

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

30 juin 2015

CONCLUSIONS

ALLOGREFFES OSSEUSES MASSIVES CRYOCONSERVEES

Demandeur / Fabricant : OSTEObANQUE D'Auvergne (France)

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

Indications retenues :	Comblement de perte de substance osseuse. Les allogreffes osseuses cryoconservées sont indiquées dans le cas d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes. Les os massifs sont utilisés majoritairement pour greffe structurale.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique des allogreffes osseuses cryoconservées, - l'intérêt de santé publique compte tenu de la gravité des affections concernées par un comblement de perte de substance osseuse 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.
Comparateur(s) retenu(s) :	Les allogreffes osseuses cryoconservées et les allogreffes osseuses viro-inactivées.
Amélioration du SA :	Absence d'amélioration de service attendu (niveau V) par rapport aux allogreffes osseuses cryoconservées. Absence d'amélioration de service attendu (niveau V) par rapport aux allogreffes osseuses viro-inactivées.
Type d'inscription :	Nom de marque selon la LPPR actuelle Descriptions génériques : selon la nomenclature générique recommandée par la CNEDiMTS par avis du 12 janvier 2010.
Durée d'inscription :	Jusqu'à la création des descriptions génériques recommandées par la CNEDiMTS dans son avis du 12 janvier 2010 et au maximum pour 5 ans.

Données analysées :	- Avis de la Commission du 12 janvier 2010 et du 28 mai 2013 relatifs aux allogreffes osseuses. - Aucune étude clinique spécifique des allogreffes distribuées par OSTEOBANQUE d'Auvergne
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Les allogreffes osseuses étant des tissus d'origine humaine, elles sont soumises à des prérequis législatifs et réglementaires : - l'autorisation d'établissement (article L.1243-2 du code de la santé publique) - l'autorisation de procédé (article L.1243-5 du code de la santé publique) - le cas échéant, l'autorisation d'importation/exportation (article L.1245-5 du code de la santé publique).
Modalités de prescription et d'utilisation :	Avant son utilisation, le greffon doit être décongelé pendant au moins 20 min dans une solution stérile de chlorure de sodium 0,9% (15-25°C).
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	En l'absence de données épidémiologiques, la population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe est d'environ 100 patients par an pour les os longs cryoconservés et de 50 à 100 patients par an pour les fragments osseux prélevés sur donneurs décédés et cryoconservés.

Avis 1définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Os entiers ou coupés :

- Os longs : humérus, fémur, tibia

- Autres os : radius, cubitus, péroné, calcanéum, os iliaque

Avec ou sans extensions ligamentaires et articulaires

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

Les allogreffes osseuses cryoconservées, à base d'os massif, sont indiquées dans le cas où un apport osseux de substitution est requis (pour comblement ou remplacement d'une perte de substance osseuse) lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes. L'os massif est particulièrement indiqué lorsque le greffon doit assurer en complément un rôle mécanique dans la reconstruction de la perte de substance.

Il s'agit de toutes les situations où une perte de substance, spontanée traumatique ou chirurgicale, doit être compensée au cours d'un acte chirurgical orthopédique.

A titre d'exemples, on peut citer :

Orthopédie :

- Reconstruction osseuse dans les arthroplasties de première ou seconde intention
- Arthrodèse vertébrale
- Ostéotomie d'addition, de comblement, d'interposition
- Curetage des tumeurs osseuses bénignes
- Remplacement de segment osseux dans la chirurgie de résection tumorale primitive ou secondaire de l'appareil locomoteur.

Traumatologie :

- Fracture avec perte de substance osseuse
- Traitement des pseudarthroses

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUÉS

- autogreffes

- allogreffes cryoconservées ou viro-inactivées

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

Les allogreffes osseuses cryoconservées sont actuellement inscrites sous nom de marque sur la LPPR.

L'avis de la Commission du 12 janvier 2010¹ relatif aux allogreffes osseuses recommandait l'inscription des allogreffes osseuses cryoconservées sous descriptions génériques. Faisant suite à cet avis, l'« avis de projet de modification des modalités d'inscription des greffons tissulaires d'origine humaine inscrits au chapitre 3 du titre III de la liste prévue à l'article L.165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale »² a été publié le 20 février 2013 au Journal officiel. L'avis de projet reprenait le principe d'une inscription sous descriptions génériques pour les allogreffes osseuses cryoconservées.

A l'issue de la phase contradictoire, la Commission a émis son avis le 28 mai 2013³. La nouvelle nomenclature n'est pas en vigueur à la date de cet avis.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Sans objet. Les allogreffes osseuses étant des tissus d'origine humaine, elles sont soumises à des prérequis législatifs et réglementaires. Les autorisations délivrées pour les allogreffes osseuses cryoconservées par la banque de tissus Ostéobanque d'Auvergne sont :

L'autorisation d'établissement (article L.1243-2 du CSP)⁴ a été établie le 14 août 2014 (décision BT/14/M/002) par l'ANSM pour la banque de tissus Ostéobanque d'Auvergne implantée à Clermont-Ferrand. Cette dernière autorisation étend l'autorisation d'Ostéobanque d'Auvergne aux activités concernant les os massifs.

L'autorisation de procédé (article L.1243-5 du CSP)⁵ pour les os massifs cryoconservés par la banque de tissus Ostéobanque d'Auvergne a été établie le 28 janvier 2015 (PTT 295) par l'ANSM.

L'autorisation d'importation/exportation (article L.1245-5 du CSP)⁶ établie le 18 août 2014 (IX/14/M/003) par l'ANSM. Les activités d'importation autorisées sont notamment les activités d'importation d'os massifs et de têtes fémorales provenant de l'unité de thérapie tissulaire et cellulaire de l'appareil locomoteur des cliniques universitaires Saint-Luc (Bruxelles, Belgique) par la banque de tissus Ostéobanque d'Auvergne.

¹ Avis de la Commission du 12 janvier 2010 relatif aux allogreffes osseuses. HAS ; 2010. <http://www.has-sante.fr>

² Avis de projet de modification des modalités d'inscription des greffons tissulaires d'origine humaine inscrits au chapitre 3 du titre III de la liste prévue à l'article L.165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française le 20 février 2013. <http://www.legifrance.gouv.fr> [consulté le 5 juin 2015]

³ Avis de la Commission du 28 mai 2013 relatif aux allogreffes osseuses. HAS ; 2013. <http://www.has-sante.fr>

⁴ Article L.1243-2 : « Peuvent assurer la préparation, la conservation, la distribution et la cession, à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, des tissus et de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire, les établissements et les organismes autorisés à cet effet, après avis de l'Agence de la biomédecine, par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé qui s'assure du respect des dispositions du titre Ier du présent livre. L'autorisation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, conformément à l'article 6 de la directive 2004/23/ CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, précise la catégorie de tissus et leurs dérivés ou de préparations de thérapie cellulaire et mentionne les accords passés entre un établissement et des tiers pour la réalisation de ces activités, les procédés de préparation et de conservation mis en œuvre ainsi que les indications thérapeutiques reconnues. Toute modification substantielle des éléments figurant dans l'autorisation initiale qui affecte une ou plusieurs des activités exercées par l'établissement ou l'organisme autorisé doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation. Les autres modifications sont soumises à une déclaration auprès du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [...] ».

⁵ Article L.1243-5 : « Les tissus ainsi que leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques et les préparations de thérapie cellulaire font l'objet d'une autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après évaluation de leurs procédés de préparation et de conservation ainsi que de leurs indications thérapeutiques et après avis de l'Agence de la biomédecine. Toute modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation. L'Agence de la biomédecine est informée des autorisations délivrées en application du présent article. »

⁶ Article L.1245-5 : « Seuls peuvent importer ou exporter à des fins thérapeutiques des tissus, leurs dérivés, des cellules issues du corps humain, quel que soit leur niveau de préparation, et des préparations de thérapie cellulaire préparés et conservés dans un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, les établissements ou les organismes autorisés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en application de l'article L.1243-2 »

03.2. DESCRIPTION

Les allogreffes osseuses cryoconservées commercialisées par Ostéobanque d'Auvergne (OBA) sont des os massifs, prélevés sur donneurs décédés, entiers ou non, avec ou sans extensions ligamentaires ou articulaires, conservés à sec, à -80°C.

Ces os massifs sont les os entiers ou coupés suivants :

- os longs : humérus, fémur, tibia
 - autres os : radius, cubitus, péroné, calcanéum, os iliaque
- Avec ou sans extensions ligamentaires et articulaires.

Ces tissus sont obtenus en mettant en œuvre un processus suivant :

- Prélèvement des tissus :
 - Sélection et validation des donneurs
 - Prélèvement des tissus orthopédiques
 - Préparation et transport vers OBA
- Préparation à la conservation :
 - Réception et
 - Enregistrement des tissus
- Conservation :
 - Contrôles bactériologiques et mise en quarantaine
 - Validation et
 - Conservation à -80°C
- Distribution sur prescription médicale et archivage

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

Les allogreffes cryoconservées, à base d'os massif, sont des substituts osseux dont le mécanisme d'action est basé sur l'ostéoconduction.

Les allogreffes osseuses cryoconservées, à base d'os massif, commercialisées par Ostéobanque d'Auvergne assurent une fonction de comblement de perte osseuse associée à une capacité structurelle. Il appartient au chirurgien de juger dans quelle mesure elles doivent ou non, être associées à une ostéosynthèse pour soutenir le montage.

03.4. ACTES ASSOCIÉS

Multiples et fonction de l'indication de comblement.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

L'avis de la Commission du 12 janvier 2010¹ relatif aux allogreffes osseuses recommandait l'inscription sous descriptions génériques pour les allogreffes osseuses cryoconservées dans l'indication de comblement ou remplacement d'un défaut osseux.

La Commission précisait en outre que, compte tenu des exigences réglementaires préalables à la commercialisation des allogreffes osseuses cryoconservées par une banque

de tissus, des études cliniques propres à chaque banque de tissus ne sont pas nécessaires pour leur admission au remboursement.

Dans son avis du 28 mai 2013³, la Commission a précisé l'indication des allogreffes cryoconservées comme suit : « dans le cas d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes ».

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Aucune étude clinique des allogreffes faisant l'objet de la demande n'est fournie.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Aucun événement indésirable n'est rapporté par le demandeur.

Aucune donnée spécifique des allogreffes osseuses cryoconservées par Ostéobanque d'Auvergne n'a été fournie.

Dans son avis du 12 janvier 2010, la Commission recommandait une inscription des allogreffes osseuses cryoconservées sous descriptions génériques dans l'indication de comblement ou remplacement d'un défaut osseux, indication précisée en 2013, comme suit : dans le cas d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes. Par ailleurs, la Commission précisait qu'elle n'attendait pas d'étude clinique spécifique de chaque banque de tissus en vue de l'admission au remboursement des allogreffes osseuses cryoconservées.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Lorsqu'un apport osseux est nécessaire, notamment dans les indications de comblement ou de reconstruction, l'autogreffe est décrite dans la littérature comme le «gold standard». La morbidité du site donneur et la quantité d'os disponible sont ses principales limites. Le recours à d'autres matériaux osseux est envisagé dans le but de s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os autologue (douleur, inflammation, infection). De plus, ils constituent une alternative quand la qualité d'os autologue et/ou sa faible quantité ne permet pas le prélèvement. Ainsi, l'utilisation d'os autologue est privilégiée si le contexte clinique le permet. Il peut être remplacé par de l'allogreffe ou du substitut osseux d'origine synthétique ou d'origine animale. De nombreuses spécialités sont concernées par le besoin d'un apport osseux et les situations cliniques au sein d'un domaine thérapeutique sont nombreuses. Selon la situation clinique, le chirurgien privilégiera le recours à l'os autologue, l'allogreffe ou le substitut osseux. Ces deux derniers matériaux occupent d'une manière générale la même place dans la stratégie thérapeutique, les allogreffes pouvant être privilégiées pour un objectif mécanique dominant. Les têtes fémorales sont utilisées dans la majorité des cas pour comblement et les os massifs sont utilisés majoritairement pour greffe structurale

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

La Commission a trouvé un intérêt thérapeutique aux allogreffes osseuses massives cryoconservées d'Ostéobanque d'Auvergne dans l'indication de comblement osseux, les os massifs étant majoritairement utilisés pour greffe structurale.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. 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 cryoconservées sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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.

04.2.3. IMPACT

Les allogreffes osseuses massives cryoconservées par Ostéobanque d'Auvergne répondent à un besoin thérapeutique déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Le comblement de perte de substance osseuse par les allogreffes osseuses cryoconservées par Ostéobanque d'Auvergne 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.

En conclusion, la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé estime que le Service attendu des allogreffes osseuses cryoconservées d'Ostéobanque d'Auvergne est suffisant pour leur inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque dans le cadre de la nomenclature actuelle et sous descriptions génériques selon la nomenclature générique qu'elle a recommandée dans son avis du 12 janvier 2010.

La Commission retient les indications suivantes : comblement de perte de substance osseuse. Les allogreffes osseuses cryoconservées sont indiquées dans le cas d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

Les os massifs sont utilisés majoritairement pour greffe structurale.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Les allogreffes osseuses étant des tissus d'origine humaine, elles sont soumises à des prérequis législatifs et réglementaires :

- l'autorisation d'établissement (article L.1243-2 du code de la santé publique)
- l'autorisation de procédé (article L.1243-5 du code de la santé publique)
- le cas échéant, l'autorisation d'importation/exportation (article L.1245-5 du code de la santé publique).

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Avant son utilisation, le greffon doit être décongelé pendant au moins 20 min dans une solution stérile de chlorure de sodium 0,9% (15-25°C).

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les allogreffes osseuses cryoconservées et les allogreffes osseuses viro-inactivées inscrites sur la LPPR.

En l'absence d'études cliniques comparatives, la Commission ne peut déterminer l'amélioration de service attendu des allogreffes osseuses massives cryoconservées par Ostéobanque d'Auvergne par rapport aux autres allogreffes osseuses cryoconservées ni par rapport aux autres allogreffes osseuses viro-inactivées.

06.2. NIVEAU D'ASA

La Commission s'est prononcée pour :

- une absence d'Amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux allogreffes osseuses cryoconservées et,
- une absence d'Amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux allogreffes osseuses viro-inactivées.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

Jusqu'à la création des descriptions génériques recommandées par la CNEDiMTS dans son avis du 12 janvier 2010¹ et au maximum pour 5 ans.

08 POPULATION CIBLE

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques et compte tenu de la diversité des situations cliniques nécessitant un comblement de perte de substance osseuse, la population cible des allogreffes osseuses ne peut être estimée avec précision.

Par ailleurs, la population rejointe des allogreffes osseuses massives cryoconservées a été estimée à partir des données de remboursement des dispositifs médicaux inscrits sur la LPPR disponibles sous forme de « synthèses nationales annuelles »⁷ sur le site de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH).

Tous les codes correspondants à ces allogreffes osseuses ont été recherchés via les mots-clés « OS LONG, DONNEURS DECEDES » et « FRAGMENTS OSSEUX, DONNEURS DECEDES » pour les établissements publics et pour les établissements privés, puis totalisés. Les codes correspondant aux allogreffes viro-inactivées n'ont pas été pris en compte.

Sur la base de ces informations, disponibles pour les trois années 2011, 2012 et 2013, les nombres d'os longs et de fragments osseux cryoconservés implantés pendant chacune de ces années sont les suivants :

Nombre d'allogreffes osseuses cryoconservées de type os long et fragments osseux implantées chaque année de 2011 à 2013, dans les établissements publics et privés en France (source ATIH)

Libellé LPPR	2011	2012	2013
Os long prélevé sur donneurs décédés (distal, proximal ou intercalaire) quel que soit l'os long concerné et sa longueur : tibia, fémur, humérus	70	85	107
Fragments osseux cryoconservés prélevés sur donneurs décédés (tête fémorale, tête humérale, crête iliaque, os spongieux, fragments divers) et os anatomiques du pied ou de la main (calcanéum, astragale)	88	59	48

La population cible ne peut être estimée avec précision. A titre informatif, la population rejointe des os longs est de l'ordre d'une centaine de patients par an et celle des fragments osseux prélevés sur donneurs décédés et cryoconservés de 50 à 100 patients par an.

⁷ Synthèses nationales annuelles DMI en sus : Tableau des codes LPP du secteur Ex-DG et Tableau des codes LPP du secteur Ex-OQN. <http://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus?secteur=MCO> [consulté le 5 juin 2015]