

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

16 juin 2020

Faisant suite à l'examen du 25/02/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 10/03/2020.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 16/06/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 16/06/2020.

CONCLUSIONS

F-PHOENIX DBM, Allogreffe osseuse viro-inactivée et déminéralisée par procédé PHOENIX-DBM

Demandeur / Fabricant : TBF Génie Tissulaire (FRANCE)

Indiquer modèles et références revendus (cf. page 2)

Indications
revendiquées :

Comblement osseux, en association avec de la greffe minéralisée

Service Attendu
(SA) :

Insuffisant

Données
analysées :

Aucune étude clinique spécifique des allogreffes F-PHOENIX DBM n'est fournie.

Données non spécifiques :

Une étude prospective, contrôlée, randomisée portant sur 42 patients suivis jusqu'à 20 semaines (chirurgie dentaire).

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

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. MODELES ET REFERENCES

Références	Volumes
BD1005	0,5 cm ³
BD1010	1 cm ³
BD1020	2 cm ³
BD1040	4 cm ³

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile, sous verre de type I puis sachet.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Comblement osseux, en association avec de la greffe minéralisée.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les comparateurs revendiqués sont l'os minéralisé seul ou l'os minéralisé et l'autogreffe.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Première demande d'inscription.

Aucune allogreffe déminéralisée n'est inscrite sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

La société TBF GENIE CELLULAIRE dispose, pour les activités de préparation, conservation, distribution et cession de ses allogreffes viro-inactivées et déminéralisées, d'une autorisation unique n° FR06904T-19-01, délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) le 08 juillet 2019 et mise à jour le 20 janvier 2020.

03.2. DESCRIPTION

Les allogreffes osseuses viro-inactivées et déminéralisées F-PHOENIX DBM sont issues d'os cortical de têtes fémorales prélevées sur donneurs vivants, lors d'arthroplasties de hanche. Elles se présentent sous la forme de fibres (broyat d'os) à réhydrater avec du sérum physiologique afin d'obtenir une forme de pâte.

Le tissu osseux prélevé est ensuite traité par le procédé PHOENIX DBM :

- Traitement chimique et mécanique ayant une action de :
 - ✓ Nettoyage ;
 - ✓ Décellularisation ;
 - ✓ Viro-inactivation ;
 - ✓ **Déminéralisation** ayant pour objectif de conserver la trame collagénique et les facteurs de croissance physiologiques (absence de trame minérale) ;
- Broyage ;
- Lyophilisation ;
- Stérilisation du greffon par rayonnement gamma entre 25 et 32 kGy.

Ce procédé est défini par le demandeur comme celui recommandé par l'AATB¹ (*American Association Tissue Banking*) et par la direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé² (EDQM - *European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare*).

Le demandeur indique que chaque lot est testé *in vitro* pour son potentiel ostéo-inducteur, au moyen d'un dosage de la phosphatase alcaline. Il s'agit d'un marqueur de la formation osseuse, synthétisé par des cellules myoblastiques différenciées en cellules ostéoblastiques, après 48 heures de contact avec les fibres F-PHOENIX DBM.

F-PHOENIX DBM est destiné à être utilisé en association avec l'allogreffe osseuse minéralisée, selon une proportion : 1/5 ou ¼ de volume de F-PHOENIX DBM (tableau suivant) :

Reference utilisées avec unités	Volume d'os déminéralisé	Volume d'os minéralisé
1 BD1005	0,5 cm ³	2 à 4 cm ³
1 BD 1010	1 cm ³	4 à 9 cm ³
1 BD 1020	2 cm ³	10 à 14 cm ³
1 BD1010 + 1 BD1020	3 cm ³	15 à 19 cm ³
1 BD 1040	4 cm ³	20 à 25 cm ³

Les allogreffes F-PHOENIX DBM se conservent 5 ans, à température ambiante.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les allogreffes osseuses viro-inactivées et déminéralisées par le procédé PHOENIX-DBM sont fabriquées à partir d'os cortical. Elles visent à assurer, en complément d'une allogreffe minéralisée ou d'une autogreffe, une fonction de comblement lors des pertes de substance osseuse. Elles visent en particulier à favoriser l'ostéo-induction qui induit une formation d'os natif lors du processus de remaniement osseux.

03.4. ACTES

Multiples et fonction de l'indication de comblement.

¹ 14th Edition of AATB's Standards for Tissue Banking. American Association of Tissue Banking. 2016. http://files.ctctcdn.com/f3e7da79001/351f5799-24ac-4924-9ba0-aa51198a5145.pdf?utm_source=AATB+News%3A+The+14th+Edition+of+AATB%27s+Standards+for+Tissue+Banking+is+Available&utm_campaign=AATB+News+Release%3A+Announcing+Revisions+to+AATB%27s+Policy+for+the+Use+of+Tra&utm_medium=archive [consulté le 25/02/2020]

² Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. EDQM. 4th edition 2019. <https://www.edqm.eu/en/organs-tissues-and-cells-technical-guides> [consulté le 25/02/2020]

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/DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

La commission n'a évalué aucune allogreffe osseuse déminéralisée. En 2005³, elle a rendu un premier avis relatif aux allogreffes osseuses viro-inactivées par le procédé PHOENIX. Ces allogreffes sont minéralisées et indiquées dans le comblement de perte de substance osseuse.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Trois études cliniques non spécifiques sont transmises à l'appui de la demande, dont les études Ajiboye *et al.*⁴ et Di Bella *et al.*⁵, non retenues en raison de leur caractère de leur faible qualité méthodologique (recueil rétrospectif des données).

Etude Borg *et al.*⁶ :

Il s'agit d'une étude monocentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, avec recueil prospectif des données. Elle a été menée aux Etats-Unis et vise à évaluer histologiquement et cliniquement l'allogreffe minéralisée par rapport à une combinaison de 70% d'allogreffe minéralisée et 30% d'allogreffe déminéralisée, dans la préservation de la crête alvéolaire, consécutive d'une extraction dentaire. A noter, toutes les allogreffes utilisées dans l'étude proviennent du même donneur.

Le critère de jugement principal est le pourcentage d'os nouvellement formé. Il est évalué par une analyse histologique, révélant la présence d'ostéocytes dans les lacunes. La taille de l'échantillon est estimée à 14 patients nécessaires par groupe pour détecter une différence d'au moins 1 point sur le pourcentage d'os nouvellement formé. Sur la base de résultats antérieurs, les auteurs rapportent des différences comprises entre 13,7 et 22,4%. Considérant par ailleurs un taux de perdus de vue de 30%, 44 patients ont été inclus. Les patients sont suivis jusqu'à 20 semaines.

Les principaux résultats rapportent que 42 patients âgés en moyenne de 52 ans [20-89] ont été analysés (21 par groupe). Les données relatives au critère de jugement principal sont présentées dans le tableau suivant :

	Allogreffe déminéralisée + minéralisée	Allogreffe minéralisée	p-Value
Os néoformé	36,16% ± 11,91	24,69% ± 15,92	p=0,012
Greffon résiduel	18,24% ± 12,47	27,04% ± 13,62	p=0,03

³ Avis de la Commission du 21 décembre 2005 relatif aux greffons osseux allogéniques PHOENIX, HAS ; 2005. <http://www.has-sante.fr>

⁴ Ajiboye RM, Hamamoto JT, Eckardt MA2, Wang JC. Clinical and radiographic outcomes of concentrated bone marrow aspirate with allograft and demineralized bone matrix for posterolateral and interbody lumbar fusion in elderly patients. Eur Spine J. 2015 Nov;24(11):2567-72

⁵ Di Bella C, Dozza B, Frisoni T, Cevolani L, Donati D. Injection of demineralized bone matrix with bone marrow concentrate improves healing in unicameral bone cyst. Clin Orthop Relat Res. 2010 Nov;468(11):3047-55

⁶ Borg TD, Mealey BL. Histologic healing following tooth extraction with ridge preservation using mineralized versus combined mineralized-demineralized freeze-dried bone allograft: a randomized controlled clinical trial. J Periodontol. 2015 Mar;86(3):348-55

Concernant la sécurité, aucun cas d'infection ou perte de greffon n'a été rapporté durant l'étude.

D'un point de vue méthodologique, la méthode de randomisation n'est pas décrite. Des données sont par ailleurs manquantes et non prises en compte dans l'analyse. Cette étude, étant menée en chirurgie dentaire, ne permet pas de conclure sur l'intérêt du produit dans les indications de comblement plus larges, relevant d'une prise en charge via la LPPR.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude clinique spécifique des allogreffes F-PHOENIX DBM n'est fournie.

Le demandeur souligne que les résultats relatifs aux allogreffes déminéralisées utilisées dans les études transmises sont extrapolables au produit F-PHOENIX DBM, compte tenu du même procédé de fabrication (collagène d'os déminéralisé, lyophilisation puis irradiation).

Il indique par ailleurs que les propriétés ostéo-inductrices des allogreffes déminéralisées sont portées par les BMP⁷, révélées en concentration physiologique lors de la dissolution des cristaux d'apatite (procédé de déminéralisation).

Une étude clinique non spécifique est retenue. Elle est prospective contrôlée et randomisée. Cette étude rapporte des résultats histologiques favorables à l'utilisation d'un complément d'os déminéralisé dans la préservation de la crête alvéolaire, consécutive d'une extraction dentaire. L'indication concerne la chirurgie dentaire, non représentative des situations cliniques larges prévues par l'indication revendiquée. A noter par ailleurs, la LPPR ne couvre pas les dispositifs médicaux utilisés par un chirurgien-dentiste (prise en charge au travers de l'acte, via la Classification Commune des Actes médicaux - CCAM⁸). De plus, la méthodologie de l'étude, notamment l'évaluation réalisée en ouvert, son caractère monocentrique, le critère de jugement principal non clinique, ainsi que le contexte clinique de comblement osseux des patients de l'étude, limite son interprétation et l'extrapolation de ses résultats aux autres situations cliniques concernées par la demande.

Par ailleurs, la seule similitude de procédé de fabrication avec les recommandations européennes ou américaines ne permet pas l'extrapolation des données non spécifiques à l'allogreffe F-PHOENIX DBM. Aucune étude clinique spécifique du produit F-PHOENIX DBM n'est fournie.

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les données de vigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun incident depuis le début de l'utilisation des allogreffes F-PHOENIX DBM, en chirurgie dentaire (1 an de recul).

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

⁷ Les BMP (Bone Morphogenic Proteins) représentent un groupe de cytokines de la super famille des TGFb (Transforming Growth Factor-b), avec un rôle stimulant particulier dans la formation osseuse et cartilagineuse. Ces facteurs initient la cascade d'événements qui permettent aux cellules de la moëlle osseuse d'être recrutées, activées et différenciées en cellules capables de régénérer l'os. Source : Monographie de la SOFROT- Les substituts de l'os, du cartilage et du ménisque. D. Mainard. 2015

⁸ Classification Commune des Actes médicaux - CCAM : <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/telechargement/index.php> [consulté le 27/02/2020]

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.

Le demandeur positionne l'utilisation de l'allogreffe déminéralisée en complément d'un os minéralisé, afin de stimuler la formation osseuse. L'allogreffe déminéralisée est considérée comme un adjuvant ostéo-inducteur à l'allogreffe minéralisée et à l'autogreffe, qui ont un pouvoir ostéo-conducteur.

L'allogreffe, ainsi que les substituts osseux d'origine synthétique ou biologique, constituent des alternatives à l'autogreffe. L'allogreffe déminéralisée est un complément aux solutions de comblement osseux.

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer la place des allogreffes F-PHOENIX DBM dans la stratégie thérapeutique liée au comblement osseux.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission considère que les données fournies à l'appui de la demande concernant d'autres allogreffes déminéralisées, outre leurs limites d'interprétation, ne sont pas extrapolables au produit F-PHOENIX DBM dans le cadre des indications revendiquées. En l'absence de données cliniques spécifiques, l'intérêt de F-PHOENIX DBM, utilisé en complément des solutions de comblement osseux, ne peut être déterminé.

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 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 viro-inactivées et déminéralisées F-PHOENIX-DBM répondent à un besoin thérapeutique couvert par les substituts osseux, ainsi que les allogreffes viro-inactivées et cryoconservées minéralisées, inscrits sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les solutions de comblement osseux ont un intérêt pour la santé publique. Néanmoins, les données fournies ne permettent pas de déterminer l'intérêt des allogreffes déminéralisées F-PHOENIX DBM pour la santé publique, en plus d'un produit de comblement osseux minéralisé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.