



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

29 juin 2010

Modifiant l'avis du 20 avril 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	Allogreffe osseuse traitée par un procédé de viro-inactivation : OstéoPure
Modèles et références retenus :	Cf page 2
Fabricant et demandeur:	Ost-développement (France)
Données disponibles :	Nouvelles données depuis l'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables : - une étude rétrospective chez 45 patients avec un suivi moyen de 5 ans évaluant les résultats cliniques et radiologiques de l'allogreffe traitée par OstéoPure dans les reprises de prothèse totale de hanche - une étude prospective chez 28 patients avec un suivi moyen de 53 mois évaluant les résultats cliniques et radiologiques de l'utilisation d'une allogreffe traitée par OstéoPure et d'une plaque SURFIX dans les ostéotomies tibiales de valgisation du genou par addition interne
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique des allogreffes osseuses - l'intérêt de santé publique compte tenu de la gravité des affections concernées par un comblement osseux et du fait que l'utilisation du traitement de référence (autogreffe) est limitée par la quantité d'os disponible et par la morbidité liée au prélèvement de l'os.
Indication	Comblement d'un défaut osseux à l'exclusion de l'implantologie orale.
Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Conformité avec les exigences réglementaires
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Réhydratation de quelques minutes avec de préférence le sang du patient (ou du sérum physiologique).
Amélioration du SR :	ASR IV en termes de commodité d'emploi par rapport aux allogreffes cryoconservées
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	De l'ordre de 13 000 à 17 000

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Désignations : OSTEOPURE Bloc 35*25*15 - OSTEOPURE COL ½ ANN CORTICAL - OSTEOPURE POT FRAGMENT 5 CC - OSTEOPURE POT FRAGMENTS < 15 CC - OSTEOPURE POT FRAGMENTS > 15 CC - OSTEOPURE POT FRAGMENTS 25 CC - OSTEOPURE HEMI-TETE - OSTEOPURE DEMI-TETE - OSTEOPURE TETE INCOMPLETE - OSTEOPURE COIN 35*30*10 - OSTEOPURE COIN 35*30*15 - OSTEOPURE TRANCHE < 15 CC - OSTEOPURE TRANCHE > 15 CC

■ Conditionnement unitaire

■ Applications

Les principales indications revendiquées par Ost-Développement sont les suivantes :

Orthopédie :

- reconstruction osseuse dans les arthroplasties de hanche ou de genou, de 1^{ère} ou de 2^{de} intention ;
- ostéotomie d'addition, de comblement, d'interposition ;
- arthrodèse vertébrale ;
- comblement dans les résections tumorales.

Traumatologie :

- fracture avec perte de substance osseuse,
- traitement des pseudarthroses.

Chirurgie dentaire :

- implantologie,
- comblements alvéolaires et de poches parodontales.

Historique du remboursement

1^{ère} demande de renouvellement d'inscription.

Produit inscrit pour une durée de 5 ans par arrêté du 25 mai 2005 (Journal officiel du 1^{er} juin 2005) suite à l'avis de la CEPP du 28 avril 2004.

La CNEDiMTS a également rendu un avis en date du 12 janvier 2010 sur les allogreffes osseuses faisant suite à des dossiers de demande de renouvellement d'inscription ou d'inscription et aux propositions d'un groupe de travail mandaté.

Les conclusions de la CNEDiMTS ont été de proposer une inscription sous description générique pour les allogreffes osseuses cryoconservées et le maintien de l'inscription sous nom de marque des allogreffes traitées par un procédé de viro-inactivation (cas de l'allogreffe osseuse traitée par OstéoPure).

Ce maintien d'une évaluation systématique a été proposé compte tenu de l'impact de la viro-inactivation sur la structure osseuse et des différents procédés de viro-inactivation.

La Commission a précisé que les greffons fabriqués à partir d'os spongieux (cas de l'allogreffe osseuse traitée par OstéoPure) ont une fonction de comblement. Aucune exigence clinique n'a été exigée.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Sans objet s'agissant de tissus d'origine humaine. La banque de tissus Ost-Développement a fait l'objet d'une autorisation d'établissement et d'un avis favorable du groupe de sécurité virale. Le procédé de préparation, conservation et transformation a fait l'objet d'un dossier déposé auprès de l'Afssaps.

■ Description

Allogreffes osseuses viro-inactivées composées d'os spongieux et têtes fémorales prélevées sur donneur vivant, au bloc opératoire, lors d'interventions d'arthroplasties de hanche, transportées, anonymisées, sécurisées puis traitées par un procédé robotisé : OstéoPure.

Principales étapes du traitement OstéoPure :

- élimination mécanique de l'os cortical, nettoyage sous haute pression et découpe,
- pré-traitement chimique délipidant par un solvant,
- traitement physico-chimique réalisé au sein d'une unité robotisée d'une durée d'environ 6 heures comprenant les étapes suivantes :
 - traitement physico-chimique délipidant avec un détergent,
 - double traitement à l'urée concentrée,
 - traitement thermique.
- inspection, triage, conditionnement en salle à atmosphère contrôlée,
- stérilisation terminale par irradiation beta.

Ces allogreffes se conservent à température ambiante.

■ Fonctions assurées

Le greffon est fabriqué à partir d'os spongieux, il assure une fonction de comblement.

■ Acte ou prestation associée

Multiplés et fonction de l'indication de comblement.

Service rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

1.1.1 Rappel de l'avis de la Commission du 28 avril 2004

Cet avis s'appuyait sur une étude rétrospective chez 84 patients avec un suivi de 3 mois dont l'objectif était l'évaluation clinique de l'efficacité de l'allogreffe osseuse traitée par OstéoPure. Dans 91,5 % des cas, les chirurgiens jugeaient bon ou très bon les résultats cliniques qui portaient notamment sur la reprise de l'appui.

La Commission a rendu un avis favorable avec une ASR de niveau IV par rapport à l'os cryoconservé en terme de commodité d'emploi.

1.1.2 Nouvelles données

Deux articles soumis à publication sont fournis.

□ Une étude rétrospective chez 45 patients avec un suivi moyen de 5 ans a pour objectif d'évaluer les résultats cliniques et radiologiques de l'allogreffe traitée OstéoPure dans les reprises de prothèse totale de hanche.

Les critères d'inclusion sont les reprises d'arthroplastie totale de hanche avec allogreffe acétabulaire OstéoPure pour descellement aseptique acétabulaire ou bipolaire.

Les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés :

- les complications,
- les reprises chirurgicales,
- l'amélioration clinique apportée par la chirurgie mesurée par le score fonctionnel de Postel Merle d'Aubigné (score clinique utilisé dans l'évaluation des prothèses totales de hanche, comportant 3 critères : douleur, marche, mobilité),
- l'ostéointégration de l'allogreffe appréciée selon les critères de Conn (l'aspect visuel de la greffe est apprécié en fonction de l'évolution de la densité de la greffe : hyperdense, floconneuse, isodense et hypodense par rapport à la densité de l'os hôte iliaque sain).
- les descellements évalués par une radiographie du bassin de face
- la migration des implants mesurée selon la méthode de Nunn (méthode d'évaluation de la migration des implants acétabulaires dans les prothèses totales de hanche),
- le taux de survie sans réintervention pour descellement aseptique acétabulaire.

Résultats :

Quarante-cinq patients sont convoqués en consultation pour un examen radio-clinique réalisé par un investigateur différent des opérateurs. Trois patients sont décédés, 5 sont perdus de vue. Trente-sept dossiers radiologiques sont exploitables avec un recul minimum de 2 ans.

Complications post-opératoires sans réintervention	1 neurapraxie du nerf fémoral
	1 hématome du site opératoire
	1 fracture postopératoire secondaire à une chute
Reprises chirurgicales	3 reprises non liées à un descellement
	2 reprises pour descellement aseptique acétabulaire
	2 reprises pour descellement aseptique fémoral
Amélioration clinique (score fonctionnel de Postel Merle d'Aubigné)	Gain clinique de 3,14 points dont 2,04 pour la douleur
Ostéointégration (Radiographie du bassin)	Obtenue dans 95 % (<i>chiffres non renseignés</i>) des cas à 1 an
Descellements et migration (radiographie du bassin)	8 descellements radiologiques
	54 % (<i>chiffres non renseignés</i>) de migration > 5mm entre la radiographie post-opératoire et celle à un an (arrêt de cette migration pour 1/2)
Taux de survie	94,3 % pour l'événement reprise pour descellement acétabulaire

Une étude prospective chez 28 patients avec un suivi moyen de 53 mois a pour objectif d'évaluer les résultats radiologiques et cliniques de l'utilisation d'une allogreffe traitée OstéoPure et d'une plaque SURFIX dans les ostéotomies tibiales de valgisation du genou par addition interne (30 cas, 2 patients opérés des 2 côtés).

Le critère d'inclusion est l'existence d'une gonarthrose unicompartmentale dont le traitement nécessite une ostéotomie de valgisation avec interposition d'un greffon osseux et ostéosynthèse.

Les critères de jugement sont :

- l'évaluation clinique en pré-opératoire, à J45, à 3 mois et à 6 mois avec :
 - la mobilité (flexion et extension chiffrées en degré),
 - la douleur (4 niveaux de cotation de 0 : absence à 3 : douleur constante et invalidante),

- le périmètre de marche (4 niveaux de cotation de 0 : illimité à 3 : moins de 100 mètres) ;
- l'évaluation radiologique avec un bilan pour chaque patient en pré-opératoire et à la dernière révision réalisée grâce à différentes mesures :
 - radiographie du genou de face et de profil,
 - étude statique des membres inférieurs de face en appui bipodal,
 - cliché de face en « schuss »,
 - défilé fémoro-patellaire à 30° de flexion,
 - angle mécanique fémoro-tibial HKA,
 - pente tibiale selon la méthode de Dejour (angle formé par la tangente au plateau tibial interne avec l'axe diaphysaire calculé à partir de points situés à 1 et 15 cm sous l'interligne ($8^{\circ} \pm 3,3$), permet de quantifier l'importance du varus),
 - mesure de la hauteur rotulienne selon la technique de Caton (4 cotations : de rotule haute : IR > 1,2 à rotule inférieure : IR < 0,6),
 - stade de l'arthrose selon la classification d'Ahlback (de stade 1 : faible à stade 4 : majeur),
 - l'angle d'ouverture interne

Sur les clichés post-opératoires :

- évolution du pincement articulaire interne en mm,
- aspect radiologique de la greffe osseuse.

Résultats :

Résultats cliniques :

Délai moyen de reprise de l'appui total : 2 mois.

Flexion ≥ 120 : 28 cas.

Douleur (résultats qualifiés de bons pour une cotation 0 et 1 et mauvais pour une cotation 2 et 3): 27 bons résultats et 3 mauvais résultats.

Périmètre de marche illimité : 27 cas.

Au total : 3 mauvais résultats ayant nécessité une reprise par arthroplastie.

Résultats radiologiques :

28 genoux axés de façon satisfaisante, un genou hypocorrigé, un genou hypercorrigé.

Index rotulien moyen passé de 0,92 à 0,72 ($p < 0,05$) avec 1/2 rotule normale.

Pente tibiale passée de $6,7^{\circ}$ à $10,9^{\circ}$ ($p < 0,05$).

Aspect d'isodensité du greffon : 28 cas et une hypodensité dans 2 cas constatée au 3^{ème} mois et stable dans le temps.

Pas de tassement de greffe.

Tous les résultats ne sont pas rapportés.

Les résultats de ces deux études sont difficilement exploitables en raison de la faible qualité méthodologique des données cliniques et du fait que le comblement n'est pas l'objet principal de l'intervention et donc de l'évaluation.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les pertes de substance osseuse peuvent être liées à une pathologie ou à un traitement. Le traitement de référence de ces défauts osseux d'étendue extrêmement variable repose essentiellement sur l'apport d'os autologue. L'autogreffe est néanmoins limitée par le volume d'os nécessaire, le prélèvement ne pouvant se faire qu'en quantité limitée, et par la morbidité liée au prélèvement.

L'allogreffe ainsi que les substituts osseux d'origine synthétique ou biologique constituent des alternatives à l'autogreffe.

Lorsque l'autogreffe osseuse est en quantité insuffisante ou lorsque le prélèvement n'est pas possible, l'allogreffe osseuse traitée par OstéoPure a un intérêt thérapeutique dans les

situations nécessitant le comblement d'un défaut osseux à l'exclusion de l'implantologie orale.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Les allogreffes osseuses sont utilisées en alternative ou en complément aux autogreffes, pour combler une perte de substance osseuse, notamment en cas de pathologie ostéo-articulaire nécessitant soit une reconstruction, soit une consolidation, soit une fusion osseuse, lorsque celles-ci paraissent difficiles sans apport osseux complémentaire.

Les affections concernées par les allogreffes osseuses sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie des pathologies

La Commission ne dispose pas de données épidémiologiques propres aux allogreffes osseuses. Les indications des allogreffes osseuses sont multiples et la réalisation de ces greffes ne constitue pas l'objet principal des interventions au cours desquelles elles sont utilisées.

Toutefois, il est possible de préciser que les principales indications des allogreffes osseuses sont la reconstruction osseuse dans les arthroplasties de hanche ou de genou, de 1^{ère} ou de 2^{de} intention.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) renseignent sur le nombre d'arthroplasties coxofémorales : 125 966 et le nombre d'arthroplasties du genou : 68 103 pratiquées en France en 2008.

2.3 Impact

L'allogreffe osseuse traitée par OstéoPure répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Le comblement des défauts osseux par l'allogreffe osseuse traitée par OstéoPure a un intérêt de santé publique compte tenu de la gravité des affections concernées par un comblement osseux et du fait que l'utilisation du traitement de référence (autogreffe) est limitée par la quantité d'os disponible et par la morbidité liée au prélèvement de l'os.

Au total, la Commission considère que le Service Rendu de l'allogreffe osseuse traitée par OstéoPure est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Eléments conditionnant le Service Rendu

- Spécifications techniques minimales
Conformité aux exigences réglementaires

- Modalités d'utilisation et de prescription
Réhydratation de quelques minutes avec de préférence le sang du patient (ou du sérum physiologique).

Amélioration du Service Rendu

La conservation à température ambiante, le produit prêt à l'emploi, ainsi que le conditionnement en plusieurs volumétries constituent une commodité d'emploi par rapport à l'os cryoconservé.

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu mineure (IV) en termes de commodité d'emploi par rapport aux allogreffes cryoconservées.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement : Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription proposée : 5 ans

Population cible

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la population cible. Selon les experts, les indications principales des allogreffes osseuses traitées par OstéoPure sont le comblement des pertes de substance osseuse liées aux prothèses de hanche ou de genou. Les données du PMSI 2008 renseignent sur le nombre d'actes comprenant une reconstruction osseuse de la hanche et du genou, le total est estimé autour de 17 000 actes.

Tableau 1 - Statistiques en ligne issues de la base nationale PMSI - Année 2008

Code CCAM	Libellé	Nombre d'actes classants
NEKA012	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale avec reconstruction acétabulaire ou fémorale par greffe	6305
NEGA001	Ablation d'une prothèse totale de hanche avec reconstruction osseuse de l'acétabulum et/ou du fémur	150
NEKA001	Changement des pièces acétabulaire et fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction par greffes compactées sans ostéosynthèse	653
NEKA002	Changement de la pièce acétabulaire ou fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction osseuse de l'acétabulum ou du fémur	1201
NEKA006	Changement des pièces acétabulaire et fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction et ostéosynthèse de l'acétabulum et/ou du fémur	3208
NEKA007	Changement de la pièce acétabulaire ou fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction osseuse par greffes compactées sans ostéosynthèse	1190
NEKA008	Changement des pièces acétabulaire et fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction ou ostéosynthèse de l'acétabulum ou du fémur	2079
NELA001	Repose d'une prothèse totale de l'articulation coxofémorale, avec reconstruction osseuse	298
NFKA002	Changement d'une prothèse tricompartmentaire du genou, avec reconstruction osseuse	1560
NFLA001	Repose d'une prothèse articulaire du genou, avec reconstruction osseuse	237
TOTAL		16 881

A titre informatif, Ost-Développement considère que les indications retenues dans ce calcul représentent 85 % des interventions où il y a comblement d'un défaut osseux soit un nombre total d'interventions annuelles proche de 20 000. Sur la base des proportions d'utilisation de l'os traité par rapport à l'os cryoconservé, il estime que la population cible représente 65 à 70 % de ces interventions, soit environ 13 000 à 14 000 patients.

Au total, la population cible serait de l'ordre de 13 000 à 17 000 patients.