

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****REGENETEN**

Matrice de collagène bio-inductive

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 8 octobre 2024

Faisant suite à l'examen du 24 septembre 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 8 octobre 2024.

Demandeur : SMITH & NEPHEW SAS (France)

Fabricant : SMITH & NEPHEW SAS INC (États-Unis)

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

L'essentiel

Indications retenues	Patients ayant une rupture transfixiante de 1 à 4 cm d'un ou plusieurs tendons de la coiffe des rotateurs, éligibles à une chirurgie de réparation après un traitement médical bien conduit. Les critères de réparabilité sont ceux définis dans les recommandations de bonne pratique professionnelles françaises en vigueur.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	Chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs seule (réinsertion et/ou suture d'un ou plusieurs tendons de la coiffe des rotateurs de l'épaule, par arthroscopie)
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau IV
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Données non spécifiques : – Collin <i>et al.</i>, 2017 : étude observationnelle, non comparative, multicentrique (15 centres en France), à recueil rétrospectif et prospectif des données, évaluant l'efficacité d'une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs chez 288 patients à 10 ans. Données spécifiques : – Étude MALLAMANGUITO01 (Ruiz Iban <i>et al.</i>, 2024) : étude contrôlée, randomisée, multicentrique (4 centres en Espagne), en triple aveugle, comparant à 12 mois le taux de récurrence de rupture à l'IRM après chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs avec (n = 61) ou sans (n = 63) matrice REGENETEN ; – Bushnell <i>et al.</i>, 2022 : étude observationnelle, non comparative, multicentrique (9 centres aux États-Unis), à recueil prospectif des données, évaluant l'efficacité d'une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs avec utilisation de la matrice REGENETEN chez 114 patients à 1 an et 104 patients à 2 ans ; – McIntyre <i>et al.</i>, 2021 : étude observationnelle, non comparative, multicentrique (17 centres aux États-Unis), à recueil prospectif des données, évaluant l'efficacité et la sécurité d'une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs avec utilisation de la matrice REGENETEN chez 192 patients à 1 an.
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Évaluation préopératoire et conditions de prescription La décision de pose d'une matrice bio-inductive REGENETEN doit prendre en compte les critères de réparabilité tels que définis dans les recommandations françaises en vigueur. Conditions d'utilisation Le chirurgien doit impérativement être familier avec les techniques de chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs, de la procédure chirurgicale dans son intégralité et des soins postopératoires. Le suivi d'une formation technique à l'emploi du dispositif par les équipes de SMITH & NEPHEW est un prérequis nécessaire à l'utilisation optimale et autonome de REGENETEN. Les modalités d'utilisation sont décrites dans la notice (IFU) et précisées dans la description de l'acte chirurgical. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable REGENETEN est IRM compatible sans conditions.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique, dans le contexte français, dont l'objectif principal sera de confirmer le bénéfice de la matrice

du renouvellement de l'inscription	REGENETEN à long terme (3 ans minimum) sur des critères cliniques évaluant l'état fonctionnel de l'épaule et la qualité de vie des patients. L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge de la matrice REGENETEN.
Population cible	En l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues, la population cible de la matrice REGENETEN ne peut être estimée avec précision. Selon une estimation réalisée à partir des bases de données médico-administratives, la population cible des patients éligibles à une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs après rupture transfixiante de 1 à 4 cm peut être estimée à 24 200 patients par an au maximum.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Acte associé	7
4. Service attendu (SA)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	22
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	25
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	25
5.1 Spécifications techniques minimales	25
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	25
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	26
6.1 Comparateur retenu	26
6.2 Niveau d'ASA	26
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	26
8. Durée d'inscription proposée	26
9. Population cible	26
Annexes	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – octobre 2024

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

Les références faisant l'objet de la demande sont les suivantes :

Descriptif	Modèles	Références
REGENETEN	Medium 20 x 26 mm	72205306
Matrice de collagène bio-inductive avec dispositif d'insertion	Large 25 x 31 mm	72205307

Ces références sont compatibles avec les références d'ancres osseuses et tendineuses suivantes, inscrites sur la LPPR sous description générique et qui ne font pas par conséquent pas partie de la demande :

- Ancres osseuses prises en charge sous le code 8132356 (OSTEOSYNTHESE, SYST ANCRAGE TENDINEUX OU LIGAMENT, NON RESORB, SMITH ET NEPHEW) ;
- Ancres tendineuses prises en charge sous le code 8132362 (OSTEOSYNTHESE, SYST ANCRAGE TENDINEUX OU LIGAMENT, RESORB, SMITH ET NEPHEW).

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

La matrice REGENETEN est fournie enroulée à l'intérieur d'un dispositif d'insertion (canule de pose pour arthroscopie).

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Patients présentant une rupture transfixiante d'un ou plusieurs tendons de la coiffe des rotateurs éligibles à une chirurgie de réparation après un traitement médical bien conduit. Les critères de réparabilité suivants devront être présents et vérifiés par le chirurgien : épaule souple, absence d'infiltration graisseuse musculaire ou infiltration graisseuse de stade inférieur à 2 selon la classification de Goutallier et absence d'arthrose de l'articulation gléno-humérale. »

Indication du marquage CE

« L'implant bioinductif REGENETEN est indiqué pour le traitement et la protection des lésions aux tendons de la coiffe des rotateurs sans perte importante de tissu tendineux. »

Contre-indication du marquage CE

- « L'implant bioinductif REGENETEN est exclusivement conçu, vendu et destiné à être utilisé pour les procédures décrites dans les indications thérapeutiques. Il est contre-indiqué dans les situations suivantes :
 - L'implant bioinductif REGENETEN n'est pas indiqué pour le remplacement d'un tendon endommagé ou le renforcement d'une réparation de tendon,
 - L'implant bioinductif REGENETEN n'est pas indiqué pour les patients avec des antécédents connus d'hypersensibilité aux matériaux d'origine bovine.

- Présence d'une infection
- Conditions qui limiteraient la capacité ou la volonté du patient à restreindre ses activités ou à suivre les recommandations durant la période de cicatrisation
- Les contre-indications peuvent être relatives ou absolues, et doivent être soigneusement pondérées lors de l'évaluation complète du patient. ».

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est la chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs seule (réinsertion et/ou suture d'un ou de plusieurs tendons de la coiffe des rotateurs de l'épaule, par arthroscopie).

1.4.3 ASA revendiquée

ASA III (amélioration modérée)

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR la matrice bio-inductive REGENETEN.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par BSI Group The Netherlands B.V. (n°2797), Pays-Bas.

Marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CE (notification par BSI Group The Netherlands B.V. (n°2797), Pays-Bas) dont l'échéance initiale était le 26/05/2024.

Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues au règlement (EU) 2017/745 modifié, sous réserve de respecter les conditions de l'article 120.3 quater du règlement (EU) 2017/745.

3.2 Description

Matrice REGENETEN

La matrice bio-inductive REGENETEN est majoritairement constituée de fibres de collagène de type I (> 99,8 % de collagène) reconstituées à partir de tendon d'Achille bovin reliées entre elles grâce à un agent réticulant au formaldéhyde. La matrice dispose également d'un contour bleu réalisé à l'aide d'une Teinture Bleue #2 FD&C (certifiée Food, Drug and Cosmetics) avec 0,16 % en masse par couche de collagène. Le collagène utilisé est hautement purifié et est organisé de manière alignée dans une matrice présentant une porosité élevée (85-90 % de porosité).

Initialement, la matrice est contenue dans une canule de pose permettant son déploiement. Une fois déployée et réhydratée au contact de la zone chirurgicale, la matrice prend une forme rectangulaire. Deux tailles d'implant sont disponibles (moyenne en 20 x 26 mm et large en 25 x 31 mm). Le choix de la taille de la matrice reviendra au chirurgien, au cours de l'intervention afin que celle-ci puisse recouvrir au minimum 80 % de la coiffe. Les deux modèles/tailles sont envoyés au chirurgien pour permettre le choix de la taille la plus adaptée au patient mais une seule boîte est ouverte par le chirurgien. L'autre, non utilisée et restée stérile, sera renvoyée à la pharmacie et pourra être utilisée pour un autre patient.

Une même matrice peut traiter jusqu'à deux tendons lésés de la coiffe des rotateurs.

Une fois implantée, la matrice REGENETEN se résorbe et s'intègre aux tissus environnants et devient progressivement invisible à l'IRM. Elle est généralement entièrement résorbée après une période de 6 mois.

Ancre

La matrice REGENETEN est maintenue sur la coiffe grâce à des ancrs osseuses et tendineuses. Ces ancrs ne font pas l'objet de la demande et sont inscrites sous ligne générique sur la LPPR :

- Les ancrs osseuses sont des dispositifs non résorbables en polyétheréthercétone (PEEK) ; code LPPR 8132356.
- Les ancrs tendineux sont des implants biorésorbables en poly-L-co-D,L-lactic acid (PLDLA) ; code LPPR 8132362.

Les ancrs doivent être posés au niveau des bords intérieurs afin d'éviter d'exercer trop de tension sur l'implant REGENETEN. Le contour bleuté permet de guider le chirurgien lors de la pose des ancrs tendineux et osseux.

3.3 Fonctions assurées

La matrice REGENETEN a pour objectif de favoriser une cicatrisation du tissu tendineux permettant une bonne récupération fonctionnelle de l'épaule et d'éviter une récurrence de rupture du tendon.

La matrice REGENETEN vise à encadrer la migration des fibroblastes et orienter la production du collagène le long du tendon opéré afin de permettre la production de collagène hautement orienté, tel qu'on le trouve dans les tendons sains.

3.4 Acte associé

Aucun acte permettant l'utilisation de ce dispositif n'est inscrit à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

Une évaluation conjointe de l'acte et du dispositif médical a été réalisée. Le libellé de l'acte proposé par la Commission est : « Réparation de la coiffe des rotateurs de l'épaule avec membrane de collagène bio-inductive, par arthroscopie. »

L'acte est décrit ci-dessous :

Libellé de l'acte proposé	Réparation de la coiffe des rotateurs de l'épaule avec membrane de collagène bio-inductive, par arthroscopie
Description de l'acte	L'intervention de réparation de la coiffe des rotateurs par la matrice REGENETEN est réalisée : - Au cours d'une intervention programmée par arthroscopie (chirurgie mini-invasive) à travers une petite incision et à l'aide d'une caméra vidéo, sur le site de la coiffe des rotateurs endommagée ; - Sous anesthésie générale dans la majorité des cas, dans un bloc opératoire ; - Dans le cadre d'une hospitalisation de jour dans des établissements publics ou privés de court séjour. Une nuit d'hospitalisation peut parfois être nécessaire (patients âgés ou ne disposant pas d'aidant pour sécuriser le retour à domicile par exemple) ; - Dans des conditions similaires à la chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs par arthroscopie conventionnelle. Opérateurs : chirurgien orthopédiste, anesthésistes et infirmières. Procédure standardisée de l'intervention par le chirurgien, en 4 étapes, une fois la réinsertion faite du tendon : - Choix de la matrice : À l'aide d'un instrument de mesure approprié fourni dans le kit initial, le chirurgien détermine la largeur du tendon en millimètres (mm). Il sélectionne une taille d'implant bio-inductif REGENETEN légèrement inférieure à la largeur du tendon. - Déploiement de la matrice : Une fois la taille de la matrice déterminée, le chirurgien se sert de la canule de mise en place de la matrice bio-inductive pour faciliter l'administration et la mise en place de la matrice REGENETEN par arthroscopie. La matrice REGENETEN est introduite dans l'espace sous-acromial par une petite incision. Une fois en position, le tube de délivrance de la canule de pose de matrice bio-inductive est rétracté et l'implant REGENETEN est déployé. Au besoin, hydrater la matrice pendant 2 minutes dans une solution saline stérile.

	– Déploiement des ancres tendineuses : La matrice REGENETEN dispose d'un contour bleu permettant au chirurgien de disposer les ancres tendineuses et osseuses. Pour la fixer à la coiffe des rotateurs sous-jacente, le chirurgien insère les ancres tendineuses biorésorbables à l'aide d'un instrument fourni dans le kit initial. Ce dernier est d'abord inséré au niveau du bord médial puis au niveau des bords antérieur et postérieur tout en étant maintenu en position par la canule de mise en place de la matrice. En général, 5 à 8 ancres tendineuses sont utilisées pour la fixation. – Déploiement des ancres osseuses : Le bord latéral de la matrice REGENETEN est ensuite fixé à l'humérus avec deux ou trois ancres osseuses à l'aide de l'instrument d'insertion d'ancres osseuses et de l'instrument de poinçons osseux pour achever la fixation. Il est recommandé d'utiliser plus de 2 ancres osseuses. Une fois ces quatre étapes réalisées, le chirurgien peut refermer l'incision selon la procédure habituelle.
Description du plateau technique	Identique à celui de la réalisation d'une arthroscopie de la coiffe des rotateurs conventionnelle.
Post opératoire immédiat	Identique à celui des patients traités pour une réparation de la coiffe des rotateurs par arthroscopie : Après l'opération, le patient est installé en salle de réveil et pourra rentrer chez lui le soir même (ou le lendemain matin dans des cas particuliers).
Modalité de suivi des patients	– Environ 2 semaines après la chirurgie, les 3 à 5 points de suture seront retirés. – Des consultations de suivi ont lieu à 1, 3 et 6 mois de l'intervention. – La reprise de la conduite pourra être envisagée à la fin du 2^{ème} mois après l'intervention, tandis que la reprise progressive des activités sportives pourra être envisagée à la fin du 3^{ème} mois.
Rééducation/réadaptation spécifique à l'acte	Identique à celle des patients traités pour une réparation de la coiffe des rotateurs par arthroscopie conventionnelle : – Selon les recommandations du chirurgien et quel que soit le type de rupture(s), une période d'immobilisation de l'épaule de 3 à 4 semaines sera prescrite. – La rééducation débutera dès les premiers jours suivants l'intervention, débutant de manière très douce avec des techniques passives et pendulaires. L'objectif initial de la rééducation sera d'assouplir l'épaule et d'éviter tout blocage susceptible de compliquer la récupération. Des exercices de rééducation devront être effectués tout au long des six premières semaines post-opératoires. – Lors du rendez-vous de contrôle avec le chirurgien à la 3^{ème} ou 4^{ème} semaine, l'orthèse sera définitivement enlevée, permettant ainsi une intensification de la rééducation. – La durée moyenne de rééducation est estimée entre 3 et 6 mois. Une rééducation non supervisée et donc de manière autonome est aussi possible.
Durée de l'intervention	Durée moyenne opératoire totale : 65 minutes (intervalle compris entre 45 à 88 minutes selon le chirurgien) Durée moyenne de la pose de REGENETEN : environ 15 minutes (intervalle compris entre au moins 4 minutes pour les poses les plus simples et pouvant dépasser 17 minutes environ pour les poses les plus complexes), soit +25 % de temps pour le chirurgien
Contre-indications	Les contre-indications figurant au marquage CE sont les suivantes : – La matrice bio-inductive REGENETEN n'est pas indiquée dans le remplacement d'un tendon endommagé ou pour renforcer la résistance d'une réparation tendineuse ; – La matrice bio-inductive REGENETEN n'est pas indiquée chez les patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité aux matériaux d'origine bovine ; – Présence d'une infection ; – Conditions qui limiteraient la capacité ou la volonté du patient de restreindre ses activités ou de suivre des instructions pendant la période de guérison. La matrice REGENETEN n'est pas indiquée pour les patients non éligibles à un traitement chirurgical. Rien ne contre-indique la pose d'un dispositif REGENETEN en bilatéral. Cependant, dans le cadre de la chirurgie conventionnelle de réparation des tendons de la coiffe des rotateurs, il est préconisé de n'opérer qu'un seul côté à la fois (mobilité des patients très réduite si opération bilatérale).
Niveau de formation nécessaire	Chirurgiens réalisant des procédures de chirurgie orthopédique par arthroscopie et ayant reçu une formation spécifique au dispositif. Cette formation spécifique est procédurée selon les étapes suivantes : – Les équipes de SMITH & NEPHEW programment des formations en laboratoire d'anatomie ; – Elles sont présentes sur les 5 premières interventions pour accompagner le chirurgien ; – Au bout de 5 interventions, le chirurgien est considéré comme autonome. Toutefois, un soutien complémentaire peut être assuré à leur demande (chirurgien ou son équipe) par SMITH & NEPHEW chaque fois que nécessaire.
Actes similaires	Non applicable

Actes associés	Stratégie de référence, à réaliser avant la pose de la matrice : Réinsertion et/ou suture de tendons de la coiffe des rotateurs de l'épaule
	Code des actes concernés : Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), les actes associés à la chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs sont référencés sous le chapitre « 13.4.1.1. Suture et réinsertion de muscle et de tendon à la ceinture scapulaire et au bras ». – MJEC001 : Réinsertion ou suture d'un tendon de la coiffe des rotateurs de l'épaule, par arthroscopie – MJEC002 : Réinsertion et/ou suture de plusieurs tendons de la coiffe des rotateurs de l'épaule, par arthroscopie
	Acte pouvant être souvent associé (et intervenant avant l'acte proposé) : Bursectomie
	Actes pouvant être associés, mais probablement plus rarement (et intervenant avant l'acte proposé) : acromioplastie ou ténodèse ou ténotomie du biceps
	Code des actes concernés : Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), – Les actes associés à l'acromioplastie sont référencés sous le chapitre « 13.3.2.6 Arthroplastie scapulohumérale » : • MEMA006 : Acromioplastie sans prothèse, par abord direct • MEMA017 : Acromioplastie sans prothèse avec arthroplastie acromioclaviculaire par résection de l'extrémité latérale de la clavicule, par abord direct • MEMC003 : Acromioplastie sans prothèse, par arthroscopie • MEMC005 : Acromioplastie sans prothèse avec arthroplastie acromioclaviculaire par résection de l'extrémité latérale de la clavicule, par arthroscopie – L'acte associé à la ténodèse et la ténotomie est référencé sous le chapitre « 13.4.1.5 Autres actes thérapeutiques sur la ceinture scapulaire et le bras » : • MJDC001 : Ténodèse et/ou résection de la portion articulaire du muscle long biceps brachial, par arthroscopie

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

La demande s'appuie sur 3 études non spécifiques, relatives aux performances de la chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs :

- Collin *et al.*, 2017¹ : étude observationnelle, non comparative, multicentrique (15 centres en France), à recueil rétrospectif et prospectif des données, évaluant l'efficacité d'une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs chez 288 patients à 10 ans ;
- Chona *et al.*, 2017² : méta-analyse sur revue systématique évaluant le délai de survenue de récurrence de rupture après chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs, à partir de 13 études. Cette méta-analyse n'est pas retenue en raison des limites suivantes :
 - Les 13 études incluses comportent un assez faible nombre de patients (entre 20 et 245 patients dont seulement 3 avec plus de 100 patients) et leur design n'est pas présenté dans l'article ;

¹ Collin P, Kempf JF, Molé D, Meyer N, Agout C, Saffarini M, *et al.* Ten-Year Multicenter Clinical and MRI Evaluation of Isolated Supraspinatus Repairs. J Bone Joint Surg Am 2017;99(16):1355-1364.

² Chona DV, Lakomkin N, Lott A, Workman AD, Henry AC, Kuntz AF, *et al.* The timing of retears after arthroscopic rotator cuff repair. J Shoulder Elbow Surg 2017;26(11):2054-2059.

- Les critères d'inclusion sont assez restrictifs et nombreux pour assurer un minimum d'homogénéité des études, cependant, la qualité et l'hétérogénéité des études incluses n'est pas prise en compte dans les analyses menées, ni discutée dans l'article ;
- L'objectif principal de la méta-analyse était d'analyser les délais de survenue de récurrence de la rupture. Cependant, les délais d'évaluation post-opératoires s'échelonnaient entre 3 mois et 43,4 mois dans les différentes études et la majorité des évaluations avaient été réalisées entre 6 et 12 mois. Ainsi, le très faible nombre d'observations au-delà des 12 mois post chirurgie ne permet pas d'interpréter les résultats de cette méta-analyse.
- Yau, 2024³ : étude observationnelle, non comparative, monocentrique (Chine), à recueil rétrospectif des données, évaluant l'efficacité d'une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs chez 105 patients à 5 ans. Cette étude est non retenue compte tenu de ses nombreuses limites :
 - Recueil rétrospectif des données ;
 - Caractère monocentrique ;
 - Nombre important de patients perdus de vue : sur les 172 patients satisfaisant aux critères d'inclusion, 62 (36,0 %) ont été exclus en raison d'un suivi inférieur à 5 ans ou de l'absence d'IRM postopératoire ;
 - IRM réalisée à une échéance variable selon les patients et en moyenne à 20 mois, donc précocement par rapport à la fin du suivi (5 ans) ;
 - Il n'est pas précisé si les ruptures initiales étaient transfixiantes ou non.

Collin et al., 2017¹

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique (15 centres en France), à recueil rétrospectif et prospectif des données, non comparative dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité à 10 ans d'une chirurgie de réparation des tendons de la coiffe des rotateurs, par arthroscopie ou chirurgie ouverte, après rupture transfixiante isolée du tendon supra-épineux. L'étude visait également à évaluer les facteurs associés à la guérison et à une bonne récupération fonctionnelle de l'épaule.

Sur l'ensemble des 15 centres participant à l'étude, 511 patients opérés en 2003 ont été identifiés comme satisfaisant les critères d'inclusion et ont été invités en 2014 à une évaluation clinique et par imagerie pour un suivi à 10 ans. Ainsi, les données préopératoires ont été recueillies rétrospectivement, à partir des dossiers médicaux des patients, et les données de suivi à 10 ans ont été recueillies prospectivement.

Plusieurs critères de jugement, non hiérarchisés, ont été définis :

- Évolution de l'état fonctionnel de l'épaule avec le score de Constant-Murley⁴ entre l'inclusion et 10 ans après chirurgie ;
- Évaluation à 10 ans de l'état fonctionnel de l'épaule avec les scores SSV⁵ et SST⁶ ;

³ Yau WP. Differences in Clinical Outcomes Between Patients With Retear After Supraspinatus Tendon Repair and Those With Intact Repair at 5-Year Follow-up. Am J Sports Med 2024;52(4):1040-1052.

⁴ Score de Constant-Murley : système de notation combiné permettant d'évaluer l'état fonctionnel de l'épaule chez les patients souffrant de douleurs à l'épaule. Il se compose d'un questionnaire rempli par le patient et d'un questionnaire rempli par l'examineur sur la base de tests physiques. Un score élevé correspond à une épaule qui fonctionne bien. Le système de notation comprend 35 points pour la mesure subjective et 65 points pour la mesure objective [0-55 : mauvais, 56-70 : médiocre, 71-85 : bon, 86-100 : excellent].

⁵ Score SSV (Subjective Shoulder Value) : score auto-administré d'évaluation subjective de l'état fonctionnel de l'épaule sous forme d'échelle visuelle analogique. Score exprimé en pourcentage par rapport à une épaule normale, allant de 0 à 100 %.

⁶ Score SST (Simple Shoulder Test) : Score évaluant la douleur et la fonctionnalité de l'épaule à partir de 12 questions fermées auto-administrées. Le score total, compris entre 0 et 12, correspond au nombre de questions pour lesquelles le patient a répondu « oui ».

- Cicatrisation du tendon à 10 ans selon la classification de Sugaya⁷, mesurée à partir de l'IRM ;
- Infiltration graisseuse selon la classification de Goutallier-Fuchs modifiée⁸, mesurée à partir de l'IRM ;

Parmi les 511 patients identifiés initialement, 188 n'ont pas pu être contactés pour l'évaluation à 10 ans et 35 ont été exclus en raison d'une reprise chirurgicale (dont 17 pour récurrence de rupture). Ainsi, les résultats portent sur 288 patients (50 % d'hommes), d'âge moyen $56,5 \pm 8,3$ ans au moment de la chirurgie et ayant en moyenne ressenti des douleurs pendant $1,7 \pm 1,9$ ans avant la chirurgie. La rupture résultait d'un accident du travail pour 68 patients (23,6 %). Par ailleurs, l'IRM à 10 ans a été effectuée chez 210 des 288 patients.

Les caractéristiques pré- et per-opératoires étaient les suivantes :

Rétraction tendineuse	
Mineure	122 (42,4 %)
Modérée	68 (23,5 %)
Sévère	10 (3,5 %)
Inconnu	88 (30,6 %)
Voie d'abord chirurgicale	
Arthroscopie	175 (60,8 %)
Chirurgie ouverte	113 (39,2 %)
Acromioplastie concomitante	
	273 (94,8 %)
Chirurgie concomitante sur le biceps	
Aucune	126 (43,8 %)
Ténodèse	92 (31,9 %)
Ténotomie	58 (20,1 %)
Inconnu	12 (4,2 %)

L'ensemble des patients ont été opérés avec une réparation en simple rangée.

Les résultats rapportent une amélioration du score de Constant Murley à 10 ans ($77,7 \pm 12,1$) par rapport à la situation pré-opératoire ($51,8 \pm 13,6$) (aucun test statistique réalisé). À 10 ans, les résultats des autres scores étaient les suivants (pas d'évaluation au moment de la chirurgie) :

- Score SSV : $84,9 \pm 14,8$;
- Score SST : $10,1 \pm 2,2$.

Concernant l'infiltration graisseuse, l'évolution entre la situation pré-opératoire et à 10 ans était la suivante :

⁷ Classification de Sugaya : score évaluant la qualité de la réparation de la coiffe des rotateurs, gradué de 1 (épaisseur et écho-structure normales de la coiffe) à 5 (discontinuité franche) [analyse du score : Un grade de 1 à 3 est considéré comme une guérison du tendon, un grade 4 ou 5 est considéré comme une récurrence de rupture].

⁸ Classification de Goutallier-Fuchs modifiée : classification permettant de catégoriser l'infiltration graisseuse des muscles de la coiffe des rotateurs en 5 grades. Le grade 0 correspond à un muscle normal et le grade 4 correspond à une atrophie graisseuse du muscle de plus de 50%.

Infiltration graisseuse	Préopératoire (n = 288)	À 10 ans (n = 210)
Grade 0	101 (35,1 %)	7 (3,3 %)
Grade 1	88 (23,5 %)	83 (39,5 %)
Grade 2	17 (5,6 %)	92 (43,8 %)
Grade 3	1 (0,3 %)	16 (7,6 %)
Grade 4	-	5 (2,4 %)
Inconnu	81 (28,1 %)	7 (3,3 %)

Concernant la cicatrisation selon la classification de Sugaya, à 10 ans, la répartition des patients était la suivante :

Classification de Sugaya	Effectif
Grade I	26/210 (12,4 %)
Grade II	85/210 (40,5 %)
Grade III	59/210 (28,1 %)
Grade IV	27/210 (12,9 %)
Grade V	13/210 (6,2 %)
Inconnu	78/288 (27,1 %)

Enfin, en termes de complications, outre les 35 patients exclus en raison d'une reprise chirurgicale, 30 patients ont déclaré une complication à 10 ans. La raison principale était une raideur de l'épaule (n = 20). Par ailleurs, une infection a également été rapportée chez un patient. Pour les 9 autres patients, la cause n'était pas connue.

Du point de vue méthodologique, cette étude présente l'avantage de fournir une évaluation à long terme (10 ans) d'une large population française après chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs. Les résultats rapportent 17 récurrences de rupture opérées et 40 récurrences à l'IRM à 10 ans (Grades 4 et 5 de Sugaya). Cette étude présente néanmoins plusieurs limites :

- Une partie du recueil des données était rétrospectif (données pré-opératoires), seules les données à 10 ans ont été collectées prospectivement. Ceci n'a pas permis de comparer les scores SSV et SST à 10 ans à la situation pré-opératoire, ou à la situation post-opératoire précoce. De ce fait les résultats présentés sont à visée descriptive uniquement ;
- Parmi les 511 patients éligibles, 188 (36,8 %) n'ont pas pu être contactés. Aucune caractéristique sur ces patients n'est disponible et il n'est par conséquent pas possible de s'assurer de l'absence de biais de sélection ;
- Sur le plan de la pratique chirurgicale, 113 patients (39,2 %) ont été opérés par chirurgie ouverte, ne correspondant donc pas à la voie d'abord préconisée pour la matrice REGENETEN (chirurgie par arthroscopie d'après la description de l'acte).

4.1.1.2 Données spécifiques

La demande s'appuie sur 4 études spécifiques :

- Ruiz Iban *et al.*, 2024⁹ : étude contrôlée randomisée multicentrique (4 centres en Espagne) en triple aveugle comparant le taux de récurrence de rupture de la chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs avec ou sans matrice REGENETEN chez 124 patients à 12 mois ;
- Bushnell *et al.*, 2022¹⁰ : étude observationnelle, non comparative, multicentrique (9 centres aux États-Unis), à recueil prospectif des données, évaluant l'efficacité d'une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs avec utilisation de la matrice REGENETEN chez 114 patients à 1 an et 104 patients à 2 ans ;
- McIntyre *et al.*, 2021¹¹ : étude observationnelle, non comparative, multicentrique (17 centres aux États-Unis), à recueil prospectif des données, évaluant l'efficacité et la sécurité d'une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs avec utilisation de la matrice REGENETEN chez 192 patients à 1 an ;
- Camacho-Chacon *et al.*, 2022¹² : étude observationnelle, non comparative, monocentrique et mono-opérateur (Espagne), à recueil prospectif des données, évaluant l'efficacité d'une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs avec utilisation de la matrice REGENETEN chez 30 patients évalués à 6 et 12 mois. Cette étude n'est pas retenue compte tenu des limites suivantes :
 - Étude monocentrique et mono-opérateur qui limite la possibilité de généraliser les résultats,
 - Faible nombre de patients (n = 30) en regard des autres études disponibles,
 - Parmi les 30 patients inclus, 18 (60 %) présentaient une rupture partielle des tendons de la coiffe des rotateurs et ne sont donc pas en accord avec les indications revendiquées pour le présent dossier.

Par ailleurs, il est à noter qu'une étude spécifique dans la même indication que celle du présent dossier est prévue : Étude REGENECUFF (NCT06269965)¹³ prospective, randomisée, multicentrique (18 centres en France) en ouvert et qui aura pour objectif d'évaluer à 1 an la qualité de la cicatrisation des tendons par IRM après chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs avec ou sans matrice REGENETEN sur 204 patients. Les résultats sont attendus pour fin 2027.

Étude MALLAMANGUITO01 : Ruiz Iban *et al.*, 2024⁹

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

Le rapport d'étude a été fourni en complément de la publication¹⁴.

Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique (4 centres en Espagne, 8 chirurgiens), en triple aveugle, incluant des patients adultes souffrant d'une rupture transfixiante de la

⁹ Ruiz Ibán MÁ, García Navlet M, Moros Marco S, Diaz Heredia J, Hernando Sánchez A, Ruiz Díaz R, *et al.* Augmentation of a Transosseous-Equivalent Repair in Posterosuperior Nonacute Rotator Cuff Tears With a Bioinductive Collagen Implant Decreases the Retear Rate at 1 Year: A Randomized Controlled Trial. *Arthroscopy* 2024;40(6):1760-1773.

¹⁰ Bushnell BD, Connor PM, Harris HW, Ho CP, Trenhaile SW, Abrams JS. Two-year outcomes with a bioinductive collagen implant used in augmentation of arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: final results of a prospective multicenter study. *J Shoulder Elbow Surg* 2022;31(12):2532-2541.

¹¹ McIntyre LF, McMillan S, Trenhaile SW, Bishai SK, Bushnell BD. Full-Thickness Rotator Cuff Tears Can Be Safely Treated With a Resorbable Bioinductive Bovine Collagen Implant: One-Year Results of a Prospective, Multicenter Registry. *Arthrosc Sports Med Rehabil* 2021;3(5):e1473-e1479.

¹² Camacho-Chacon JA, Cuenca-Espierrez J, Roda-Rojo V, Martin-Martinez A, Calderon-Meza JM, Alvarez-Alegret R, *et al.* Bioinductive collagen implants facilitate tendon regeneration in rotator cuff tears. *J Exp Orthop* 2022;9(1):53.

¹³ Page internet dédiée à l'étude sur le site clinicaltrials.gov : [Lien](#) [consulté le 19/07/2024]

¹⁴ Rapport signé et daté du 18/04/2024.

coiffe des rotateurs non aiguë et symptomatique depuis au moins 3 mois, de taille comprise entre 1 et 4 cm et entièrement réparable (> 80 % de réinsertion du tendon sur la zone d'insertion sans tension), avec une rétraction tendineuse de moins de 3 cm et une atrophie graisseuse de grade < 3 selon la classification de Goutallier-Fuchs⁸ sur l'ensemble des tendons de la coiffe (NCT04444076).

Les inclusions ont eu lieu entre juin 2020 et février 2022. L'objectif était de déterminer si l'ajout d'une matrice bio-inductive (REGENETEN) à une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs améliorerait le taux de guérison mesurée par IRM à 12 mois.

Le critère de jugement principal était le taux de récurrence de rupture à 12 mois, évaluée par IRM selon la classification de Sugaya⁷ : les grades ≤ 3 étaient considérés comme guéris et les grades ≥ 4 comme récurrence de rupture.

Plusieurs critères de jugement secondaires, non hiérarchisés, ont également été définis :

- Critères évalués à partir de l'IRM à 12 mois : qualité de la cicatrisation selon la classification de Sugaya, localisation de la récurrence, épaisseur du tendon supra-épineux (si tendon guéri), infiltration graisseuse ;
- Critères cliniques évalués en préopératoire et à 3, 6 et 12 mois : douleur évaluée par le score Brief Pain Inventory (BPI)¹⁵, état de santé avec le questionnaire EQ-5D-5L¹⁶, état fonctionnel de l'épaule avec le score de Constant Murley⁴ et le score composite ASES¹⁷, délai de retour au travail.

La randomisation en 1:1 a eu lieu à la fin de la chirurgie. L'étude a randomisé 124 patients, 61 dans le groupe REGENETEN, d'âge moyen 56,6 ± 6,9 ans et 63 dans le groupe chirurgie seule, d'âge moyen 58,7 ± 8,4 ans. Les groupes étaient comparables à l'inclusion sauf sur le critère de la rétraction tendineuse, plus importante dans le groupe REGENETEN que dans le groupe chirurgie seule.

Les analyses ont été réalisées en per protocol. Les analyses sur le critère de jugement principal ont porté sur 60 patients avec REGENETEN (1 décès) et 62 avec chirurgie seule (1 retrait de consentement).

Les résultats sur le critère de jugement principal rapportent un taux de récurrence de rupture par IRM à 12 mois significativement plus faible avec utilisation de la matrice REGENETEN par rapport à la chirurgie seule :

Critère	REGENETEN (n = 60)	Chirurgie seule (n = 62)	OR REGENETEN vs chirurgie seule	p- value
Taux de récurrence de rupture à 12 mois par IRM	5 8,33 % (IC95% = 3,61-18,1)	16 25,8 % (IC95% = 16,6-37,9)	0,261 (0,093-0,745)	0,0106

Les résultats des analyses sur les critères secondaires, non hiérarchisés, sont considérés comme exploratoires et renseignés à titre informatif dans le résumé tabulé en Annexe.

¹⁵ BPI (Brief Pain Inventory) : échelle d'évaluation numérique de la sévérité de la douleur et du degré d'interférence avec le fonctionnement quotidien [0 (pas de douleur) à 10 (douleur maximale)].

¹⁶ EQ-5D-5L : échelle de qualité de vie européenne constituée de 2 parties : une échelle visuelle analogique, EQ-5D VAS, graduée de 0 à 100 (0 = pire état possible ; 100 = meilleur état) et un questionnaire EQ-5D, intégrant 5 domaines (la mobilité, l'autonomie de la personne, les activités courantes, la douleur/gêne et l'anxiété/dépression). La réponse se fait sur des échelles en 5 points (1 : pas de problème ; 2 : problèmes légers ; 3 : problèmes modérés).

¹⁷ Score de l'ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons), score basé sur un auto-questionnaire mesurant la douleur et les limitations fonctionnelles chez les patients souffrant de troubles musculo-squelettiques de l'épaule et du coude. [Score de 0 à 100, un score bas correspond à une douleur et un handicap important]

D'un point de vue méthodologique, cette étude est prospective, contrôlée, multicentrique, randomisée par blocs et réalisée en aveugle pour le patient, l'investigateur et la personne ayant analysé les données (seul le chirurgien n'était pas en aveugle). Elle présente néanmoins les limites suivantes :

- Concernant la méthode de randomisation, une allocation du patient par procédure centralisée et non par enveloppes opaques (méthode choisie ici) aurait permis d'assurer une plus grande confiance dans l'absence de biais lié à la randomisation. Il est cependant précisé que l'ouverture des enveloppes devait avoir lieu après la vérification des critères d'inclusion et d'exclusion des patients et après réalisation de la chirurgie, limitant ainsi les risques de biais ;
- Le critère de jugement principal est un critère radiologique et non clinique ;
- Il s'agit d'un essai de supériorité et les analyses ont été menées en per protocol, sans que ce choix ait été justifié. Le nombre de perdus de vue est assez faible (1 patient dans chaque groupe), mais l'analyse en intention de traiter aurait été préférable car plus conservatrice pour les essais de supériorité ;
- Les critères de jugement secondaires sont nombreux et non hiérarchisés, sans correction du risque alpha, il n'est donc pas possible de conclure sur des éventuelles différences selon le traitement sur ces critères ;
- Le suivi des patients était de 12 mois. Un suivi à plus long terme serait souhaitable afin d'évaluer la persistance des résultats obtenus dans cette étude.

Bushnell *et al.*, 2022¹⁰

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique (9 centres pour 9 chirurgiens aux Etats-Unis), non comparative, à recueil prospectif des données, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité à 2 ans d'une chirurgie de réparation des tendons de la coiffe des rotateurs associée à la pose de la matrice REGENETEN après rupture transfixiante, de taille comprise entre 1 et 5 cm (médium ou large) et avec une infiltration graisseuse < 2, chez des patients adultes ayant une douleur chronique de l'épaule depuis au moins trois mois, non répondeurs aux traitements conservateurs (dont médicaments contre la douleur, kinésithérapie ou infiltrations).

Plusieurs critères de jugement principaux, non hiérarchisés, tous sur la base de résultats obtenus par IRM, ont été définis :

- Évolution de l'épaisseur du tendon supra-épineux entre l'inclusion et 2 ans ;
- Niveau d'intégration de la matrice REGENETEN : Matrice visible ou non à l'IRM à 2 ans ;
- Récidive de rupture visible à l'IRM à 2 ans, définie comme toute nouvelle rupture transfixiante.

Plusieurs critères de jugement secondaires cliniques, également non hiérarchisés, ont été définis :

- Évolution de l'état fonctionnel de l'épaule avec les scores ASES¹⁷ (douleur, mobilité et total) et de Constant-Murley⁴ ;
- Satisfaction mesurée sur une échelle de Likert en 5 points.

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'est présenté dans l'article.

Entre octobre 2014 et janvier 2019, 115 patients d'âge moyen $60,4 \pm 8,0$ ans ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes :

- Proportion de femmes : $n = 39$ (33,9 %)
- IMC moyen : $28,1 \pm 4,5$ kg/m²
- Durée moyenne des symptômes douloureux dans l'épaule concernée avant chirurgie : $2,50 \pm 3,32$ ans

- Latéralité : épaule droite : n = 78 (67,8 %) / épaule gauche : n = 37 (32,2 %)
- Chirurgie sur le biceps
 - Aucune ou débridement : n = 69 (54,8 %)
 - Ténodèse ou ténotomie : n = 57 (45,2 %)
- Technique chirurgicale :
 - Réparation en simple rangée : n = 24 (20,9 %)
 - Réparation en double rangée : n = 91 (79,1 %)

Les données étaient disponibles pour 114 patients à 1 an et 104 patients à 2 ans. Les raisons de sortie d'étude des 11 patients concernés ne sont pas précisées dans l'article.

Les résultats rapportent, pour les critères de jugement principaux (radiographiques) :

- Une augmentation de l'épaisseur du tendon supra-tendineux statistiquement significative pour les ruptures de taille 1-3 cm (variation de $4,0 \pm 1,424$ mm à l'inclusion à $4,5 \pm 1,2$ mm à 2 ans, $p = 0,031$) et non statistiquement significative pour les ruptures de taille 3-5 cm (variation de $4,1 \pm 1,578$ mm à l'inclusion à $4,8 \pm 1,1$ mm à 2 ans, NS) ;
- Une absence visibilité de la matrice REGENETEN à l'IRM à 2 ans pour l'ensemble des patients évalués ;
- Des récurrences de rupture à 2 ans chez 7/61 patients (11,5 %) avec rupture initiale de taille 1-3 cm, et chez 14/40 patients (35,0 %) avec rupture initiale de taille 3-5 cm. Deux de ces ruptures ont eu lieu entre 1 et 2 ans, les autres sont survenues avant 1 an.

Les résultats sur les critères de jugement secondaires cliniques rapportent une amélioration de l'état fonctionnel de l'épaule selon les scores ASES et de Constant-Murley par rapport à l'inclusion (résultats chiffrés non reportés ici compte tenu de la multiplicité des analyses) et une satisfaction forte de 98 des 104 patients évalués à 2 ans (94,2 %).

Du point de vue méthodologique, cette étude comporte plusieurs limites :

- Les critères de jugement principaux reposent tous sur une évaluation d'imagerie et ne sont pas des critères cliniques ;
- Plusieurs critères de jugement principaux et secondaires ont été définis sans hiérarchisation au sein des critères principaux, ni au sein des critères secondaires et sans ajustement du risque alpha. Les résultats de cette étude sont donc considérés comme exploratoires ;
- Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'est présenté dans l'article ;
- Parmi les 115 patients inclus dans l'étude, 11 (9,6 %) sont sortis de l'étude avant l'échéance des 2 ans et les raisons de sorties d'étude ne sont pas précisées dans l'article.

McIntyre et al., 2021¹¹

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique (17 centres aux Etats-Unis), à recueil prospectif des données, non comparative dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 1 an d'une chirurgie de réparation des tendons de la coiffe des rotateurs associée à la pose de la matrice REGENETEN après rupture transfixiante chez des patients éligibles à une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs par arthroscopie.

Plusieurs critères de jugement principaux, non hiérarchisés, recueillis par auto-questionnaires ou questionnaires administrés par un médecin, ont été définis :

- État fonctionnel de l'épaule avec le score ASES¹⁷,
- Évaluation générale post chirurgie par le score SANE¹⁸,
- Composantes mentales et physiques du score VR-12¹⁹,
- Qualité de vie spécifiquement liée à la pathologie de la coiffe des rotateurs avec le score WORC²⁰.

Par ailleurs plusieurs critères de jugement secondaires, non hiérarchisés, ont également été définis : durée du port d'orthèse, délai de reprise de la conduite, délai de reprise du travail.

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'est présenté dans l'article.

Entre avril 2016 et décembre 2018, 210 patients d'âge moyen $57,5 \pm 8,9$ ans ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes :

- Proportion de femmes : n = 79 (37,6 %)
- IMC moyen : $30,4 \pm 6,2$ kg/m²
- Durée moyenne des symptômes douloureux dans l'épaule concernée avant chirurgie : $20,7 \pm 43,4$ mois
- Type de rupture
 - Aiguë : n = 88 (41,9 %)
 - Aiguë à chronique : n = 41 (19,5 %)
 - Chronique : n = 81 (38,6 %)

Les données étaient disponibles pour 192 patients (18 perdus de vue) après un suivi moyen de 378,5 jours.

Les résultats rapportent une amélioration à 1 an de l'état fonctionnel de l'épaule et de la qualité de vie par rapport à la situation pré-chirurgicale :

Critère	À l'inclusion	À 1 an	p-value
Score ASES, composante douleur	5,2	1	< 0,001
Score ASES, composante limitations fonctionnelles	12,9	25,2	< 0,001
Score ASES total	46,2	87,8	< 0,001
Score SANE	40	82	< 0,001
Score VR-12, composante mentale	50,2	54,2	NS
Score VR-12, composante physique	33,5	47,3	< 0,001
Score WORC	36,2	81	< 0,001

La variabilité des moyennes n'est pas fournie de manière chiffrée dans l'article.

¹⁸ Score SANE (single-assessment numeric evaluations) : unique question évaluant de 0 % à 100 % l'état d'une articulation [100 % correspond à un état normal]

¹⁹ Score VR-12 (Veterans RAND 12-item) : score générique de qualité de vie basé sur 12 questions, constitué d'une composante mentale et physique. Score entre 0 et 100. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie.

²⁰ Score WORC (Western Ontario Rotator Cuff) : score évaluant la qualité de vie de patients souffrant d'une pathologie de la coiffe des rotateurs, basé sur un questionnaire administré par le médecin en 21 questions regroupées en 5 composantes (symptômes physiques, sports et loisirs, travail, mode de vie, émotions. Score entre 0 et 100. Plus le score est élevé, moins bonne est la qualité de vie.

En termes de critères de jugement secondaires, les résultats rapportent :

- Une durée moyenne de port de l’orthèse de 36,3 ± 16,8 jours (n = 188) ;
- Un délai moyen de reprise de la conduite de 24,0 ± 25,8 jours (n = 135) ;
- Un délai moyen de reprise du travail de 48,4 ± 52,1 jours (n = 128).

Du point de vue méthodologique, cette étude comporte plusieurs limites :

- L’utilisation de la matrice REGENETEN était laissée à l’appréciation de chaque chirurgien sans critères précis d’éligibilité ;
- Plusieurs critères de jugement principaux ont été définis sans hiérarchisation et sans ajustement du risque alpha. Les résultats de cette étude sont donc considérés comme exploratoires ;
- Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n’est présenté dans l’article ;
- Le suivi des patients était de 12 mois. Un suivi à plus long terme serait souhaitable afin d’évaluer la persistance des résultats obtenus dans cette étude.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude MALLAMANGUITO01 : Ruiz Iban *et al.*, 2024⁹

Dans cette étude, les complications ont concerné 10 patients sur les 124 randomisés, dont 4 dans le groupe REGENETEN et 6 dans le groupe chirurgie seule. La répartition des différents événements indésirables était la suivante :

Complications	REGENETEN (n = 61)	Chirurgie seule (n = 63)
Complications mineures	2 (3,28 %)	3 (4,76 %)
Infection superficielle	1 (1,64 %)	1 (1,59 %)
Brûlure locale de la peau	0	1 (1,59 %)
Corps étranger à l'IRM	1 (1,59 %)	0
Protrusion de l'ancre	0	1 (1,59 %)
Complications sévères	2 (3,28 %)	3 (4,76 %)
Infection sévère	1 (1,64 %)	1 (1,59 %)
Réintervention en raison d'une récurrence de rupture	0	2 (3,17 %)
Décès (non lié à l'étude)	1 (1,64 %)	0
Total	4 (6,56 %)	6 (9,52 %)

Bushnell *et al.*, 2022¹⁰

Dans cette étude, parmi les 115 patients inclus, 2 événements indésirables sévères possiblement en lien avec le dispositif et/ou la chirurgie ont été déclarés :

- 1 gonflement et écoulement au niveau de l’épaule opérée en lien avec une infection superficielle et localisée ;
- 1 patient présentant une douleur intermittente dans l’épaule opérée 3 mois après chirurgie, probablement en lien avec une ostéopénie dans la région du trochiter.

Par ailleurs, à 2 ans, 9 des 115 patients (7,8 %) avaient nécessité une reprise chirurgicale.

McIntyre et al., 2021¹¹

Dans cette étude, parmi les 192 patients avec données disponibles à 1 an, 20 patients ont eu un événement indésirable sévère (10,4 %), parmi lesquels 18 (9,4 %) ont nécessité une reprise chirurgicale. Les raisons de reprise chirurgicale sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Événement	Effectif
Récidive de rupture	11
Infection	3
Raideur de l'épaule / capsulite rétractile	3
Bursite cliniquement significative (douleur sévère, restriction de mouvement, ...)	1
Déplacement de l'implant (notamment agrafe) après une chute	1

Une révision peut résulter de plusieurs causes

Matéiovigilance

Les données de matéiovigilance relatives à la matrice REGENETEN transmises par le demandeur concernent la période 2021-2023 pour la France, 2020-2023 pour l'Europe et 2019-2023 pour le monde et rapportent :

- **France** : aucun incident déclaré ;
- **Europe (hors France)** : taux d'incidence cumulé de 0,032 % dont la cause est un mauvais assemblage des composants ;
- **Monde (hors l'Europe)** : taux d'incidence cumulé de 0,040 % dont les causes principales sont une réaction inflammatoire (n = 8), un mauvais assemblage de composants (n = 6), des complications sans précision (n = 6), une douleur à l'épaule (n = 5), une infection (n = 5) et un détachement ou migration de la matrice (n = 5).

4.1.1.4 Données manquantes

Des données complémentaires sur l'efficacité clinique à long terme de la matrice REGENETEN restent manquantes.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, la demande repose sur

- 1 étude non spécifique de la matrice REGENETEN, relative aux performances de la chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs : étude observationnelle, multicentrique, non comparative, à recueil rétrospectif et prospectif des données (n = 288 à 10 ans) rapportant un taux de 19% de récidives à l'IRM à 10 ans et une amélioration de l'état fonctionnel de l'épaule opérée par rapport à l'inclusion, persistant à 10 ans. Les résultats de cette étude sont néanmoins à caractère exploratoire compte tenu de ses limites, notamment du nombre important de perdus de vue ;
- 3 études spécifiques de la matrice REGENETEN :
 - 1 étude contrôlée randomisée, multicentrique, en triple aveugle rapportant un taux de récurrence de rupture à l'IRM à 12 mois significativement plus faible avec utilisation de

la matrice REGENETEN (n = 60) par rapport à une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs seule (n = 62). Cependant, le fait que le critère de jugement soit radiologique alors qu'il n'y a pas de parallélisme anatomo-clinique entre une récurrence à l'imagerie et la qualité de vie, limite la portée de ce résultat ;

- 1 étude observationnelle, multicentrique, non comparative, à recueil prospectif des données (n = 114 à 1 an et 104 à 2 ans) rapportant une bonne intégration de la matrice REGENETEN et un taux de récurrence de rupture à 2 ans de 11,5 % pour les ruptures de 1-3 cm et de 35,0 % pour les ruptures de 3-5 cm. Les résultats de cette étude sont uniquement à caractère exploratoire compte tenu de ses limites ;
- 1 étude observationnelle, multicentrique, non comparative, à recueil prospectif des données (n = 192 à 1 an) rapportant une amélioration de la qualité de vie et de l'état fonctionnel de l'épaule opérée un an après chirurgie par rapport à l'inclusion. Les résultats de cette étude sont ici aussi à caractère exploratoire compte tenu de ses limites méthodologiques identifiées.

Enfin, les données de matériovigilance ne rapportent pas de signal particulier sur les 5 dernières années.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

D'après les recommandations de la HAS de 2023²¹, en cas de tendinopathie de la coiffe des rotateurs non traumatique (cas le plus fréquent, voir au paragraphe 4.2.1), et non hyperalgique, qu'elle soit aiguë ou chronique, la stratégie thérapeutique repose sur les éléments suivants :

- En première intention, sont recommandés :
 - Une éducation thérapeutique et des conseils : pas d'immobilisation, poursuite des activités tolérables, maintien de l'activité professionnelle en fonction des contraintes et de la limitation fonctionnelle (Avis d'Experts),
 - Le recours aux antalgiques : paracétamol associé ou non aux antalgiques de palier 2 selon l'intensité de la douleur (Avis d'Expert),
 - Les AINS en cas de douleur aiguë, en association aux antalgiques, à dose antiinflammatoire et en cure courte (Grade B) ;
- En deuxième intention, sont recommandées :
 - La kinésithérapie, dont le programme minimal est détaillé dans les recommandations. Le rythme, la durée et la fréquence des séances sont adaptés à l'évolution des symptômes et réévalués régulièrement. Une amélioration clinique est attendue au bout de 6 semaines à 3 mois (Grade B),
 - Une infiltration sub-acromiale de dérivés cortisonés après réalisation de radiographies de l'épaule douloureuse (Grade B).
- À ce jour, les injections d'acide hyaluronique ou de plasma riche en plaquettes (PRP) n'ont pas démontré leur efficacité dans le syndrome douloureux sub-acromial, qui inclut les tendinopathies dégénératives de la coiffe des rotateurs.
- La radiographie standard permet d'éliminer un certain nombre de diagnostics différentiels. Elle est indispensable en première intention (après 4 à 6 semaines d'évolution). La prescription de l'échographie ou de l'IRM sera décidée selon la réévaluation clinique.

²¹ Haute Autorité de Santé. Conduite diagnostique devant une épaule douloureuse non traumatique de l'adulte et prise en charge des tendinopathies de la coiffe des rotateurs. Août 2023. [Lien](#) [consulté le 26/06/2024]

- Le recours à un médecin spécialiste de l'épaule (rhumatologue, médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), médecin du sport ou chirurgien orthopédique) est utile en l'absence d'évolution favorable des symptômes.
- Dans la tendinopathie non rompue de la coiffe des rotateurs, la chirurgie n'a pas démontré son intérêt dans l'état actuel des connaissances et ne peut se discuter qu'en cas d'échec d'une prise en charge médico-fonctionnelle bien conduite.

Le traitement chirurgical est proposé dans un but de récupération fonctionnelle, en cas de rupture dégénérative ou aiguë, après échec des traitements conservateurs proposés en première et deuxième intention (voir ci-dessus). Selon les recommandations de la HAS de 2008²², une fois l'indication de la chirurgie posée, la stratégie de prise en charge chirurgicale est différente selon le type de rupture (voir paragraphe 4.2.1 pour les définitions des types de rupture) :

- En cas de rupture tendineuse partielle, non transfixiante, le débridement ou la réparation par arthroscopie peuvent être proposés. Ces gestes peuvent être isolés ou associés ;
- En cas de rupture transfixiante :
 - Si la rupture est accessible à la réparation directe (définie par une réductibilité peropératoire sans tension et une infiltration graisseuse de la coiffe de stade ≤ 2), une réparation directe à ciel ouvert, assistée par arthroscopie ou par arthroscopie est recommandée dans le cas des ruptures symptomatiques, sur épaule souple, chez les patients actifs et motivés avec un bon état musculaire (infiltration graisseuse de la coiffe ≤ 2). Le choix de la voie d'abord dépend des habitudes du chirurgien et des possibilités techniques locales,
 - Si la rupture n'est pas accessible à la réparation directe (non réductible sans tension ou avec une dégénérescence graisseuse > 2), peuvent être proposés :
 - Le débridement par arthroscopie,
 - Les avancements myo-tendineux (avancement du corps musculaire en direction de la rupture) et les lambeaux (transposition tendino-musculaire permettant l'apport d'un tissu de comblement actif dans la rupture),
 - La chirurgie prothétique dans les épaules pseudoparalytiques par rupture massive de la coiffe des rotateurs. L'indication dans ce cas doit être mesurée et n'être retenue qu'après épuisement des autres options thérapeutiques
 - Dans le cas d'une rupture transfixiante avec omarthrose, la chirurgie prothétique à ciel ouvert et avec prothèses humérales ou prothèses totales inversées peut être proposée.

Une rééducation est recommandée après toute chirurgie.

Il est à noter que des recommandations de la HAS sur la prise en charge chirurgicale des tendinopathies rompues de la coiffe des rotateurs de l'adulte sont en cours. Elles viseront à compléter les recommandations publiées en 2023²¹ et remplaceront les recommandations de 2008²².

En complément, deux recommandations internationales assez récentes ont été identifiées : les recommandations américaines de l'AAOS de 2020²³ et les recommandations québécoises de 2021²⁴. Le contenu de ces recommandations précise quelques éléments sur la stratégie chirurgicale :

²² Haute Autorité de Santé. Prise en charge chirurgicale des tendinopathies rompues de la coiffe des rotateurs de l'épaule chez l'adulte. Mars 2008. [Lien](#) [consulté le 25/06/2024]

²³ American Academy of Orthopaedic Surgeons. Treatment of Pediatric Diaphyseal Femur Fractures Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Mars 2020. [Lien](#) [consulté le 02/09/2024]

²⁴ Desmeules F, Roy JS, Dyer JO, Frémont P, Dionne C, MacDermid, JC, et al. Les lésions professionnelles de la coiffe des rotateurs de l'épaule : optimiser la prise en charge des travailleurs et favoriser le retour au travail. Guide n° RG2-1119-fr. Montréal : IRSST, 2021. [Lien](#) [consulté le 02/09/2024]

- La réalisation d'une acromioplastie concomitante à la chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs n'est pas recommandée, car elle n'apporte pas de bénéfice complémentaire en termes fonctionnel ou de douleur ;
- La voie d'abord chirurgicale peut être ouverte, mi-ouverte ou par arthroscopie, les trois approches présentant la même efficacité ;
- La réparation peut être réalisée en simple rang ou double rang, les deux approches ayant la même efficacité. La réparation en double rang pourrait cependant réduire le risque de récurrence, principalement pour les ruptures de grande taille ;
- L'ajout d'une greffe (synthétique ou xélogreffe) ou l'injection de plasma riche en plaquettes ne sont pas recommandés car ils n'ont pas montré d'avantage en termes de récupération fonctionnelle ;
- Selon les recommandations américaines, l'utilisation d'allogreffes pourrait améliorer les résultats selon les PROs pour les ruptures larges et massives (données limitées).

Au regard des données disponibles, la Commission estime que la matrice REGENETEN a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des ruptures transfixiantes des tendons de la coiffe des rotateurs.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données disponibles rapportent un taux de récurrence de rupture à l'IRM à 1 an moindre avec utilisation de la matrice REGENETEN associée à une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs par rapport à la chirurgie seule.

Malgré le manque de données sur l'efficacité clinique de la matrice REGENETEN, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la matrice de collagène bio-inductive REGENETEN dans la prise en charge des patients présentant une rupture transfixiante de tendon de la coiffe des rotateurs.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

La coiffe des rotateurs de l'épaule est un élément musculaire stabilisateur dynamique de l'articulation gléno-humérale, comprenant d'avant en arrière à leur insertion humérale sur le tubercule mineur (trochin) et sur le tubercule majeur (trochiter) (ancienne nomenclature) les tendons suivants : subscapulaire (sous-scapulaire), supra-épineux (sus-épineux), infra-épineux (sous-épineux) et petit rond (petit rond).

La rupture tendineuse de la coiffe des rotateurs est définie comme une solution de continuité d'un ou plusieurs tendons de la coiffe des rotateurs.

Les ruptures surviennent le plus souvent dans le cadre de l'évolution d'une tendinopathie chronique, symptomatique ou non : elles sont dites alors dégénératives. Ces ruptures dégénératives, aussi appelées tendinopathies rompues, surviennent après des modifications dégénératives, comprenant à l'échelon tissulaire : dilacération, nécrose, dégénérescence mucoïde, métaplasie chondroïde et remaniements cicatriciels. Par opposition, les ruptures non dégénératives, aiguës, surviennent sur un tendon sain et ont un déterminant principal traumatique. Ces dernières sont rares.

Une rupture transfixiante est définie comme une solution de continuité intéressant la totalité de l'épaisseur du tendon. Une rupture est définie comme partielle si elle n'affecte pas la totalité de l'épaisseur du tendon²².

L'histoire naturelle des tendinopathies rompues de la coiffe des rotateurs n'est que partiellement connue. Ces ruptures et leur évolution ne sont pas toujours symptomatiques. Il n'y a pas de parallélisme anatomoclinique. Douleur et incapacité peuvent correspondre à un état inconstant ou transitoire dans l'histoire naturelle des tendinopathies rompues²².

La prévalence et l'importance des ruptures dégénératives des tendons de la coiffe des rotateurs vont croissantes avec l'âge, et suggèrent une progression lésionnelle au cours du temps²².

Les tendinopathies rompues peuvent générer une altération des capacités motrices de l'épaule et des douleurs. Les douleurs sont localisées dans la grande majorité des cas en regard du moignon de l'épaule et peuvent irradier dans le bras. Le syndrome douloureux sub-acromial (dont font partie les tendinopathies dégénératives), peut être responsable de réveils nocturnes positionnels et des pathologies cervicales sont souvent associées²¹.

Une rupture transfixiante d'un ou plusieurs tendons de la coiffe des rotateurs peut avoir des conséquences sur la mobilité de l'épaule et est à l'origine de douleurs générant une dégradation de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Les douleurs d'épaule sont un motif fréquent de consultation en médecine générale.

En France, d'après les données de la cohorte Constances, en population générale âgée de 30 à 69 ans (1/3 de personnes inactives), parmi les 28 914 participants inclus entre 2012 et 2014, la prévalence de la douleur d'épaule persistante (durant au moins 30 jours) était de 15,5 % et 24,9 % chez les hommes actifs et inactifs respectivement et 20,7 % et 24,7 % chez les femmes actives et inactives respectivement²⁵.

D'après les données du Baromètre de Santé publique France 2021 sur les troubles musculosquelettiques, sur 24 514 personnes de 18-64 ans en population générale (enquête téléphonique réalisée par sondage aléatoire), la prévalence des douleurs de l'épaule, incluant le syndrome de la coiffe des rotateurs et la tendinite de l'épaule, était de 17,4 % [IC95% = 16,7-18,1] au total²⁶. Le tableau suivant présente les résultats selon le sexe, la tranche d'âge et l'activité :

Critère Prévalence en % (IC95%)	Hommes	Femmes
Global	15,8 % (14,9-16,8)	18,9 % (17,9-20,0)
Selon l'âge		
18-29 ans	6,7 % (5,3-8,2)	7,6 % (6,1-9,3)
30-44 ans	14,7 % (13,0-16,4)	16,4 % (14,7-18,3)
45-64 ans	21,5 % (19,9-23,1)	26,4 % (24,7-28,1)
Selon l'activité		
Travail	16,3 % (15,2-17,5)	19,0 % (17,8-20,2)

²⁵ Carton M, Santin G, Leclerc A, Gueguen A, Goldberg M, Roquelaure Y, *et al.* Prévalence des troubles musculosquelettiques et des facteurs biomécaniques d'origine professionnelle : premières estimations à partir de Constances. Bull Epidemiol Hebd 2016;35-36:630-9.

²⁶ Santé Publique France. Prévalence de troubles musculo-squelettiques en France, dans la population générale et dans la population des actifs occupés selon la catégorie socioprofessionnelle et le secteur d'activité. Résultats du Baromètre de Santé publique France 2021. Mars 2024. [Lien](#) [consulté le 01/07/2024]

Critère Prévalence en % (IC95%)	Hommes	Femmes
Études	4,7 % (3,1-6,7)	5,8 % (3,9-8,2)
Chômage	17,2 % (13,7-21,1)	18,4 % (15,1-22,1)
Retraite	19,8 % (16,2-23,7)	24,8 % (20,7-29,2)
Autres inactifs	21,8 % (15,9-28,6)	27,0 % (22,8-31,5)

Ces chiffres sont donc cohérents avec ceux de la cohorte Constances et rapportent une augmentation des troubles musculosquelettiques de l'épaule avec l'âge.

Plus spécifiquement, l'atteinte de la coiffe des rotateurs représente environ 70 % des douleurs d'épaule²¹. La prévalence des pathologies de la coiffe des rotateurs (ruptures tendineuses incluses) augmente avec l'âge, touchant 2,8 % des sujets de plus de 30 ans, 31 % des adultes entre 60 et 69 ans et 65 % des adultes de plus de 80 ans²¹.

D'après un rapport de l'assurance maladie sur les risques professionnels, en France, en 2019, les troubles musculosquelettiques représentaient 88 % des maladies professionnelles reconnues (dont 34 % de pathologies de la coiffe des rotateurs)²⁷.

Par ailleurs, les données du PMSI permettent également d'estimer le nombre de patients bénéficiant d'une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs par arthroscopie, en sélectionnant les séjours incluant au moins un acte correspondant²⁸ :

Code CCAM	Libellé	2019	2020	2021	2022	2023
MJEC001	Réinsertion ou suture d'un tendon de la coiffe des rotateurs de l'épaule, par arthroscopie	12 235	10 049	11 240	10 515	10 774
MJEC002	Réinsertion et/ou suture d'un tendon de la coiffe des rotateurs de l'épaule, par arthroscopie	42 382	36 746	43 232	43 036	46 114
TOTAL		54 617	46 795	54 472	53 551	56 888

Ainsi, le nombre de séjours incluant un acte de chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs par suture et/ou réinsertion par arthroscopie était de 56 888 en 2023.

4.2.3 Impact

La matrice bio-inductive REGENETEN répond à un besoin couvert par la chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la dégradation de la mobilité de l'épaule et de la qualité de vie des patients ayant une rupture transfixiante d'un ou plusieurs tendons de la coiffe des rotateur et de l'amélioration fonctionnelle apportée par une chirurgie associée à l'utilisation de la matrice REGENETEN, la Commission estime que ce dispositif a un intérêt de santé publique.

²⁷ Caisse nationale de l'assurance maladie. Rapport annuel 2019 de l'Assurance Maladie. Risques professionnels éléments statistiques et financiers. Paris: CNAM; 2020. [Lien](#) [consulté le 01/07/2024]

²⁸ ATIH. Scansante - MCO actes CCAM par établissement au niveau national. [Lien](#) [consulté le 01/07/2024]

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 suffisant pour l'inscription de REGENETEN sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : « Patients ayant une rupture transfixiante de 1 à 4 cm d'un ou plusieurs tendons de la coiffe des rotateurs éligibles à une chirurgie de réparation après un traitement médical bien conduit. Les critères de réparabilité sont ceux définis dans les recommandations de bonne pratique professionnelles françaises en vigueur. »

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Évaluation préopératoire et conditions de prescription

La décision de pose d'une matrice bio-inductive REGENETEN doit prendre en compte les critères de réparabilité tels que définis dans les recommandations françaises en vigueur.

Conditions d'utilisation

Le chirurgien doit impérativement être familier avec les techniques de chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs, de la procédure chirurgicale dans son intégralité et des soins postopératoires.

Le suivi d'une formation technique à l'emploi du dispositif par les équipes de SMITH & NEPHEW est un prérequis nécessaire à l'utilisation optimale et autonome de REGENETEN.

Les modalités d'utilisation sont décrites dans la notice (IFU) et précisées dans la description de l'acte chirurgical.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable REGENETEN est IRM compatible sans conditions.

La Commission souligne l'importance des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)²⁹.

²⁹ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2023. [Lien](#) [consulté le 24/09/2024].

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

La matrice REGENETEN devant être utilisée en complément d'une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs, le comparateur retenu est la chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs seule (réinsertion et/ou suture d'un ou plusieurs tendons de la coiffe des rotateurs de l'épaule, par arthroscopie).

6.2 Niveau d'ASA

Malgré l'absence de données comparatives exploitables sur des critères cliniques, les données disponibles rapportent une diminution importante du taux de récurrence de rupture à l'IRM à 1 an lorsque la chirurgie est associée à l'utilisation de la matrice REGENETEN, par rapport à une chirurgie seule.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service attendu (ASA IV) de la matrice REGENETEN par rapport à la chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs seule (réinsertion et/ou suture d'un ou plusieurs tendons de la coiffe des rotateurs de l'épaule, par arthroscopie).

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique, dans le contexte français, dont l'objectif principal sera de confirmer le bénéfice de la matrice REGENETEN à long terme (3 ans minimum) sur des critères cliniques évaluant l'état fonctionnel de l'épaule et la qualité de vie des patients.

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge de la matrice REGENETEN.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible correspond aux patients ayant une rupture transfixiante de 1 à 4 cm d'un ou plusieurs tendons de la coiffe des rotateurs éligibles à une chirurgie de réparation après un traitement médical bien conduit et susceptibles de bénéficier de l'implantation de la matrice REGENETEN.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ce dispositif et d'autre part, sa place dans la stratégie thérapeutique. Il n'existe pas de données épidémiologiques robustes et spécifiques de l'indication retenue (voir paragraphe 4.2.2), permettant d'estimer précisément la population cible de la matrice REGENETEN.

La population cible peut être approchée à partir des données issues de bases médico-administratives en sélectionnant les séjours hospitaliers incluant un acte de chirurgie de réparation de la coiffe des

rotateurs par arthroscopie. D'après les chiffres présentés en paragraphe 4.2.2., entre 2019 et 2023, le nombre de séjours incluant un acte de chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs par réinsertion et/ou suture était stable et s'élevait à environ 57 000 séjours en 2023.

Il est à noter que ces actes concernent des chirurgies pour différents types de ruptures, qu'elles soient partielles ou transfixiantes. D'après une étude sur bases de données médico-administratives américaines appariées à une base de données commerciale de personnes bénéficiant d'une assurance santé, 60,7 % des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs avaient une rupture transfixiante³⁰. Cette étude ne prenait donc pas en compte les personnes n'ayant pas d'assurance santé et n'avait par ailleurs pas pour objectif principal d'étudier la proportion de ruptures transfixiantes parmi l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs. Ce taux doit donc être interprété avec précaution. Néanmoins, en considérant ce taux extrapolable au contexte français, la population cible des patients éligibles à une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs après rupture transfixiante peut être estimée à 34 600 patients par an au maximum.

De plus, selon deux revues systématiques de la littérature visant à évaluer la meilleure technique chirurgicale de réparation de la coiffe des rotateurs, et prenant en compte la taille initiale de la rupture, les ruptures initiales de taille comprise entre 1 et 5 cm concernaient entre 69,3 % et 74,7 % de l'ensemble des ruptures traitées^{31,32}. Il est à noter que ces revues systématiques ne se restreignaient pas aux ruptures transfixiantes et n'avaient par ailleurs pas pour objectif principal d'étudier la répartition des tailles de ruptures de la coiffe des rotateurs. Ces taux doivent donc être interprétés avec précaution. Néanmoins, en considérant les valeurs observées pour l'ensemble des ruptures extrapolables aux ruptures transfixiantes et en prenant en compte le fait que la limite supérieure de taille de l'indication est de 4 cm et non de 5 cm, la proportion de ruptures transfixiantes de taille 1 à 4 cm peut être estimée à 70 % de l'ensemble des ruptures transfixiantes au maximum. En appliquant ce pourcentage, la population cible des patients éligibles à une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs après rupture transfixiante de 1 à 4 cm peut être estimée à 24 200 patients par an au maximum.

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues, la population cible de la matrice REGENETEN ne peut être estimée avec précision.

Selon une estimation réalisée à partir des bases de données médico-administratives, la population cible des patients éligibles à une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs après rupture transfixiante de 1 à 4 cm peut être estimée à 24 200 patients par an au maximum.

³⁰ Parikh N, Martinez DJ, Winer I, Costa L, Dua D, Trueman P. Direct and indirect economic burden associated with rotator cuff tears and repairs in the US. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(7):1199-1211.

³¹ Hein J, Reilly JM, Chae J, Maerz T, Anderson K. Retear Rates After Arthroscopic Single-Row, Double-Row, and Suture Bridge Rotator Cuff Repair at a Minimum of 1 Year of Imaging Follow-up: A Systematic Review. *Arthroscopy* 2015;31(11):2274-81.

³² Duquin TR, Buyea C, Bisson L Which method of rotator cuff repair leads to the highest rate of structural healing? A systematic review. *J.Am J Sports Med* 2010;38(4):835-41.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude MALLAMANGUITO01 – NCT04444076 Ruiz Ibán MÁ, García Navlet M, Moros Marco S, Diaz Heredia J, Hernando Sánchez A, Ruiz Díaz R, et al. Augmentation of a Transosseous-Equivalent Repair in Posterosuperior Nonacute Rotator Cuff Tears With a Bioinductive Collagen Implant Decreases the Retear Rate at 1 Year: A Randomized Controlled Trial. <i>Arthroscopy</i> 2024;40(6):1760-1773. Rapport fourni en complément
Type de l'étude	Étude contrôlée, randomisée, de supériorité, multicentrique, en triple aveugle (patient, investigateur et statisticien)
Date et durée de l'étude	Chirurgies réalisées entre juin 2020 et février 2022 Suivi de 12 mois
Objectif de l'étude	Déterminer si l'ajout d'une matrice bio-inductive à une chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs améliore le taux de guérison mesurée par IRM à 12 mois.
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Âge ≥ 18 ans ; – Rupture transfixiante de la coiffe des rotateurs non-aiguë et symptomatique (symptômes depuis au moins 3 mois), de taille comprise entre 1 et 4 cm ; – Rupture entièrement réparable (> 80 % de réinsertion du tendon sur la zone d'insertion sans tension, confirmée durant la chirurgie). Critères d'exclusion : – Grossesse ou risque de grossesse ; – Rétraction tendineuse supérieure à 3 cm ; – Atrophie graisseuse de grade 3-4 selon la classification de Goutallier-Fuchs sur n'importe quel tendon de la coiffe mesurée lors d'une évaluation par IRM moins de 6 mois avant la chirurgie ; – Aucune rupture du tendon subscapulaire nécessitant une réparation durant la chirurgie ; – Antécédent de chirurgie ou fracture de l'épaule concernée.
Cadre et lieu de l'étude	4 centres en Espagne, 8 chirurgiens impliqués
Produits étudiés	Chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs en double rangée par arthroscopie avec (bras intervention) <i>versus</i> sans (bras témoin) utilisation de la matrice REGENETEN
Critère de jugement principal	Taux de récurrence de rupture évaluée par IRM à 12 mois selon la classification de Sugaya (grades ≤ 3 considérés comme guéris et grades ≥ 4 considérés comme récurrence de rupture) Évaluation par 3 chirurgiens et 1 radiologue indépendants
Critères de jugement secondaires	Critères non hiérarchisés – Résultats sur l'IRM finale (à 12 mois) – Qualité de la cicatrisation selon la classification de Sugaya ; – Localisation de la récurrence de la rupture : sur l'enthèse (type 1) ou au niveau de la rangée médiale (type 2) ; – Si le tendon est considéré comme guéri (grade 1-3 de Sugaya) épaisseur du tendon supra-épineux au centre de la réparation et en 3 zones (zone de l'enthèse et à 10 et 20 mm) ; – Infiltration graisseuse selon la classification de Goutallier-Fuchs au niveau des muscles supra-épineux et infra-épineux ; – Résultats cliniques évalués en préopératoire et à 3, 6 et 12 mois – Douleur selon le 3 des 6 questions du questionnaire Brief Pain Inventory ; – État de santé général avec EQ-5D-5L, état fonctionnel de l'épaule avec score de Constant-Murley et le score composite ASES ; – Délai de retour au travail

Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires sur la base de l'hypothèse d'un taux de guérison de 70 % dans le groupe témoin et une différence de 20 % minimum entre les 2 groupes. La taille d'échantillon a été calculée à 120 patients, 60 patients dans chaque groupe (prenant en compte 10 % d'attrition), pour une puissance de 80 %, avec une erreur de première espèce de 5 %.
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 par blocs de 10 et générée par ordinateur. Préparation de 150 enveloppes opaques par un chercheur indépendant puis assignation au hasard de blocs de 10 enveloppes à chaque équipe. L'ouverture des enveloppes a eu lieu après la fin de la chirurgie de réparation de la coiffe des rotateurs et la confirmation que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient remplis. Le patient, l'investigateur et le statisticien étaient aveugles du traitement. Le chirurgien connaissait le bras du traitement. Le patient est resté en aveugle de son traitement jusqu'à 12 mois après la chirurgie.
Méthode d'analyse des résultats	Une analyse intermédiaire a été planifiée sur les 60 premiers patients ayant atteint 1 an de suivi avec ajustement du risque de première espèce : $\alpha = 0,002$ pour l'analyse intermédiaire et $\alpha = 0,05$ pour l'analyse finale. Analyses per protocol ; le choix de ce type d'analyse pour cet essai de supériorité n'est pas justifié Tests statistiques utilisés : – Variables continues : test de Kolmogorov Smirnov pour tester la normalité – Variables dichotomiques ou qualitatives analysées par test du Chi2 – Variables quantitatives analysées par test T de Student – Grades de la classification de Sugaya : comparaison par test U de Mann-Whitney – Associations évaluées par régression logistique avec le bras de traitement considéré comme variable indépendante et le logarithme du nombre de jours de sondage comme variable de décalage Tests bilatéraux, considérés comme significatifs à 0,05.

Résultats

Nombre de sujets analysés	124 patients randomisés : 61 dans le bras avec REGENETEN et 63 dans le bras chirurgie seule Tous les patients ont reçu le traitement alloué par la randomisation 122 patients analysés sur le critère de jugement principal : 60 dans le bras REGENETEN et 62 dans le bras chirurgie seule			
Durée du suivi	12 mois (évaluation à 3, 6 et 12 mois) Perdus de vue pour l'analyse du critère de jugement principal : – n = 1 dans le groupe REGENETEN : décès 8 mois après l'intervention d'un arrêt cardiaque – n = 1 dans le groupe chirurgie seule : retrait de consentement 5 mois après l'inclusion Perdus de vue supplémentaires pour l'analyse des critères de jugement principal : – n = 0 dans le groupe REGENETEN – n = 2 dans le groupe chirurgie seule : ré-opération pour récurrence de rupture après moins d'un an de suivi			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Données à l'inclusion comparables entre les groupes sauf sur la rétraction tendineuse			
		REGENETEN (n = 61)	Chirurgie seule (n = 63)	p-value
	Données démographiques			
	Âge (ans), moy	56,6 ± 6,86	58,7 ± 8,39	NS
	Hommes / Femmes, n	31 / 30	30 / 33	NS
	Poids (kg), moy	77,1 ± 14,6	77,0 ± 18,6	NS

Taille (cm), moy	166 ± 8,8	164,8 ± 13,7	NS
IMC (kg/m²), moy	27,8 ± 4,69	27,2 ± 4,07	NS
Injections de stéroïdes dans les 6 derniers mois, n (%)	7 (11,5 %)	10 (15,9 %)	NS
Nombre d'injections reçues, moy	1,3 ± 0,49	1,6 ± 0,84	NS
Délai depuis la dernière injection (mois), moy	2,17 ± 0.98	2,7 ± 1,70	NS
Statut professionnel			
En activité, n (%)	50 (82,0%)	46 (73,0 %)	NS
Au chômage, n (%)	4 (6,6 %)	5 (7,9 %)	
En retraite, n (%)	7 (11,5 %)	12 (19,0 %)	
Caractéristiques de la rupture			
Latéralité (droit / gauche), n	44 / 17	42 / 21	NS
Taille (mm), moy	20,4 ± 6,83	19,7 ± 6,39	NS
Rétraction tendineuse (mm), moy	16,5 ± 8,78	13,8 ± 7,22	0,04
Infiltration graisseuse préopératoire			
Sur le tendon supra-épineux (0 / 1 / 2)	50 / 11 / 0	47 / 15 / 1	NS
Sur l'infra-épineux (0 / 1 / 2)	56 / 4 / 1	55 / 8 / 0	NS
Données fonctionnelles de l'épaule en préopératoire			
Douleur moyenne, moy	4,9 ± 2,1	5,0 ± 2,9	NS
Score de Constant-Murley, moy	45,7 ± 16,9	45,6 ± 14,3	NS
Douleur, moy	4,1 ± 3,7	4,7 ± 3,7	NS
Niveau d'activités quotidiennes, moy	9,4 ± 3,8	9,6 ± 3,4	NS
Mobilité, moy	28,8 ± 10,0	29,1 ± 8,1	NS
Force musculaire, moy	3,3 ± 5,8	2,2 ± 4,4	NS
Score ASES, moy	44,6 ± 16,4	42,6 ± 16,5	NS
Scores EQ-5D-5L			
Questionnaire, moy	2,43 ± 0,53	2,31 ± 0,58	NS
Echelle visuelle analogique, moy	68,1 ± 21,9	64,4 ± 19,7	NS
Données péri-opératoires comparables entre les groupes sauf sur la durée de la chirurgie (résultat attendu)			
	REGENETEN (n = 61)	Chirurgie seule (n = 63)	p-value
Durée de la chirurgie (min), moy	90,5 ± 19,9	76,6 ± 17,6	<0,0001
Chirurgie associé			
Acromioplastie, n	1 (1,67 %)	2 (3,17 %)	NS

	Ténotomie du biceps, n	60 (98,4 %)	62 (98,4 %)	NS	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Comparaison des groupes sur le taux de récidence de rupture par IRM à 12,2 ± 1,02 mois				
	Critère	REGENETEN (n = 60)	Chirurgie seule (n = 62)	OR REGENETEN vs chirurgie seule	p-value
	Taux de récidence de rupture à 12 mois par IRM	5 8,33 % (IC95% = 3,61-18,1)	16 25,8 % (IC95% = 16,6-37,9)	0,261 (0,093-0,745)	0,0106
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Résultats sur l'IRM finale à 12 mois (12,2 ± 1,02 mois)				
	Critère	REGENETEN (n = 60)	Chirurgie seule (n = 62)	p-value	
	Qualité de la cicatrisation selon la classification de Sugaya				
	Grade 1	8	8	0,03	
	Grade 2	34	22		
	Grade 3	13	16		
	Grade 4	2	14		
	Grade 5	3	2		
	Localisation de la récidence (n = 21)				
	Sur l'enthèse (type 1)	2	2	NS	
	Au niveau de la rangée médiale (type 2)	3	14	0,0051	
	Epaisseur du tendon supra-épineux (n = 101), en mm, moy				
	Zone de l'enthèse	4,52	3,90	0,024	
	à 10 mm	4,86	4,33	0,049	
	à 20 mm	6,12	5,78	NS	
	Infiltration graisseuse du tendon supra-épineux				
	Grade 0	51	48	NS	
	Grade 1	8	12		
	Grade 2	1	2		
	Grade 3	0	0		
	Grade 4	0	0		
	Infiltration graisseuse du tendon infra-épineux				
	Grade 0	53	46	NS	
	Grade 1	4	13		
	Grade 2	2	3		
	Grade 3	0	0		
	Grade 4	1	0		

Résultats cliniques à 12 mois (12,4 ± 0,73 mois)

Critère	REGENETEN (n = 60)	Chirurgie seule (n = 60)	p-value
Douleur moyenne, moy	1,50 ± 2,07	1,52 ± 2,27	NS
Score ASES, moy	78,4 ± 23,0	78,7 ± 24,5	NS
Score de Constant-Murley			
Total, moy	75,8 ± 23,0	78,7 ± 24,5	NS
Douleur, moy	11,2 ± 4,0	11,5 ± 4,3	NS
Niveau d'activités quotidiennes, moy	17,1 ± 4,3	17,5 ± 3,8	NS
Mobilité, moy	34,9 ± 6,9	36,2 ± 6,1	NS
Force musculaire, moy	12,7 ± 7,5	12,1 ± 7,5	NS
Score EQ-5D-5L			
Questionnaire, moy	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,6	NS
Echelle visuelle analogique, moy	78,1 ± 16,5	74,9 ± 20,8	NS
Délai de retour à l'emploi* (mois), moy	6,86 ± 3,38	6,87 ± 3,76	NS

* Parmi les 92 patients en capacité de reprendre leur activité sur les 96 en activité au début de l'étude

Effets indésirables	Complication	REGENETEN (n = 61)	Chirurgie seule (n = 63)
	Complications mineures	2 (3,28 %)	3 (4,76 %)
	Infection superficielle	1 (1,64 %)	1 (1,59 %)
	Brûlure locale de la peau	0	1 (1,59 %)
	Corps étranger à l'IRM	1 (1,59 %)	0
	Protrusion de l'ancre	0	1 (1,59 %)
	Complications sévères	2 (3,28 %)	3 (4,76 %)
	Infection sévère	1 (1,64 %)	1 (1,59 %)
	Réintervention en raison d'une récurrence de rupture	0	2 (3,17 %)
	Décès (non lié à l'étude)	1 (1,64 %)	0
	Total	4 (6,56 %)	6 (9,52 %)
Commentaires	Résultats chiffrés sur les critères de jugement secondaires issus du rapport car non présentés dans l'article		