

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
12 juillet 2016

Faisant suite à l'examen du 12/07/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 12/07/2016

CONCLUSIONS

Greffon osseux viro-inactivé selon le procédé UTTCAL

Demandeur : EFS Etablissement Français du Sang (France)

Fabricant : Unité de Thérapie Tissulaire et Cellulaire de l'Appareil Locomoteur UTTCAL (Belgique)

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) :	SA Suffisant 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.
Comparateur retenu :	Les allogreffes osseuses cryo-conservées.
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV (mineure) en termes de commodité d'emploi par rapport aux allogreffes osseuses cryo-conservées.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	- Avis de la Commission du 12 janvier 2010 sur les allogreffes osseuses - Aucune étude clinique spécifique des allogreffes osseuses viro-inactivées selon le procédé UTTCAL.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Conformité avec les exigences législatives et réglementaires.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Réhydratation avec une solution saline (NaCl 0,9%) stérile à température ambiante.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	<i>La population cible ne peut être estimée avec précision.</i> <i>A titre informatif, la population rejointe des allogreffes osseuses est estimée à environ 17 000 patients et celle des allogreffes osseuses viro-inactivées à environ 15 500 patients.</i>

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

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

Forme	Référence	Description
Poudre, copeaux	UTT01	Greffon osseux < 5 cc, UTTCAL*-EFS
Poudre, copeaux	UTT02	Greffon osseux < 15 cc (5-15 cc), UTTCAL-EFS
Poudre, copeaux	UTT03	Greffon osseux >15 cc, UTTCAL -EFS
Forme anatomique	UTT04	½ tête fémorale lyophilisée, UTTCAL-EFS

*UTTICAL : unité de thérapie tissulaire et cellulaire de l'appareil locomoteur

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile, en double sachet pelable.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Comblement de perte de substance osseuse

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les allogreffes osseuses cryo-conservées.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la 1^{ère} demande d'inscription pour l'ensemble des allogreffes traitées par le procédé UTTICAL.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

L'autorisation d'établissement (article L.1243-02 du CSP)¹ a été établie par l'ANSM pour « l'Etablissement français du sang – Rhône Alpes » le 21 octobre 2013 (référence BT/13/M/001).

¹ 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 [..] »

L'autorisation de procédé (article L.1243-5 du CSP)² a été octroyée par l'ANSM le 15 décembre 2015 pour les greffons osseux anatomiques traités selon le procédé de l'UTTCAL :

- demi-tête fémorale (PPT298)
- copeaux et poudre d'os spongieux (PPT305)

Les autorisations de préparation, conservation, distribution ou cession de tissus (article L.1243-02 du CSP¹) suivantes ont été octroyées par l'ANSM pour les greffons osseux :

- pour l'EFS – Bourgogne Franche Comté le 12 juin 2014 (référence BT/14/M/001)
- pour l'EFS – Aquitaine Limousin le 20 novembre 2014 (référence BT/14/M/003)
- pour l'EFS – Alpes Méditerranée le 25 octobre 2011 (référence BT/11/R/011)
- pour l'EFS – Centre Atlantique le 19 janvier 2011 (référence BT/09/R/001)

L'autorisation d'import-export (article L.1245-05³ du CSP): les activités d'importation et d'exportation sont exercées par l'Etablissement français du sang – Rhône Alpes. Cette autorisation a été établie par l'ANSM (référence IX/13/R/003) le 29 octobre 2013 et concerne l'importation et l'exportation de tissus humains utilisés à des fins thérapeutiques chez l'homme (greffons osseux).

03.2. DESCRIPTION

Les allogreffes osseuses viro-inactivées par le procédé UTTCAL sont issues de tissus osseux prélevés sur la tête fémorale de donneur vivant, lors d'interventions de coxarthrose ou de fracture du col du fémur. Le tissu osseux prélevé est ensuite traité par le procédé UTTCAL : transformation par un traitement mécanique et chimique d'inactivation des virus et des prions puis lyophilisation et stérilisation. Le greffon est stérilisé par rayonnement gamma. Ces allogreffes se conservent à température ambiante.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les allogreffes osseuses viro-inactivées par le procédé UTTCAL sont fabriquées à partir d'os spongieux de tête fémorale. Elles assurent une fonction de comblement lors des pertes de substance osseuse.

03.4. ACTES

Multiples et fonction de l'indication de comblement.

² 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. »

³ Article L1245-5 : « Seuls peuvent importer ou exporter à des fins thérapeutiques des tissus, leurs dérivés, des cellules issus 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 »

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 DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

La CNEDiMITS a rendu un avis général sur les allogreffes osseuses le 12 janvier 2010⁴. Elle 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 procédé UTTCAL).

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

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

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.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Outre les études non cliniques^{5,6,7,8}, 3 études cliniques ont été fournies^{9,10,11}. Ces études ne spécifient pas explicitement le type de traitement de viro-inactivation appliqué aux allogreffes utilisées. Elles n'ont pas été retenues.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Le demandeur ne rapporte pas de cas de biovigilance.

Aucune étude clinique spécifique des allogreffes osseuses viro-inactivées selon le procédé UTTCAL n'a été fournie.

Dans son avis du 12 janvier 2010, la Commission recommandait le maintien de l'inscription sous nom de marque des allogreffes traitées par un procédé de viro-inactivation et précisait que pour les greffons fabriqués à partir d'os spongieux (cas de l'allogreffe osseuse traitée par UTTCAL) ayant une fonction de comblement, aucune exigence clinique n'était exigée en vue de leur admission au remboursement.

⁴ Avis de la Commission du 12 Janvier 2010 relatif aux allogreffes osseuses, HAS ; 2010. <http://www.has-sante.fr>

⁵ Cornu O, Libouton X, Naets B, Godts B, Van Tomme J, Delloye C, et al. Freeze-dried irradiated bone brittleness improves compactness in an impaction bone grafting model. Acta Orthop Scand. 2004;75:309-14

⁶ Cornu O, Bavadekar A, Godts B, Van Tomme J, Delloye C, Banse X. Impaction bone grafting with freeze-dried irradiated bone. Part II. Changes in stiffness and compactness of morselized grafts: experiments in cadavers. Acta Orthop Scand. 2003;74:553-8.

⁷ Fawzi-Grancher S, Goebbels RM, Bigare E, Cornu O, Gianello P, Delloye C et al. Human tissue allograft processing: impact on in vitro and in vivo biocompatibility. J Mater Sci Mater Med. 2009;20:1709-20

⁸ Cornu O, Schubert T, Libouton X, Manil O, Godts B, Van Tomme J et al. Particle size influence in an impaction bone grafting model. Comparison of fresh-frozen and freeze-dried allografts. J Biomech. 2009;42:2238-42.

⁹ Delloye C, Allington N, Munting E, Vincent A. Lyophilized banked bone. Technique and results after 3 years of use. Acta Orthop Belg. 1987;53:2-11.

¹⁰ Cornu OH, de Halleux J, Banse X, Delloye C. Tibial tubercle elevation with bone grafts. A comparative study of autograft and allograft. Arch Orthop Trauma Surg. 1995;114:324-9

¹¹ Recht J, Bayard F, Delloye C, Vincent A. Freeze-dried allograft versus autograft bone in scoliosis surgery. A retrospective comparative study. Eur Spine J. 1993;2:235-8.

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 par procédé UTTCAL 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 par procédé UTTCAL 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 par procédé UTTCAL 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 par les allogreffes osseuses viro-inactivées par procédé UTTCAL est suffisant pour leur inscription sous nom de marque sur la Liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient l'indication suivante : comblement de perte de substance osseuse.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Conformité avec les exigences législatives et réglementaires.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Réhydratation avec une solution saline (NaCl 0,9%) stérile à température ambiante.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Le comparateur retenu correspond aux allogreffes cryo-conservées inscrites sur la LPPR. En l'absence d'études cliniques comparatives, la Commission ne peut déterminer l'ASA des allogreffes osseuses traitées selon le procédé UTTCAL par rapport aux autres allogreffes viro-inactivées.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les allogreffes osseuses traitées selon le procédé UTTCAL se stockent à température ambiante, elles sont disponibles immédiatement pour l'implantation contrairement aux allogreffes cryo-conservées.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV), en termes de commodité d'emploi, par rapport aux allogreffes cryo-conservées.

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 avec précision.

Les indications principales des allogreffes osseuses traitées selon le procédé UTTCAL sont le comblement des pertes de substance osseuse liées aux prothèses de hanche ou de genou.

Les données du PMSI renseignent sur le nombre d'actes comprenant une reconstruction osseuse de la hanche et du genou ; le total est estimé à près de 21 000 actes en 2014 et plus de 22 000 en 2015 (cf. tableau suivant).

Code CCAM	Libellé	Nombre d'actes classants	
		2014	2015
NEKA012	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale avec reconstruction acétabulaire ou fémorale par greffe	9088	9856
NEGA001	Ablation d'une prothèse totale de hanche avec reconstruction osseuse de l'acétabulum et/ou du fémur	164	151
NEKA001	Changement des pièces acétabulaire et fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction par greffes compactées sans ostéosynthèse	634	680
NEKA002	Changement de la pièce acétabulaire ou fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction osseuse de l'acétabulum ou du fémur	1320	1258
NEKA006	Changement des pièces acétabulaire et fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction et ostéosynthèse de l'acétabulum et/ou du fémur	3894	3842
NEKA007	Changement de la pièce acétabulaire ou fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction osseuse par greffes compactées sans ostéosynthèse	1152	1223
NEKA008	Changement des pièces acétabulaire et fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction ou ostéosynthèse de l'acétabulum ou du fémur	1820	1816
NELA001	Repose d'une prothèse totale de l'articulation coxofémorale, avec reconstruction osseuse	283	299
NFKA002	Changement d'une prothèse tricompartimentaire du genou, avec reconstruction osseuse	2222	2303
NFLA001	Repose d'une prothèse articulaire du genou, avec reconstruction osseuse	258	341
TOTAL		20835	21769

Si l'on considère que les interventions retenues dans le tableau précédent représentent 85 % des interventions où il y a comblement d'un défaut osseux, on atteint un nombre total d'interventions annuelles proche de 26 000.

Par ailleurs, la population rejointe des allogreffes osseuses viro-inactivées et cryo-conservées (sauf les os longs) a été estimée à partir des données d'utilisation des dispositifs médicaux inscrits sur la LPPR disponibles sous forme de « synthèses nationales annuelles »¹² 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 « GREFFONS OSSEUX », « FRAGMENTS OSSEUX » et « TETE FEMORALE » pour les établissements publics et pour les établissements privés, puis totalisés.

¹² 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>

Nombre d'allogreffes osseuses entre 2013 et 2015, dans les établissements publics et privés en France (source ATIH)

Nombre d'unités implantées en France¹²	2013	2014	2015
Allogreffes osseuses viro-inactivées et cryo-conservées (sauf os longs)	19608	20182	21407
Allogreffes osseuses viro-inactivées	16765	18468	19750

D'après une analyse issue des données PMSI jusqu'en 2014, le nombre d'allogreffes osseuses implantées par séjour utilisant une allogreffe osseuse est de 1,28 dans les établissements publics et de 1,25 dans les établissements privés en 2013.

Sur cette base, le nombre d'interventions avec implantation d'allogreffe osseuse serait de 15 983 en 2014 et 16 896 en 2015 et le nombre d'interventions avec implantation d'allogreffe osseuse viro-inactivées serait de 14 630 en 2014 et 15 580 en 2015.

La population cible ne peut être estimée avec précision.

La population rejointe des allogreffes osseuses est estimée à environ 17 000 patients et celle des allogreffes osseuses viro-inactivées à environ 15 500 patients.