           |
| ROM - moyenne                                           | 9,0°                  | 7,7°             |

D'un point de vue méthodologique, cette étude présente les limites suivantes :

- Aucune hypothèse statistique n'est faite à priori ;
- Le nombre de sujets nécessaires n'est pas calculé ;
- Étude monocentrique ;
- Résultats descriptifs.

#### 4.1.1.3 Données spécifiques à PRODISC-C VIVO

Les éléments de preuve fournis par le demandeur s'appuient sur un argumentaire d'équivalence entre PRODISC-C et PRODISC-C VIVO et 5 publications qui sont détaillées ci-dessous.

| Publication                             | Type d'étude                                                                     | Objectif principal                                                                                                                    | Nombre de patients<br>Durée de suivi<br>Nombre de niveaux traités                                                       | Retenue / non retenue |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Étude comparative</b>                |                                                                                  |                                                                                                                                       |                                                                                                                         |                       |
| <b>Mehren et al., 2019<sup>23</sup></b> | Comparative et non randomisée<br>Monocentrique (Allemagne)<br>Recueil prospectif | Déterminer si le mécanisme d'ancrage entre PRODISC-C et PRODISC-C VIVO affecte la fréquence de formation d'ossification hétérotopique | 82 patients : 40 dans le groupe PRODISC-C et 42 dans le groupe PRODISC-C VIVO<br>2 ans<br>1 niveau : 100 % des patients | <b>Retenue</b>        |
| <b>Études non comparatives</b>          |                                                                                  |                                                                                                                                       |                                                                                                                         |                       |
| <b>Cao et al., 2021<sup>24</sup></b>    | Non comparative<br>Monocentrique (Chine)                                         | Évaluer les résultats cliniques et radiologiques de l'arthroplastie                                                                   | 28 patients<br>Durée de suivi entre 4,5 et 5 ans                                                                        | <b>Retenue</b>        |

<sup>23</sup> Mehren C, Wuertz-Kozak K, Sauer D, Hitzl W, Pehlivanoglu T, Heider F. Implant Design and the Anchoring Mechanism Influence the Incidence of Heterotopic Ossification in Cervical Total Disc Replacement at 2-year Follow-up. Spine (Phila Pa 1976). 2019 Nov 1;44(21):1471-1480.

<sup>24</sup> Cao S, Zhao Y, Sun Y, Li W, Zhou F, Zhang F et al. Zhang L, Pan S, Chen X, Diao Y, Xia T. Single-level Cervical Arthroplasty with Prodisc-C Vivo Artificial Disc: Five-year Follow-up Results From One Center. Spine (Phila Pa 1976). 2022 Jan 15;47(2):122-127.

|                                               |                                                                    |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | Recueil rétrospectif                                               | cervicale avec<br>PRODISC-C VIVO<br>à 5 ans de suivi                                                                              | 1 niveau : 100 % des patients                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Van Hoof et al., 2020<sup>25</sup></b>     | Non comparative<br>Monocentrique (Pays-Bas)<br>Recueil prospectif  | Étudier la stabilité primaire de la prothèse PRODISC-C VIVO au regard des vertèbres adjacentes                                    | 16 patients<br>6 mois<br>1 niveau : 100 % des patients                                                                                                    | <b>Non retenue</b> compte tenu de la durée de suivi courte et de l'absence d'évaluation de l'impact clinique du critère de jugement principal (migration de prothèse)                                                     |
| <b>Pehlivanoglu et al., 2019<sup>26</sup></b> | Non comparative<br>Monocentrique (Allemagne)<br>Recueil prospectif | Étudier le résultat clinique et radiologique de PRODISC-C VIVO chez les patients atteints de myélopathie spondylo-tique cervicale | 18 patients<br>Entre 3 et 48 mois (20,3 mois en moyenne)<br>1 niveau : 83 % des patients<br>2 niveaux : 11 % des patients<br>3 niveaux : 6 % des patients | <b>Non retenue</b> compte tenu du faible nombre de patients et de la durée de suivi hétérogène                                                                                                                            |
| <b>Mehren et al., 2018<sup>27</sup></b>       | Non comparative<br>Monocentrique (Allemagne)<br>Recueil prospectif | Évaluer l'efficacité clinique et radiologique à 2 ans de PRODISC-C VIVO                                                           | 55 patients<br>2 ans<br>1 niveau : 100 % des patients                                                                                                     | <b>Non retenue</b> en raison de l'inclusion de la majorité des patients (42/55) dans l'étude comparative de Mehren et al., 2019 réalisé dans le même centre et sur une période d'inclusion quasi identique à un mois près |

L'ensemble des éléments retenus sont décrits ci-dessous.

## Argumentaire d'équivalence technique entre PRODISC-C et PRODISC-C VIVO

Comparaison des caractéristiques des prothèses discales cervicales PRODISC-C et PRODISC-C VIVO fournie par le demandeur

|                                   | PRODISC-C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | PRODISC-C VIVO |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Classe</b>                     | IIB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                |
| <b>Principe de la cinématique</b> | Articulation à rotule (ball and socket)<br>Flexion/Extension : Minimum : 17.2°/ Maximum : 20.0°<br>Inclinaison latérale : Minimum : 17.2°/ Maximum : 20.0°<br>Rotation axiale : 360°                                                                                                                                                         |                |
| <b>Indication CE</b>              | Discopathie cervicale symptomatique, définie comme une douleur (radiculaire) et/ou un déficit fonctionnel/neurologique dans le cou ou le bras avec au moins une des pathologies suivantes, confirmée par imagerie (scanner, IRM ou radiographie) :<br>– Hernie du noyau pulpeux<br>– Spondylarthrose (définie par la présence d'ostéophytes) |                |

<sup>25</sup> Van Hooff ML, Heesterbeek PJC, Spruit M. Mechanical Stability of the Prodisc-C Vivo Cervical Disc Arthroplasty: A Preliminary, Observational Study Using Radiostereometric Analysis. Global Spine J. 2020 May;10(3):294-302.

<sup>26</sup> Pehlivanoglu T, Wuertz-Kozak K, Heider F, Sauer D, Wanke-Jellinek L, Mayer M et al. Clinical and Radiographic Outcome of Patients With Cervical Spondylotic Myelopathy Undergoing Total Disc Replacement. Spine (Phila Pa 1976). 2019 Oct 15;44(20):1403-1411.

<sup>27</sup> Mehren C, Heider F, Sauer D, Kothe R, Korge A, Hitzl W et al. Clinical and Radiological Outcome of a New Total Cervical Disc Replacement Design. Spine (Phila Pa 1976). 2019 Feb 15;44(4):E202-E210.

|                           | PRODISC-C                                                                                                                                                                                                                                                   | PRODISC-C VIVO                                                                                                                                               |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | – Diminution de la hauteur du disque                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                              |
| Déroulé de l'intervention | – Patient positionné en décubitus dorsal<br>– Abord antérolatéral standard du rachis cervical, voie droite ou gauche<br>– Discectomie et décompression postérieure (foramen et canal)<br>– Choix de l'implant d'essai pour définir la taille de la prothèse |                                                                                                                                                              |
|                           | – Les coupes de quille sont <b>préparées avec le système de fraisage ou ciseau à os adapté</b>                                                                                                                                                              | – L'implant approprié peut être implanté directement <b>SANS PREPARATION</b>                                                                                 |
|                           | – L'implant approprié peut être implanté                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                              |
| Niveaux                   | Rachis cervical (C2-C7)                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                              |
| Tailles                   | – Largeur/profondeur : 15x12, 15x14, 17x14, 17x16, 19x16, 19x18<br>– Hauteur : 5, 6, et 7mm<br>– Angle de lordose des plateaux : 0°                                                                                                                         |                                                                                                                                                              |
| Forme                     | – Plateau supérieur : <b>Quille médiane orientée antéro- postérieure ; Surface plane ; Forme rectangulaire.</b><br>– Plateau inférieur : <b>Quille médiane orientée antéro-postérieure ; Surface plane ; Forme rectangulaire</b>                            | – Plateau supérieur : <b>6 pointes ; Surface convexe ; Forme trapézoïdale</b><br>– Plateau inférieur : <b>6 pointes ; Surface plane ; Forme trapézoïdale</b> |
| Fixation primaire         | 2 quilles centrales (supérieure et inférieure)                                                                                                                                                                                                              | 6 pointes sur une surface supérieure anatomiquement convexe et 6 pointes sur la surface inférieure plate qui ne nécessitent pas de coupe de quille           |
| Matériau des plateaux     | <b>Alliage Cobalt chrome molybdène (CoCrMo)</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Alliage de titane</b>                                                                                                                                     |
| Matériau de la cupule     | Alliage métallique Cobalt chrome molybdène (CoCrMo)                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                              |
| Matériau du noyau         | Polyéthylène de poids moléculaire très élevé (UHMW-PE)                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                              |
| Revêtement des surfaces   | Revêtement en alliage titane plasma poreux (commerciallement pur) - sur les surfaces supérieures et inférieures en contact avec l'os                                                                                                                        |                                                                                                                                                              |

Pour PRODISC-C VIVO, les évolutions incrémentales concernent :

- la fixation primaire (quilles pour PRODISC-C et pointes pour PRODISC-C VIVO) : les quilles nécessitent l'ouverture du cortex adjacent au plateau vertébral. Selon le demandeur, le fait de minimiser la coupe des plateaux vertébraux pendant l'implantation permet d'obtenir de meilleurs résultats cliniques et radiologiques et des taux d'ossifications hétérotopiques bien plus faibles.
- la convexité sur le versant osseux du plateau supérieur visant à améliorer la fixation primaire et augmenter les forces d'expulsion de la prothèse.
- la forme trapézoïdale des plateaux permettant l'implantation de prothèse de plus grande taille avec une couverture maximale des plateaux vertébraux sans affecter la partie postérieure de l'uncus.
- l'utilisation d'alliage de titane pour les plateaux vertébraux améliorant la compatibilité IRM.

### Mehren et al., 2019

Il s'agit d'une étude comparative non randomisée monocentrique (Allemagne) avec recueil prospectif. L'objectif principal était de déterminer si le mécanisme d'ancrage entre PRODISC-C et PRODISC-C VIVO affectait la fréquence de formation d'ossification hétérotopique.

La durée de suivi était de 2 ans.

Les critères d'inclusion étaient : discopathie cervicale symptomatique, hernie discale molle, sténose spinale et un seul niveau atteint entre C3 et C7.

Les critères de jugement étaient multiples sans hiérarchisation. Aucune hypothèse n'était définie a priori.

Entre novembre 2003 et juin 2006, 40 patients étaient implantés avec la prothèse PRODISC-C et entre mars 2012 et février 2015, 42 patients étaient implantés avec la prothèse PRODISC-C VIVO. Ils avaient été inclus de manière consécutive.

#### Caractéristiques des patients à l'inclusion

|                                                    | PRODISC-C<br>N=40 | PRODISC-C VIVO<br>N=42 | Différence entre les groupes |
|----------------------------------------------------|-------------------|------------------------|------------------------------|
| Genre - Femme/Homme                                | 20/20             | 24/18                  | NS                           |
| Age - moyenne [étendue]                            | 45,1 [29–67] ans  | 44,3 [30–60] ans       |                              |
| Niveau opéré - N (%)                               |                   |                        |                              |
| – C3/4                                             | – 3 (7,5 %)       | – 1 (2,4 %)            |                              |
| – C4/5                                             | – 6 (15 %)        | – 5 (11,9 %)           |                              |
| – C5/6                                             | – 15 (37,5 %)     | – 16 (38,1 %)          |                              |
| – C7/8                                             | – 16 (40 %)       | – 20 (47,6 %)          |                              |
| ROM au niveau index - moyenne [étendue]            | 9,5° [2,2°–19,9°] | 8,2° [0,4°–19,7°]      |                              |
| Douleur bras (EVA) - moyenne                       | 6,3 cm            | 6,3 cm                 |                              |
| Douleur cou (EVA) - moyenne                        | 6,2 cm            | 4,9 cm                 | p<0,05                       |
| Score NDI - moyenne                                | 23                | 34,1                   | p<0,05                       |
| Angle de lordose en position neutre - moyenne ± EC | 2° ± 6,9°         | -1,3° ± 6,1°           | p<0,05                       |

#### Résultats à 2 ans de suivi

| Critères cliniques           | PRODISC-C<br>N=40 | PRODISC-C VIVO<br>N=42 | Critères radiologiques                           | PRODISC-C<br>N=40 | PRODISC-C VIVO<br>N=42 |
|------------------------------|-------------------|------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|------------------------|
| Douleur bras (EVA) - moyenne | 0,7 cm            | 1,4 cm                 | ROM - moyenne ± EC                               | 7,8° ± 6°         | 9,5° ± 5,3°            |
| Douleur cou (EVA) - moyenne  | 1,3 cm            | 1,6 cm                 | Angle de lordose en position neutre moyenne ± EC | 5,0° ± 6,6°       | 6,5° ± 4,6°            |
| NDI - moyenne                | 3,7               | 8,7                    | Ossification hétérotopique N (%)                 |                   |                        |
|                              |                   |                        | – Grade 0                                        | – 6 (15,4 %)      | – 24 (58,5 %)          |
|                              |                   |                        | – Grade 1                                        | – 8 (20,5 %)      | – 9 (22 %)             |
|                              |                   |                        | – Grade 2                                        | – 13 (33,3 %)     | – 4 (9,7 %)            |
|                              |                   |                        | – Grade 3                                        | – 7 (17,9 %)      | – 3 (7,3 %)            |
|                              |                   |                        | – Grade 4                                        | – 5 (12,8 %)      | – 1 (2,4 %)            |

Compte tenu de l'absence de la maîtrise de la puissance, l'analyse statistique des résultats n'est pas rapportée.

D'un point de vue méthodologique, cette étude présente les limites suivantes :

- Les critères de jugement sont multiples sans hiérarchisation ;
- Aucune hypothèse statistique n'est faite a priori ;
- Le nombre de sujets nécessaires n'est pas calculé ;
- En l'absence de randomisation, un biais de sélection ne peut être exclu ;
- Un seul centre participant ;

- Les 2 groupes de traitement ne sont pas comparables à l'inclusion pour les critères suivants : douleur au niveau du cou, score NDI et angle de lordose en position neutre.

### Cao et al.,2021

Il s'agit d'une étude non comparative et monocentrique (Chine) avec recueil rétrospectif.

L'objectif principal était d'évaluer les résultats cliniques et radiologiques de l'arthroplastie cervicale avec la prothèse PRODISC-C VIVO à 5 ans de suivi.

Les patients inclus avaient une myélopathie ou une radiculopathie cervicale liée à un niveau cervical et étaient non répondeurs au traitement conservateur.

Les critères de jugement étaient multiples sans hiérarchisation. Aucune hypothèse n'était définie a priori.

Entre mai 2014 et juin 2015, 49 patients étaient implantés avec la prothèse PRODISC-C VIVO par un même chirurgien dans le CHU de Pékin. Parmi ces patients, 28 avaient un suivi autour de 5 ans. La durée moyenne de suivi était de  $65 \pm 3$  mois (étendue entre 54 et 72 mois).

Sur les 28 patients, 15 avaient une myélopathie, 8 une radiculopathie et 5 une combinaison de myélopathie et de radiculopathie. Les patients étaient âgés en moyenne de  $43 \pm 8$  ans.

#### Résultats autour de 5 ans de suivi

|                                                            | Préopératoire<br>N=49 | À la fin du suivi<br>N=28 |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Résultats cliniques                                        |                       |                           |
| Score JOA modifiée <sup>28</sup> - moyenne $\pm$ EC        | 13,9 $\pm$ 2,5        | 15,9 $\pm$ 1,0            |
| EVA douleur cou et épaule <sup>29</sup> - moyenne $\pm$ EC | 5,4 $\pm$ 1,4 cm      | 0,7 $\pm$ 1,2 cm          |
| EVA douleur bras - moyenne $\pm$ EC                        | 5,1 $\pm$ 2,8 cm      | 0,5 $\pm$ 1,2 cm          |
| Résultats radiologiques                                    |                       |                           |
| Ossification hétérotopique - N (%)                         |                       | 14 (50 %)                 |
| – Grade I                                                  |                       | – 1 (3,6 %)               |
| – Grade II                                                 |                       | – 9 (32,1 %)              |
| – Grade III                                                |                       | – 2 (7,1 %)               |
| – Grade IV                                                 |                       | – 2 (7,1 %)               |
| ROM - moyenne $\pm$ EC                                     | 8,9 $\pm$ 2,3°        | 8,3 $\pm$ 4,8°            |
| Dégénération des segments adjacents - N (%)                |                       | 13 (26,5 %)               |

En l'absence de la maîtrise de la puissance, l'analyse statistique des résultats n'est pas rapportée.

Aucune réintervention n'avait été rapportée dans cette étude.

D'un point de vue méthodologique, cette étude présente les limites suivantes :

- Les critères de jugement multiples sans hiérarchisation ;
- Aucune hypothèse statistique n'est faite a priori ;
- Le nombre de sujets nécessaires n'est pas calculé ;
- Étude monocentrique et mono opérateur ;
- Résultats descriptifs ;

<sup>28</sup> Uniquement chez les patients atteints de myélopathie (N=15). Le score JOA (Japanese Orthopedic Association) évalue la motricité, la sensibilité et la fonction urinaire. Il varie entre 0 (pire état) et 17 (meilleur état)

<sup>29</sup> Uniquement chez les patients atteints de radiculopathie (N=8).

- Faible nombre de patients.

#### 4.1.1.4 Évènements indésirables

### Évènements indésirables des essais cliniques spécifiques à PRODISC-C

#### Étude IDE (Murrey et al., 2009) et l'analyse post hoc à 7 ans de suivi (Janssen et al., 2015)

##### EI à 2 ans de suivi

|                                                                                        | PRODISC-C (n=103)                                                                           | Arthrodèse (n=106)                                                                                                                                                                            | p-value |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Interventions secondaires</b>                                                       | 1,9 % (2/103)                                                                               | 8,5 % (9/106)                                                                                                                                                                                 | p=0,033 |
| - Révision                                                                             | - 0 %                                                                                       | - 4,7 % (5/106)                                                                                                                                                                               |         |
| - Retrait                                                                              | - 1,9 % (2/103)                                                                             | - 0 %                                                                                                                                                                                         |         |
| - Réintervention                                                                       | - 0                                                                                         | - 0,94 % (1/106)                                                                                                                                                                              |         |
| - Fixation supplémentaire                                                              | - 0                                                                                         | - 2,8 % (3/106)                                                                                                                                                                               |         |
| <b>EI liés à l'implant ou l'intervention</b>                                           | 2,9 % (3/103)                                                                               | 6,6 % (7/106)                                                                                                                                                                                 | NS      |
|                                                                                        | - 2 cas de persistance de la douleur dont 1 retrait<br>- 1 cas de déchirure de la dure mère | - 2 cas de pseudarthrose douloureuse nécessitant révision<br>- 2 cas de migration nécessitant révision<br>- 1 cas de dysphagie<br>- 1 cas d'infection<br>- 1 cas de persistance de la douleur |         |
| <b>Autres critères radiologiques n'ayant pas nécessité une intervention secondaire</b> | Pont osseux : 2,9 %                                                                         | Radiotransparence : 1,1 %<br>Pseudarthrose : 8,7 %                                                                                                                                            |         |

##### EI à 7 ans de suivi

|                                  | PRODISC-C (n=103)                         | Arthrodèse (n=106)                              | p-value  |
|----------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|
| <b>Interventions secondaires</b> | 7 % (7/103 patients) avec 7 interventions | 18 % (19/106 patients) et avec 30 interventions | p=0,0201 |
| <b>EI liés à l'implant</b>       | 27 % (28/103) avec 41 EI                  | 28 % (30/106) avec 48 EI                        | NS       |

Dans le groupe PRODISC-C, parmi les 7 interventions secondaires rapportées, 6 concernaient les niveaux implantés et adjacents (5 retraits du DM avec conversion en arthrodèse et 1 cas de foraminotomie et de fusion) et 1 intervention n'était pas décrite.

Dans le groupe arthrodèse, parmi les 30 interventions secondaires rapportées :

- 8 concernent les niveaux implantés (3 fixations supplémentaires, 1 retrait de plaque et 4 révisions) ;
- 11 concernent les niveaux implantés et adjacents (9 arthrodèses au niveau du segment adjacent, 1 fusion postérieure et 1 implantation de PRODISC-C au niveau adjacent) ;
- 11 concernent les niveaux adjacents.

Concernant les EI, les EI les plus fréquents étaient la douleur : 18 EI chez 16 patients dans le groupe PRODISC-C et 20 EI chez 20 patients dans le groupe arthrodèse.

Dans le groupe PRODISC-C, un pont osseux avec perte de mobilité avait été rapporté chez 11 % des patients.

### Mehren et al., 2017

À 10 ans de suivi, des ossifications de grade III (pont osseux mais mouvement possible de la prothèse) ou de grade IV (fusion complète avec prothèse immobile) avaient été rapportées chez 32 % et 26 % des patients respectivement.

Aucun patient n'avait été réopéré dû à la dégénération symptomatique des segments adjacents et aucune migration de la prothèse n'avait été rapportée.

Le taux de réintervention était de 2,1 % (1/48). La cause de la réintervention était une douleur cervicale persistante et détresse psychologique.

Par ailleurs, 2 complications intra opératives (fracture de la vertèbre) avaient nécessité la conversion en arthrodèse. Des signes radiologiques de dégénération des segments adjacents avaient été rapportés chez 13 patients (35,7 %) : niveau crânial dans 10 cas et niveau caudal dans 3 cas.

## Événements indésirables des essais cliniques spécifiques à PRODISC-C VIVO

### Mehren et al., 2019

Les ossifications hétérotopiques étaient les principales complications rapportées dans cette étude.

A 2 ans de suivi, dans le groupe PRODISC-C, 30,7 % des patients avaient des ossifications hétérotopiques de grade III (pont osseux mais mouvement possible de la prothèse) ou de grade IV (fusion complète avec prothèse immobile). Dans le groupe PRODISC-C VIVO, ce taux était de 9,7 %.

### Cao et al., 2021

A 5 ans de suivi, sur les 28 niveaux cervicaux traités, 4 niveaux (14,3 %) avaient des ossifications hétérotopiques de grade III ou de grade IV.

## Matériorigilance

Sur la période entre 2016 et 2020, les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur rapportent un taux de 0,1 % d'EI (nombre d'EI / nombre d'unités vendues) dans le monde. Les principaux types d'événements rapportés sont :

- Dispositif ne correspondant pas aux attentes,
- Problème d'interaction avec le dispositif,
- Migration,
- Problème d'emballage d'implant,
- Stérilisation expirée,
- Problème fonctionnel lié à l'accessoire.

### 4.1.1.5 Bilan des données

***Au total, les nouvelles recommandations fournies par le demandeur sont convergentes avec celles décrites dans l'avis antérieur pour positionner l'arthroplastie cervicale comme un traitement alternatif à l'arthrodèse cervicale.***

**Des données spécifiques à la prothèse PRODISC-C, version antérieure de PRODISC-C VIVO faisant l'objet de la demande sont disponibles : une étude contrôlée réalisée américaine et une étude monocentrique non comparative.**

- **D'après les résultats finaux de l'étude contrôlée randomisée réalisée chez les patients traités à un niveau cervical, à 2 ans de suivi, le taux de succès global de PRODISC-C est non-inférieur à celui de l'arthrodèse cervicale. Les résultats exploratoires de l'analyse post hoc à 7 ans de suivi rapportent des résultats similaires en termes d'amélioration des critères cliniques et de la qualité de vie ainsi que d'événements indésirables dans les 2 groupes. Le taux de réintervention secondaire est plus faible dans le groupe PRODISC-C par rapport au groupe arthrodèse (7 % vs 18 %). La principale limite de cette analyse exploratoire est les données manquantes (57/209) à 7 ans de suivi.**
- **Les résultats descriptifs de l'étude de Mehren et al. de 2017, rapportent une amélioration du score NDI et de la douleur chez 38 patients suivis à 10 ans. Cependant une part importante des patients présente des ossifications hétérotopiques au niveau des segments implantés de grade III (pont osseux mais mouvement possible de la prothèse) et de grade IV (fusion complète avec prothèse immobile), 32 % et 26 % respectivement. Les limites méthodologiques (critères de jugement multiples, aucune hypothèse a priori, nombre de sujets nécessaires non calculé et monocentre) de cette étude sont également à prendre en considération dans l'interprétation.**

**De plus, un argumentaire d'équivalence technique entre PRODISC-C et PRODISC-C VIVO ainsi que des données spécifiques à la prothèse PRODISC-C VIVO sont également disponibles : une étude comparative non randomisée et une étude non comparative monocentrique.**

- **La principale différence entre PRODISC-C et PRODISC-C VIVO porte sur la fixation des plateaux au niveau des vertèbres. Les plateaux de PRODISC-C ont une surface plane et rectangulaire. Ils sont implantés au niveau des vertèbres à l'aide des quilles qui nécessitent une préparation des vertèbres (système de fraisage ou ciseau à os). Les évolutions de PRODISC-C VIVO (pointes ne nécessitant pas de préparation des vertèbres, forme trapézoïde et surface convexe pour le plateau supérieur) visent à améliorer la fixation et diminuer les ossifications hétérotopiques.**
- **L'étude de Mehren et al. de 2019 compare les prothèses PRODISC-C et PRODISC-C VIVO à 2 ans de suivi. Elle rapporte des taux d'ossifications hétérotopiques plus élevés dans le groupe PRODISC-C par rapport au groupe PRODISC-C VIVO (30,7 % vs 9,7 %). Néanmoins, l'absence de comparabilité des 2 groupes à l'inclusion, la non-randomisation, les critères de jugement multiples sans hypothèse a priori et la durée de suivi courte ne permettent de porter aucune conclusion.**
- **Les résultats descriptifs de l'étude non comparative de Cao et al. rapportent une amélioration du score fonctionnel chez les patients atteints de myélopathie (N=20) et de la douleur chez les patients atteints de radiculopathie (N=13) à 5 ans de suivi. La faible qualité méthodologique de cette étude (monocentrique, mono opérateur et critères de jugement multiples sans hypothèse) et le faible nombre de patients rendent délicate l'interprétation de cette étude.**

**Très peu d'études concernant cependant les patients traités à 2 niveaux cervicaux. Actuellement, un essai contrôlé randomisé comparant les prothèses PRODISC-C VIVO et PRODISC-C (SK) aux prothèses MOBI-C implantés à 2 niveaux cervicaux est en cours.**

**Enfin, la Commission estime que l'argumentaire d'équivalence avec PRODISC-C fourni par le demandeur à l'appui de sa demande ne peut être retenu compte tenu des différences techniques macroscopiques importantes constatées entre PRODISC-C VIVO et PRODISC-C. Dès**

*lors, l'extrapolation à PRODISC-C VIVO des données portant sur PRODISC-C n'est pas possible.*

#### 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des patients atteints de pathologies discales dégénératives cervicales est en premier lieu un traitement conservateur.

Très souvent, la névralgie cervico-brachiale (NCB) par hernie discale cervicale guérit médicalement avec :

- le repos ;
- le traitement médicamenteux : anti-inflammatoires (souvent corticoïdes à la phase initiale), décontractants et antalgiques (parfois la morphine) ;
- le port d'un collier cervical, proposé de manière transitoire.

Dans les cas plus rebelles, une infiltration de corticoïdes peut être proposée. Celle-ci doit être pratiquée sous contrôle radiologique (scanner) par une équipe médicale expérimentée.

Une intervention chirurgicale pour NCB sur hernie discale cervicale n'est souhaitable que dans les circonstances suivantes :

- Échec du traitement médical bien conduit et suffisamment prolongé (4 à 8 semaines) avec persistance d'une douleur invalidante que le patient ne peut plus supporter.
- Situations relevant de l'urgence :
  - NCB hyperalgique (douleur intolérable non soulagée par la morphine),
  - NCB paralysante avec déficit moteur,
  - NCB avec signes de compression de la moelle épinière (signes atteignant les membres supérieurs et inférieurs)<sup>30</sup>.

Le traitement chirurgical peut être :

- Une discectomie simple,
- Une discectomie associée à l'arthrodèse,
- Une discectomie associée à l'arthroplastie.

Actuellement, la discectomie associée à l'arthrodèse est la technique chirurgicale la plus utilisée. Bien que les recommandations professionnelles existantes considèrent que l'arthroplastie cervicale est une alternative à l'arthrodèse, aucune des sociétés savantes définit sa place spécifique par rapport à l'arthrodèse.

#### Conclusion sur l'intérêt du produit

La Commission considère que les données fournies relatives à PRODISC-C à l'appui de la demande, ne sont pas extrapolables à PRODISC-C VIVO. De plus, le faible niveau de preuve des données cliniques spécifiques à PRODISC-C VIVO et l'absence de données à long terme ne permettent pas de déterminer son intérêt spécifique dans la maladie dégénérative du disque cervical.

## 4.2 Intérêt de santé publique

### 4.2.1 Gravité de la pathologie

La dégénérescence du disque cervical est une conséquence naturelle du vieillissement. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui se traduit cliniquement par des douleurs cervicales et brachiales, une

<sup>30</sup> Société Française de Chirurgie Rachidienne (SFCR). <https://www.sfcr.fr/uploads/media/default/0001/04/fiche-hd-cervicale-orthorisq-20201123105240.pdf> [Consulté le 08/04/2021]

instabilité du segment vertébral, une radiculopathie et/ou une myélopathie. L'étiologie de ces symptômes peut être une perte de hauteur discale, le rétrécissement des foramens, une protrusion ou une hernie discale ou la formation d'ostéophytes (uncodiscarthrose) à l'origine d'une compression des éléments nerveux.

La compression d'une racine nerveuse va entraîner une NCB avec une douleur pouvant irradier sur l'ensemble du membre supérieur jusqu'aux doigts. Cette douleur peut s'accompagner de troubles de la sensibilité de type fourmillements ou picotements (paresthésies), des sensations de perturbations de la sensibilité (dysesthésies), pouvant aller parfois jusqu'à la perte de la sensibilité (anesthésie). Il peut exister aussi des troubles de la motricité : simple sensation de faiblesse, voire perte de la force musculaire pouvant aller parfois jusqu'à une paralysie partielle ou complète d'une partie du membre supérieur.

La compression de la moelle épinière peut entraîner des troubles sensitifs et moteurs aux membres supérieurs et/ ou aux membres inférieurs<sup>30</sup>.

***La dégénérescence du disque cervical peut être à l'origine de douleurs invalidantes et d'une altération importante de la qualité de vie en limitant l'activité du patient, notamment professionnelle.***

#### 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Selon les données de Santé publique France, 36 446 personnes ont été opérées d'une hernie discale en 2014, dont 6 528 (18 %) d'une hernie discale cervicale. Le taux d'incidence des cas chirurgicaux de hernie discale en 2014 est de 0,6 pour 1 000 personnes-années (PA). L'incidence des cas chirurgicaux de hernie discale est plus élevée entre 30 et 59 ans. Elle augmente jusque 44 ans puis diminue ensuite progressivement<sup>31</sup>.

#### 4.2.3 Impact

PRODISC-C VIVO répond à un besoin déjà couvert par l'arthrodèse cervicale et la prothèse MOBI-C PLUG & FIT pour laquelle la Commission a donné un avis favorable.

#### Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu des conséquences cliniques et de la dégradation de la qualité de vie engendrées par la dégénérescence du disque cervical, l'arthroplastie cervicale a un intérêt de santé publique. Néanmoins, l'intérêt spécifique de la prothèse discale cervicale PRODISC-C VIVO pour la santé publique ne peut être établi dans la prise en charge de la dégénérescence du disque cervical.

### 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

**La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est insuffisant pour l'inscription de PRODISC-C VIVO, prothèse discale cervicale sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale dans le cadre de la prise en charge de la dégénérescence du disque cervical.**

<sup>31</sup> Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-liees-au-travail/troubles-musculo-squelettiques/donnees/lombalgie-et-hernie-discale#block-239259> [Consulté le 26/04/2022]

# Annexes

## Annexe 1. Données cliniques

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Référence</b>                            | <b>Étude IDE</b><br>Murrey D, Janssen M, Delamarter R, Goldstein J, Zigler J, Tay B et al. Results of the prospective, randomized, controlled multicenter Food and Drug Administration investigational device exemption study of the ProDisc-C total disc replacement versus anterior discectomy and fusion for the treatment of 1-level symptomatic cervical disc disease. Spine J. 2009 Apr;9(4):275-86.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Type de l'étude</b>                      | Essai contrôlé randomisé, multicentrique, de recueil prospectif en ouvert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Date et durée de l'étude</b>             | Entre août 2003 et octobre 2004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Objectif de l'étude</b>                  | Comparer la sécurité et l'efficacité de PRODISC-C par rapport à l'arthrodèse dans le traitement de la discopathie symptomatique cervicale à un niveau entre C3 et C7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Méthode</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Critères de sélection</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients entre 18 et 60 ans avec discopathie dégénérative cervicale à un seul niveau entre C3-C7, définie par :</li> <li>– Une douleur radiculaire (au cou ou bras) et/ou</li> <li>– Un déficit fonctionnel/neurologique avec au moins l'une des pathologies suivantes confirmée par imagerie (scanner, IRM ou radiographie) :</li> <li>– Hernie du noyau pulpeux,</li> <li>– Spondylose (définie par la présence d'ostéophytes)</li> <li>– Perte de la hauteur du disque</li> <li>– Ayant résisté au moins 6 semaines, au traitement conservateur non opératoire, ou présentant des symptômes progressifs ou des signes de compression des racines nerveuses/de la moelle épinière face à un traitement conservateur</li> <li>– Un score NDI (Neck Disability Index) <math>\geq 15/50</math> (soit 30 %, correspondant à une incapacité modérée)</li> </ul> |
| <b>Cadre et lieu de l'étude</b>             | 13 centres aux États Unis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Produits étudiés</b>                     | <p>Groupe expérimental (arthroplastie) : prothèse discale cervicale PRODISC-C</p> <p>Groupe contrôle (arthrodèse avec ostéosynthèse) : allogreffe d'os cortical stabilisée par une plaque cervicale antérieure</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Critère de jugement principal</b>        | <p>Critère de succès composite évalué à 24 mois constitué des paramètres suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Succès NDI : amélioration du score NDI d'au moins de 20 % par rapport à l'inclusion</li> <li>– Succès neurologique : amélioration ou maintien des paramètres neurologiques (moteurs, sensoriels et réflexes)</li> <li>– Succès du dispositif : absence de retrait, révision, réintervention ou fixation supplémentaire au niveau de l'implant</li> <li>– Absence d'EI lié au dispositif ou son implantation</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Critère(s) de jugement secondaire(s)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Score NDI</li> <li>– Qualité de vie évaluée par le questionnaire SF-36 (composants physique et mental) → succès de ce score correspond à une amélioration par rapport à l'inclusion</li> <li>– Douleur cervicale et brachiale et leur fréquence mesurée par l'échelle visuelle analogique (EVA)</li> <li>– Satisfaction évaluée par l'EVA</li> <li>– Souhait de refaire la chirurgie</li> <li>– Statut d'emploi</li> <li>– Examen physique et neurologique : ROM, tension radiculaire, réflexe, force musculaire et déficit sensoriel</li> <li>– Examen radiologique : migration, affaissement du dispositif, hauteur du disque, radio-transparence et présence de pseudarthrose (arthrodèse uniquement) ou de pontage osseux (PRODISC-C uniquement)</li> <li>– Utilisation de médicaments narcotiques ou myorelaxants</li> </ul>                            |
| <b>Taille de l'échantillon</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Borne de non-infériorité : 15%</li> <li>– Risque <math>\alpha</math> : 5%</li> <li>– Puissance : 80%</li> <li>– Randomisation 1 :1</li> </ul> <p>Ajout de 10% de patients supplémentaires dans chaque groupe pour compenser les perdus de vue.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux de succès global à 24 mois dans le groupe arthrodèse : 75 %</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |                    |            |          |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|------------|----------|
|                                                                          | <ul style="list-style-type: none"><li>– Taux de succès global à 24 mois dans le groupe PRODISC-C : 75 %</li><li>– Nombre total de patients à inclure : 228 patients soit 114 dans chaque groupe</li></ul>                                                                                                                                                                                              |                   |                    |            |          |
| Méthode de randomisation                                                 | Randomisation 1 : 1 par bloc de 4 patients avec enveloppes scellées opaques séquencées Simple aveugle jusqu'à la chirurgie pour les patients                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                    |            |          |
| Méthode d'analyse des résultats                                          | En intention de traiter (ITT)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                    |            |          |
| Résultats                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |                    |            |          |
| Nombre de sujets analysés                                                | 209 patients implantés au total : <ul style="list-style-type: none"><li>– Groupe PRODISC-C : 103 patients</li><li>– Groupe arthrodèse : 106 patients</li></ul> Taux de suivi à 2 ans de suivi : <ul style="list-style-type: none"><li>– Groupe PRODISC-C : 98,1 % (101/103) → 2 perdus de vue</li><li>– Groupe arthrodèse : 94,3 % (100/106) → 4 retraits de consentement et 2 perdus de vue</li></ul> |                   |                    |            |          |
| Durée du suivi                                                           | 24 mois                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                    |            |          |
| Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes               | Les caractéristiques des patients sont comparables entre les groupes à l'inclusion.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |                    |            |          |
|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | PRODISC-C (n=103) | Arthrodèse (n=106) |            |          |
|                                                                          | Age – moyenne ± EC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 42,1 ± 8,4 ans    | 43,5 ± 7,1 ans     |            |          |
|                                                                          | Femmes - N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 57 (55,3 %)       | 57 (53,8 %)        |            |          |
|                                                                          | Hommes - N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 46 (44,7 %)       | 49 (46,2 %)        |            |          |
|                                                                          | Taille - moyenne ± EC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 170,8 ± 9,4 cm    | 172,1 ± 10,4 cm    |            |          |
|                                                                          | Poids - moyenne ± EC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 77,5 ± 18,9 kg    | 81,9 ± 21,4 kg     |            |          |
|                                                                          | Indice de masse corporelle - moyenne ± EC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 26,4 ± 5,3 kg/m²  | 27,3 ± 5,5 kg/m²   |            |          |
|                                                                          | Niveau opéré - N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                    |            |          |
|                                                                          | – C3-C4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | – 3 (2,9 %)       | – 1 (0,9 %)        |            |          |
|                                                                          | – C4-C5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | – 10 (9,7 %)      | – 6 (5,7 %)        |            |          |
|                                                                          | – C5-C6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | – 58 (56,3 %)     | – 61 (57,5 %)      |            |          |
|                                                                          | – C6-C7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | – 32 (31,1 %)     | – 38 (35,8 %)      |            |          |
|                                                                          | Score NDI - moyenne ± EC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 53,9 ± 15,1       | 52,3 ± 14,5        |            |          |
| Proportion des patients employés - %                                     | 82,5 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 84,9 %            |                    |            |          |
| Proportion des patients ayant une charge de travail modérée à élevée - % | 57,1 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 52,2 %            |                    |            |          |
| Résultats inhérents au critère de jugement principal                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |                    |            |          |
|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | PRODISC-C (n=103) | Arthrodèse (n=106) | Différence | p-value  |
|                                                                          | Taux de succès global selon le protocole                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 77,2 %            | 74,3 %             | -2,9 %     | p=0,0017 |
|                                                                          | Taux de succès global selon FDA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 72,3 %            | 68,3 %             | -4,0 %     | p=0,0105 |
|                                                                          | Critères composant le taux de succès global                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                    |            |          |
|                                                                          | Succès NDI selon protocole (amélioration de 20 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 84,8 %            | 85,9 %             |            |          |

|                                                         |        |        |  |  |
|---------------------------------------------------------|--------|--------|--|--|
| <b>Succès NDI selon FDA (amélioration de 15 points)</b> | 79,8 % | 78,3 % |  |  |
| <b>Succès neurologique</b>                              | 90,9 % | 88,0 % |  |  |
| <b>Succès du DM</b>                                     | 98,1 % | 91,5 % |  |  |
| <b>Absence d'EI</b>                                     | 97,1 % | 93,4 % |  |  |

L'intervalle de confiance n'est pas renseigné.

Modifications demandées par la FDA :

- Le Succès NDI correspond à une amélioration du score NDI d'au moins de 15 points par rapport à l'inclusion.
- Le seuil de non-infériorité est défini à 10 %.

Analyse complémentaire : calcul de la différence minimale cliniquement significative à l'aide des paramètres de « Health-related quality-of-life » : succès NDI (amélioration d'au moins de 20 %), succès du DM, taux de patients répondant « oui ou peut-être » à la question s'ils referaient le même traitement chirurgical, absence de pseudarthrose ou pont osseux, amélioration de la douleur du cou ou du bras d'au moins de 20 % et absence d'utilisation de narcotiques puissants ou de myorelaxants.

|                                                       | <b>PRODISC-C (n=103)</b> | <b>Arthrodèse (n=106)</b> | <b>p-value</b> |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|
| <b>Différence minimale cliniquement significative</b> | 73,5 %                   | 60,5 %                    | 0,047          |

#### Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

À 2 ans de suivi :

|                                                                                      | <b>PRODISC-C (n=103)</b> | <b>Arthrodèse (n=106)</b> | <b>p-value</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|
| <b>Score NDI – moyenne ± EC</b>                                                      | 21,4 ± 20,2              | 20,5 ± 18,4               | NS             |
| <b>Amélioration douleur cou (EVA) - moyenne</b>                                      | 4,6 cm                   | 4,3 cm                    | NS             |
| <b>Amélioration douleur bras (EVA) - moyenne</b>                                     | 4,3 cm                   | 4,4 cm                    | NS             |
| <b>Satisfaction (EVA) - moyenne ± EC</b>                                             | 8,3 ± 2,5 cm             | 8,0 ± 2,8 cm              | NS             |
| <b>Part des patients prêts à refaire la chirurgie - %</b>                            | 85,6 %                   | 80,9 %                    | NS             |
| <b>Succès SF-36 physique - %</b>                                                     | 80,8 %                   | 74,4 %                    | NR             |
| <b>Succès SF-36 mental - %</b>                                                       | 71,8 %                   | 68,9 %                    | NR             |
| <b>Part des patients n'utilisant pas de narcotiques puissants ou de myorelaxants</b> | 89,9 %                   | 81,5 %                    | NS             |
| <b>ROM Flexion/Extension - moyenne ± EC</b>                                          | 9,36 ± 5,95°             | NR                        | NR             |
| <b>Proportion des patients travailleurs - %</b>                                      | 82,8 %                   | 80,0 %                    | NS             |
| <b>Proportion des patients ayant une charge de travail modérée à élevée - %</b>      | 48,1 %                   | 44,7 %                    | NS             |

#### Effets indésirables

|                                  | <b>PRODISC-C (n=103)</b> | <b>Arthrodèse (n=106)</b> | <b>p-value</b> |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|
| <b>Interventions secondaires</b> | 1,9 % (2/103)            | 8,5 % (9/106)             | p=0,033        |

|                     |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Révision</li> <li>– Retrait</li> <li>– Réintervention</li> <li>– Fixation supplémentaire</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 0 %</li> <li>– 1,9 % (2/103)</li> <li>– 0</li> <li>– 0</li> </ul>                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 4,7 % (5/106)</li> <li>– 0 %</li> <li>– 0,94 % (1/106)</li> <li>– 2,8 % (3/106)</li> </ul>                                                                                                                                                            |    |
|                     | <b>EI liés à l'implant ou l'intervention</b>                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>2,9 % (3/103)</li> <li>– 2 cas de persistance de la douleur dont 1 retrait</li> <li>– 1 cas de déchirure de la dure mère</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>6,6 % (7/106)</li> <li>– 2 cas de pseudarthrose douloureuse nécessitant révision</li> <li>– 2 cas de migration nécessitant révision</li> <li>– 1 cas de dysphagie</li> <li>– 1 cas d'infection</li> <li>– 1 cas de persistance de la douleur</li> </ul> | NS |
|                     | <b>Autres critères radiologiques n'ayant pas nécessité une intervention secondaire</b>                                                       | Pont osseux : 2,9 %                                                                                                                                                        | Radiotransparence : 1,1 %<br>Pseudarthrose : 8,7 %                                                                                                                                                                                                                                             |    |
| <b>Commentaires</b> |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |