

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

28 janvier 2014

CONCLUSIONS**TUTOPLAST, Allogreffes osseuses viro-inactivées**

Demandeur : TUTOGEN MEDICAL (FRANCE)

Fabricant : TUTOGEN MEDICAL GMBH (ALLEMAGNE)

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

Indications retenues :	Comblement de perte de substance osseuse
Service Attendu :	SA Suffisant pour l'inscription dans les indications de comblement de perte de substance osseuse en raison de : - l'intérêt thérapeutique des allogreffes osseuses viro-inactivées, - 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.
Comparateurs retenus :	- Les allogreffes cryo-conservées - Les autres allogreffes osseuses viro-inactivées prises en charge
Amélioration du SA :	- ASA de niveau V par rapport aux allogreffes osseuses cryo-conservées - ASA de niveau V par rapport aux autres allogreffes osseuses viro-inactivées
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Nouvelles données depuis l'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables : - Une série de cas monocentrique, non comparative, rétrospective, dont l'objectif était l'analyse du comportement des allogreffes osseuses viro-inactivées TUTOPLAST dans l'indication de comblement de cavités induites par l'ablation de tumeurs osseuses ayant porté sur 15 patients. - Une série de cas monocentrique, non comparative, rétrospective dont l'objectif était l'évaluation clinique et radiologique d'une allogreffe viro-inactivée par le procédé TUTOPLAST obtenue à partir de rotules prélevées sur donneurs décédés dans l'indication de décompression et d'arthrodèse cervicale antérieure de Cloward ayant porté sur 15 cas.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Réhydratation de quelques minutes avec de préférence le sang du patient (ou du sérum physiologique).
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Ne peut être estimée, la population rejointe était d'environ 8200 en 2012

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Seules les références suivantes sont concernées par la demande actuelle, le site de la société TUTOGEN dépendant de l'EFS Ile de France Saint-Antoine, étant le seul à disposer des prérequis réglementaires nécessaires.

Référence	Descriptif
L20300	Tête fémorale entière
L20301	Hémi-tête fémorale
L20303	Chips spongieux 4-10 mm, 3-15 cc
L20304	Chips spongieux 4-10 mm, 15-30 cc
L20318	Coins 20*10 angle 6°
L20319	Coins 20*10 angle 8°
L20320	Coins 20*10 angle 10°
L20321	Coins 20*10 angle 14°
L20322	Coins 20*10 angle 14°
-	Blocs spongieux 10X10X20 mm
-	Blocs spongieux 12X16X7 mm

01.2. CONDITIONNEMENT

Individuel, sous double blister stérile, conservation à température ambiante

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Comblement lors des reprises d'arthroplastie (hanches, genou)
- Comblement après curetage des tumeurs osseuses ou ostéosarcomes
- Arthrodèse rachidienne
- Comblement des ostéotomies avec ostéosynthèse
- Comblement lors de chirurgie réparatrice

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Les allogreffes cryo-conservées

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR pour les allogreffes osseuses viro-inactivées par le procédé TUTOPLAST sur le site de l'EFS Saint-Antoine.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Sans objet, s'agissant de tissus d'origine humaine.

L'autorisation de procédé (article L.1243-5 du CSP)¹ pour les greffons osseux de la société TUTOGEN, traités par procédé TUTOPLAST a été établie par le Paul Ehrlich Institut (autorité nationale Allemande compétente pour les cellules et les tissus, (référence 2.01.04/001#004, 20 Juillet 2012). Cette autorisation, commune à toutes les banques de tissus TUTOGEN Françaises, est validée par l'ANSM sur la base d'une reconnaissance mutuelle entre états membres.

L'autorisation d'établissement (article L.1243-02 du CSP)² a été établie le 15 Mai 2012 (référence BT/12/R/005) par l'ANSM pour la banque de tissus « ETABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG – ILE DE FRANCE » implantée à Paris (75012), Hôpital Saint-Antoine.

Les activités d'importation et d'exportation sont exercées par TUTOGEN, au sein de la banque de tissus appartenant à l' «ETABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG – ILE DE FRANCE » implantée à Paris (75012), Hôpital Saint-Antoine. Cette autorisation (référence IX/13/O/003) a été établie par l'ANSM et concerne l'exportation en vue de réimportation de têtes fémorales prélevées en France, réimportés sous forme de greffons osseux, produit TUTOPLAST entre la banque de tissus de Saint-Antoine et TUTOGEN MEDICAL GMBH (Allemagne).

03.2. DESCRIPTION

Greffons osseux stériles, fabriqués à partir d'os spongieux viro-inactivés et déshydratés par le procédé TUTOPLAST. Les greffons sont prélevés sur donneurs vivants.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les allogreffes osseuses viro-inactivées TUTOPLAST assurent une fonction de comblement lors des pertes de substance osseuse.

¹ Article L1243-5 : « 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. »

² Article L1243-2 : « 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 [..] »

03.4. ACTES

Multiples et fonction de l'indication de comblement.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Aucune évaluation antérieure des allogreffes osseuses viro-inactivées TUTOPLAST n'a été conduite par la commission.

La CNEDiMTS a rendu un avis en date du 12 janvier 2010³ sur les allogreffes osseuses. La CNEDiMTS a recommandé une inscription sous description générique pour les allogreffes osseuses cryo-conservées 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 Tutogen).

Ce maintien d'une évaluation systématique a été recommandé compte tenu de l'impact de la viro-inactivation sur la structure osseuse de ces différents procédés. Ainsi, la Commission a précisé que les greffons fabriqués à partir d'os spongieux ont une fonction de comblement. Aucune exigence clinique n'est exigée dans ce cas. Si une fonction de structure est revendiquée, la Commission a confirmé que sa résistance devait être évaluée. Pour ce faire, des études de compression, des études précliniques et une évaluation clinique sont exigées.

³ Avis de la Commission du 12 Janvier 2010 relatif aux allogreffes osseuses, HAS ; 2010 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_915383/fr/allogreffes-osseuses-cnedimts-du-12-janvier-2010-1994

Nouvelles données spécifiques

Trois études spécifiques sont fournies dans le dossier.

- **L'étude Kim et Al.⁴**, monocentrique, rétrospective ; ne peut être retenue, s'agissant d'une communication à un congrès.
- **L'étude Gambini et Al.⁵**, série de cas monocentrique, non comparative, rétrospective, dont l'objectif était l'analyse du comportement des allogreffes osseuses viro-inactivées TUTOPLAST dans l'indication de comblement de cavités induites par l'ablation de tumeurs osseuses.

Le critère principal était le pourcentage de comblement de la cavité induite évalué par examen radiographie et IRM, selon 3 seuils : plus de 75% de comblement (guérison complète), entre 25 et 75% (guérison partielle) et moins de 25% (pas de guérison).

L'évaluation a été conduite entre 6 et 38 mois post-opératoires (moyenne 19,5 mois), sur plusieurs localisations : tibia (5), fémur (4), péroné (3), doigt (3) et dans plusieurs indications (kyste osseux (6), chondrome (3), chondrosarcome de grade 1 (3), tumeurs à cellules géantes (2), fibrome non ossifiant (1))

Sur un effectif de 15 patients opérés entre 1994 et 1998, les résultats décrivent 12 guérisons complètes, 2 guérisons partielles, et 1 absence de guérison.

- **L'étude Yue et Al.⁶**, série de cas monocentrique, non comparative, rétrospective dont l'objectif était l'évaluation clinique et radiologique d'une allogreffe viro-inactivée par le procédé TUTOPLAST obtenue à partir de rotules prélevées sur donneurs décédés dans l'indication de décompression et d'arthrodèse cervicale antérieure de Cloward.

Le critère principal était le score clinique de Odom (échelle : excellent, bon, satisfaisant, ou insuffisant), le critère secondaire, le score radiologique de Brown (union des corps vertébraux, union retardée, absence d'union).

L'évaluation a été menée à 42,8 mois post opératoire en moyenne, min. 26,9 ; max. 59.

Les résultats, exprimés en nombre de patients évalués, rapportent :

Critère primaire : score de Odom	Critère secondaire : score de Brown
• Excellent : 1 • Bon : 10 • Satisfaisant : 1 • Insuffisant : 3	• Union : 13 • Union retardée 1 • Absence d'union : 1

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Le demandeur ne rapporte pas de cas de biovigilance

⁴ Young Yong Kim, Jae Ick Shim, Yerl Bo Sung, Sung Key Kim. Revision Arthroplasty using Allogenic cancellous Chip with HA for pronounced acetabular bone deficiencies. Bioceramics, Volume 9. Elsevier Science, 1996.

⁵ Gambini A, Mastantuono M, Di Giorgio L, Valeo M, Bassetti E, Persiani P, et Al. Rehabilitation of allograft with bone dehydrated with solvents in reconstruction after removal of bone tumors: MRI evaluation. Chir Organi Mov. 1999 ; 84(4):359-66.

⁶ Yue WM, Tay BK, Kasinathan ST. Patellar allografts in anterior cervical fusion - a two-year clinical and radiographic study. Singapore Med J. 2003 ; 44(10):521-5.

Au total, 3 études spécifiques relatives aux allogreffes osseuses viro-inactivées TUTOPLAST ont été fournies ; 2 d'entre elles, de faible qualité méthodologique ont été retenues. Les conclusions de ces études ne permettent pas d'évaluer l'intérêt de ces allogreffes lorsqu'un rôle de structure est recherché.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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.

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission a trouvé un intérêt thérapeutique aux allogreffes osseuses viro-inactivées TUTOPLAST dans l'indication de comblement de perte de substance osseuse.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE 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 viro-inactivées sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE 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 viro-inactivées TUTOPLAST répondent à un besoin thérapeutique déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le comblement de perte de substance osseuse par les allogreffes osseuses viro-inactivées TUTOPLAST a un 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) soit limitée par la quantité d'os disponible et par la morbidité liée au prélèvement osseux.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale des références d'allogreffes traitées par le procédé TUTOPLAST dont les références sont mentionnées dans le paragraphe 1.1.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : comblement de perte de substance osseuse.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Réhydratation de quelques minutes avec le sang du patient de préférence (ou du sérum physiologique).

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

En l'absence d'études comparables disponibles, les comparateurs retenus correspondent aux deux types d'allogreffes inscrites sur la LPPR : les allogreffes cryo-conservées et les autres allogreffes viro-inactivées.

06.2. NIVEAUX D'ASA

Aucune étude clinique comparative n'est disponible.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux allogreffes cryo-conservées et par rapport aux autres allogreffes viro-inactivées inscrites à la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE 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. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

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.

Une revue des statistiques de remboursements des dispositifs médicaux inscrits à la LPPR mis en ligne sur le site de l'assurance maladie⁷ pour l'ensemble des codes correspondants aux allogreffes osseuses fait état des chiffres suivants correspondants aux mots clés recherchés « GREFFONS OSSEUX » et « FRAGMENTS OSSEUX ». Ces données correspondent au régime général – hors sections locales mutualistes, en métropole. Un facteur correctif fourni permet de calculer l'ensemble des remboursements en France. Ces données renseignent également sur le nombre d'allogreffes viro-inactivées selon le procédé TUTOPLAST.

Nombre d'unités remboursées en France	2011	2012
Allogreffes osseuses Viro – inactivées TUTOGEN	535	563
Allogreffes osseuses (cryo-conservées et viro-inactivées)	7885	8177

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe, pour l'ensemble des allogreffes inscrites à la LPPR a été d'environ 8200 en 2012

⁷ <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/liste-des-produits-et-prestations-lpp.php>