

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****I-FACTOR FLEX FR**

Substitut osseux issu de dérivés d'origine bovine

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 1er février 2022

Faisant suite à l'examen du 18 janvier 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 1er février 2022.

Demandeur / Fabricant : CERAPEDICS INC (États-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indication revendiquée	« Apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), dans le cadre d'arthrodèse intersomatique et/ou postéro-latérale de la colonne vertébrale. »
Service attendu (SA)	Insuffisant

Données analysées

Avis de la Commission :

Rapport d'évaluation technologique de la HAS de 2013 et avis de la Commission du 28 mai 2013 évaluant les substituts osseux.

Données non spécifiques :

- Jacobsen *et al.* (2020), étude contrôlée randomisée, en double aveugle, monocentrique visant à comparer les performances de I-FACTOR PUTTY à l'allogreffe, dans l'arthrodèse vertébrale postéro latérale lombaire non instrumentée chez 98 patients (49 dans chaque bas) suivis 24 mois ;
- Arnold *et al.* (2016 et 2018) et FDA (2015), étude contrôlée randomisée de non-infériorité, en simple aveugle, multicentrique visant comparer l'efficacité et la sécurité de I-FACTOR PUTTY par rapport à l'autogreffe après arthrodèse cervicale antérieure intersomatique après discectomie à un seul niveau (ACDF). Cette étude inclut 273 patients suivis à 12 mois (Arnold *et al.* 2016) et 244 suivis à 24 mois (Arnold *et al.* 2018) ;
- Lauweryns *et al.* (2015), étude contrôlée monocentrique avec recueil prospectif des données visant à comparer l'efficacité et la sécurité de I-FACTOR PUTTY à l'autogreffe dans le cadre de l'arthrodèse intersomatique par voie postérieure lombaire après échec d'un premier traitement conservateur chez 40 patients suivis à 24 mois.

Données spécifiques :

Argumentaire de revendication d'équivalence technique, clinique et biologique par rapport à I-FACTOR PUTTY.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	5
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	18
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	19
Annexes	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – février 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

I-FACTOR FLEX FR est disponible en plusieurs tailles :

Modèles	Descriptif des produits	Références
I-FACTOR FLEX FR	I-FACTOR FLEX FR 25 mm x 25 mm x 4 mm	950-025
	I-FACTOR FLEX FR 50 mm x 25 mm x 4 mm	950-050
	I-FACTOR FLEX FR 100 mm x 25 mm x 4 mm	950-100

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

I-FACTOR FLEX FR est conditionné sur un plateau à l'intérieur d'un sachet en pellicule d'aluminium.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), dans le cadre d'arthrodèse intersomatique et/ou postéro-latérale de la colonne vertébrale. »

1.4.2 Comparateur revendiqué

Allogreffe osseuse

1.4.3 ASA revendiquée

ASA III (amélioration modérée)

2. Historique du remboursement

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

Le substitut osseux I-FACTOR FLEX FR est commercialisé en France depuis février 2019. Ce produit était remboursé sous le code LPPR 8134875 qui correspond à une ligne de substituts osseux synthétiques du distributeur FRANCE RACHIS. La société FRANCE RACHIS a décidé, en accord avec le fabricant CERAPEDICS, de cesser l'utilisation de ce code générique afin de ne pas interférer dans le dossier de nom de marque.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par BSI Group The Netherlands B.V. (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le produit I-FACTOR FLEX FR est un substitut osseux constitué d'un fragment de collagène synthétique (P-15) adsorbé sur des particules de phosphate de calcium (hydroxyapatite) mesurant entre 250 et 425 microns, elles-mêmes en suspension dans un hydrogel porteur inerte.

L'hydroxyapatite utilisée (*anorganic bone mineral* – ABM) est dérivée d'os bovin traité thermiquement et l'hydrogel est composé de glycérine et de carbométhylcellulose (CMC). Le peptide P-15 est constitué d'une séquence de 15 acides aminés, conformes à ceux présents dans le collagène humain ; il vise à faciliter la fixation des cellules ostéogéniques sur la matrice d'hydroxyapatite.

La composition finale du substitut est la suivante :

Composants		Proportion
Particules ABM/P-15	Particules ABM	81,15 %
	Peptide P-15	Trace (ppm)*
Hydrogel	Carboxyméthylcellulose sodique	2,37 %
	Glycérine	10,93 %
	Eau pour l'injection	4,00 %
Fibres de soie		1,55 %
Total		100 %

*en parties par million

Le substitut osseux I-FACTOR FLEX FR se conserve à température ambiante et est prêt à l'emploi, ne nécessitant aucun mélange ou préparation préalable lorsqu'il est utilisé de façon autonome.

I-FACTOR FLEX FR est la version lyophilisée par cryodessiccation de I-FACTOR PUTTY. Il contient une petite quantité de segments de fibres de fibroïne de soie purifiée visant à améliorer la cohésion et les caractéristiques de manipulation de la bande lyophilisée, dans le but de faciliter la coupe ou le façonnage par le chirurgien.

3.3 Fonctions assurées

Le substitut I-FACTOR FLEX FR a une fonction de comblement de perte osseuse. Il n'a pas de résistance mécanique. Le site d'implantation doit donc impérativement être stable.

3.4 Actes associés

Les actes au cours desquels des greffes osseuses sont réalisées sont multiples et varient en fonction de l'indication de comblement. Dans l'indication revendiquée, plus de 60 actes CCAM ont été identifiés comme associés à une fusion intersomatique ou postéro-latérale de la colonne vertébrale et au cours desquels des greffes osseuses peuvent être réalisées.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Rapport d'évaluation de la HAS de 2013 évaluant les substituts osseux¹

Lors de la réévaluation des substituts osseux pris en charge par l'assurance maladie, le groupe de travail mandaté par la CNEDiMTS a retenu la définition suivante pour les substituts osseux relevant d'une inscription générique sur la LPPR : « Le substitut osseux est un matériau ostéoconducteur, reprenant partiellement la composition et la fonction de l'os physiologique, avec une capacité de résorption et une fonction mécanique et/ou volumétrique ».

Ce groupe a également précisé les matériaux entrant dans la composition d'un substitut osseux relevant d'une nomenclature générique. L'objectif était « d'éviter l'auto-inscription de substituts osseux comportant des éléments tels que :

- des polymères synthétiques, des antibiotiques, (...) pour les biomatériaux d'origine synthétique ;
- des facteurs de croissance, des collagènes, (...) pour les biomatériaux d'origine animale. »

Dans son avis du 28 mai 2013², faisant suite à cette réévaluation des substituts osseux, la Commission a proposé une actualisation de la nomenclature de ces produits.

Elle a précisé leurs indications générales : la prise en charge est assurée dans le cas d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

La Commission recommande, selon les caractéristiques des substituts osseux, soit la création de descriptions génériques définies notamment par des spécifications techniques précises, soit une inscription sous nom de marque pour les substituts osseux ne répondant pas aux spécifications techniques retenues.

Les données cliniques minimales attendues par la CNEDiMTS pour l'inscription sous nom de marque des substituts osseux ne répondant pas aux spécifications techniques retenues sont les suivantes :

- lorsque l'industriel n'a pas de revendication particulière, au minimum une étude observationnelle bien menée est attendue, avec un critère de jugement en accord avec l'indication revendiquée et un suivi de 6 à 24 mois, selon la situation clinique concernée ;
- **lorsque l'industriel revendique une amélioration du service attendu par rapport aux produits déjà inscrits sur la LPPR, une étude clinique comparative par rapport à l'os autologue (gold standard) est attendue. Le critère de jugement doit être en accord avec les allégations revendiquées. La durée de suivi minimale attendue est également de 6 à 24 mois selon la situation clinique concernée.**

¹ Rapport d'évaluation relatif aux substituts osseux réalisé dans le cadre de la révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. HAS. 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/rapport_devaluation_des_substituts_osseux.pdf

² Avis de la Commission du 28/05/2013. HAS. 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/substituts_osseux_28_mai_2013_dm_eval3_avis.pdf

4.1.1.2 Données non spécifiques

La demande repose sur 9 études non spécifiques, dont 5, toutes concernant I-FACTOR PUTTY, sont retenues :

- Jacobsen *et al.* (2020)³, étude contrôlée randomisée, en double aveugle, monocentrique ;
- Arnold *et al.* (2016)⁴, Arnold *et al.* (2018)⁵, étude contrôlée randomisée de non-infériorité, en simple aveugle, multicentrique avec des résultats à 1 an de suivi pour la première et à 2 ans pour la seconde ;
- FDA (2015)⁶ : il s'agit du document sur l'analyse de la sécurité et de l'efficacité d'I-FACTOR, ayant mené à son approbation par la FDA. Ce document, portant sur l'analyse de l'étude Arnold *et al.* (2016), est retenu car il précise certains éléments de l'étude. Cependant, il n'est pas décrit, ne s'agissant pas d'une nouvelle étude clinique ;
- Lauweryns *et al.* (2015)⁷, étude comparative monocentrique avec recueil prospectif des données où le patient est son propre témoin.

Les études non retenues sont les suivantes :

- Ortega *et al.* (2020)⁸, revue de la littérature, non retenue car cette revue n'est pas systématique ;
- Abjorson *et al.* (2018)⁹, recommandations de l'International Society for the Advancement of Spine Surgery sur les substituts osseux en chirurgie rachidienne, non retenue car la méthodologie d'élaboration de ces recommandations et la recherche bibliographique ne sont pas décrites ;
- Arnold *et al.* (2020)¹⁰ : il s'agit d'une analyse secondaire de l'étude Arnold *et al.* (2016) se focalisant sur la comparaison des patients diabétiques et non diabétiques sur les mêmes critères que l'étude Arnold *et al.* (2016) mais sans distinguer les deux bras de l'étude (I-FACTOR *versus* autogreffe). Cette référence n'apporte donc pas d'élément sur l'intérêt clinique du produit faisant l'objet de la demande ;
- Mobbs *et al.* (2014)¹¹ : il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, mono-observateur et non comparative à recueil prospectif des données. Elle n'est pas retenue compte tenu de sa faible qualité méthodologique au regard des autres études fournies.

³ Jacobsen MK, Andresen AK, Jespersen AB, Støttrup C, Carreon LY, Overgaard S *et al.* Randomized double blind clinical trial of ABM/P-15 versus allograft in noninstrumented lumbar fusion surgery. *Spine J.* 2020;20(5):677-684.

⁴ Arnold PM, Sasso RC, Janssen ME, Fehlings MG, Smucker JD, Vaccaro AR *et al.* Efficacy of i-Factor Bone Graft versus Autograft in Anterior Cervical Discectomy and Fusion: Results of the Prospective, Randomized, Single-blinded Food and Drug Administration Investigational Device Exemption Study. *Spine.* 2016;41(13):1075-1083.

⁵ Arnold PM, Sasso RC, Janssen ME, Fehlings MG, Heary RF, Vaccaro AR *et al.* I-Factor Bone Graft vs Autograft in Anterior Cervical Discectomy and Fusion: 2-Year Follow-up of the Randomized Single-Blinded Food and Drug Administration Investigational Device Exemption Study. *Neurosurgery.* 2018;83(3):377-384.

⁶ FDA. Summary of safety and effectiveness data (SSED) about I-FACTOR peptide enhanced bone graft. Novembre 2015.

⁷ Lauweryns P, Raskin Y. Prospective analysis of a new bone graft in lumbar interbody fusion: results of a 2- year prospective clinical and radiological study. *Int J Spine Surg.* 2015;9:2.

⁸ Ortega B, Gardner C, Roberts S, Chung A, Wang JC, Buser Z. Ceramic Biologics for Bony Fusion-a Journey from First to Third Generations. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2020;13(4):530-536.

⁹ Abjornson C, Brecevic A, Callanan T, Dowe C, Cammisa FP, Lorio MP. ISASS Recommendations and Coverage Criteria for Bone Graft Substitutes used in Spinal Surgery. *Int J Spine Surg.* 2018;12(6):757-771.

¹⁰ Arnold PM, Vaccaro AR, Sasso RC, Goulet B, Fehlings MG, Heary RF, *et al.* Two-Year Clinical and Radiological Outcomes in Patients With Diabetes Undergoing Single-Level Anterior Cervical Discectomy and Fusion. *Global Spine J.* 2021;11(4):458-464.

¹¹ Mobbs RJ, Maharaj M, Rao PJ. Clinical outcomes and fusion rates following anterior lumbar interbody fusion with bone graft substitute i-FACTOR, an anorganic bone matrix/P-15 composite. *J Neurosurg Spine.* 2014;21(6):867-76.

Étude Jacobsen *et al.* (2020)³ (voir résumé tabulé en annexe)

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée monocentrique (Danemark) en double aveugle, avec recueil prospectif des données, incluant des patients de plus de 60 ans avec une sténose vertébrale lombaire et listhésis dégénérative concomitante induisant une réduction importante de la capacité de marche.

Les inclusions ont eu lieu de mars 2012 à avril 2013 avec un suivi de 24 mois post-chirurgie. L'objectif était de comparer les performances de l'ABM/P-15 (I-FACTOR PUTTY) à l'allogreffe, tous deux étant couplés à des autogreffes prélevées localement dans l'arthrodèse vertébrale postéro-latérale lombaire non instrumentée. Plusieurs critères de jugement, non hiérarchisés, sont présentés : un critère radiologique (taux de fusion) et des critères évalués par des patients (PROs¹² – *Patient Reported Outcomes* : douleur au dos, aux jambes, capacité fonctionnelle, qualité de vie).

Le taux de fusion¹³ a été évalué en aveugle à 1 an par tomodensitométrie et de manière indépendante par 3 examinateurs. Les PROs ont été évalués à l'inclusion et à 3, 12 et 24 mois après chirurgie.

Sur les 101 patients inclus, 3 n'ont pas été analysés. Les analyses, réalisées en per protocole, ont donc porté sur 98 patients (49 dans chaque bras).

À 1 an, le taux de fusion était significativement supérieur dans le bras ABM/P-15 par rapport au bras allogreffe :

	ABM/P-15 (n = 49)	Allogreffe (n = 49)	p-value
Fusion sur 1 niveau	29/70 (41 %)	17/82 (21 %)	0,007
Fusion sur 2 niveaux	34/56 (61 %)	6/32 (32 %)	0,001
Total	63/126 (50 %)	23/114 (20 %)	<0,001

Les valeurs brutes de ce tableau correspondent au nombre d'espaces intertransversaux fusionnés/évalués.

Concernant les PROs, pour tous les critères étudiés, aucune différence significative n'est rapportée entre les groupes, à aucun temps de suivi bien qu'une amélioration significative soit rapportée à 3 mois après chirurgie par rapport à la situation avant chirurgie, avec stabilisation de cette amélioration à 12 et 24 mois après chirurgie.

D'un point de vue méthodologique :

- Cette étude est prospective, randomisée (par bloc de 20 patients), en double aveugle (randomisation entre l'anesthésie et la chirurgie, patients et investigateurs en aveugle). Elle est monocentrique mais inclut plusieurs opérateurs (9 chirurgiens).
- La technique chirurgicale employée est l'arthrodèse non instrumentée, qui est le standard traitement des patients âgés en Scandinavie et qui explique le relativement faible taux de fusion. En France, des recommandations HAS de 2015 sur la lombalgie chronique de l'adulte et

¹² Les PROs sont évalués par des échelles visuelles analogiques pour la douleur du dos et des jambes (score 0-100), l'Oswestry Disability Index (ODI) pour l'évaluation de l'incapacité fonctionnelle (score 0-100) et le questionnaire EQ-5D-3L pour la qualité de vie.

L'ODI est calculé à partir d'un questionnaire auto-administré afin d'évaluer l'incapacité fonctionnelle du patient lombalgique à partir de 10 items à 6 possibilités de réponse. Un score de 0 à 20 correspond à une incapacité minimale, de 21 à 40 à une incapacité modérée, de 41 à 60 à une incapacité sévère, de 61 à 80 à une paralysie et de 81 à 100 à un alitement ou une exagération des symptômes.

¹³ Le niveau de décompression est considéré comme fusionné si au moins un des espaces intertransversaux est fusionné, la fusion étant définie comme un pont osseux continu s'étendant sur l'espace intertransversal.

chirurgie recommandent indifféremment l'utilisation de la technique non instrumentée ou de la technique instrumentée¹⁴.

- Les événements indésirables ne sont pas clairement décrits, il est juste mentionné qu'aucune complication postopératoire, telle que la radiculopathie ou la formation excessive de sérome n'est directement attribuable à l'ABM/P-15.
- L'indication retenue pour cette étude est l'arthrodèse lombaire et n'inclut pas les arthrodèses cervicales.
- Le critère de jugement retenu n'est ni clinique (critère radiologique) ni objectif et le calcul du nombre de sujets nécessaire est basé sur l'index ODI, critère subjectif fondé sur un auto-questionnaire ; le critère radiologique est analysé au niveau intertransversal alors que l'unité de randomisation est le patient, ce qui ne permet pas de conclure sur ce critère.
- Enfin la multiplicité des critères de jugement, non hiérarchisés, sans correction du risque alpha, laisse la possibilité de conclure à tort à un résultat statistiquement significatif.

Étude Arnold et al. (2016)⁴ (voir résumé tabulé en annexe) et FDA (2015)⁶

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée multicentrique (19 centres aux États-Unis et 3 au Canada) en simple aveugle, avec recueil prospectif des données incluant des patients avec une radiculopathie cervicale prouvée par radiographie. Les inclusions ont eu lieu de juin 2006 à mai 2013. L'objectif était de comparer 12 mois après arthrodèse cervicale antérieure intersomatique après discectomie à un seul niveau (ACDF) l'efficacité et la sécurité de I-FACTOR PUTTY par rapport à l'autogreffe, tous deux étant insérés dans un anneau d'allogreffe corticale.

Quatre co-critères de jugement principaux ont été évalués :

- 3 critères d'efficacité, analysés en non-infériorité :
 - Fusion, évaluée à l'aveugle par 2 radiologues, marge de non-infériorité : - 10 % ;
 - Changement dans l'indice d'incapacité cervicale (*Neck Disability Index*-NDI¹⁵) entre l'inclusion et l'évaluation à 12 mois, marge de non-infériorité : - 11 % ;
 - Succès neurologique évalué à l'aveugle par un investigateur indépendant dans les domaines moteurs, sensoriels et de réflexes, marge de non-infériorité : - 15 %.
- 1 critère de sécurité analysé en supériorité : tout type d'évènement indésirable.

Ces 4 critères ont également été réunis en un critère composite de succès global à 12 mois, défini par un succès sur tous les co-critères décrits ci-dessus : preuve radiologique de la fusion, amélioration du score NDI > 15, succès neurologique et absence d'intervention chirurgicale secondaire, explantation ou événement indésirable grave lié au dispositif. Le protocole prévoyait un taux de fusion de 95 %. Le suivi était de 12 mois.

Sur les 313 patients inclus (groupe I-FACTOR : n = 161, âge moyen : 47,7 ± 9,8 ans ; groupe autogreffe : n = 152, âge moyen : 45,7 ± 9,4 ans), le suivi à 12 mois était disponible pour 273 patients, soit 87 % des patients inclus (groupe I-FACTOR : n = 134/161 ; groupe autogreffe : n = 139/152). Les analyses ont été réalisées en intention de traiter pour le critère de sécurité et en per protocole pour les critères d'efficacité, avec imputation des données manquantes (sauf pour le succès neurologique).

¹⁴ Lombalgie chronique de l'adulte et chirurgie – Recommandation de bonne pratique. HAS. Novembre 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-03/arg_pertinence_chir_lombalgie.pdf [consulté le 22/10/2021]

¹⁵ Le NDI est calculé à partir d'un questionnaire auto-administré afin d'évaluer l'incapacité fonctionnelle du patient durant les activités quotidiennes, à partir de 10 questions. Il s'agit d'une modification de l'index ODI, centrée sur l'incapacité cervicale.

Les résultats relatifs aux co-critères de jugement d'efficacité 12 mois après chirurgie rapportent une non-infériorité de I-FACTOR par rapport à l'autogreffe et sont présentés dans le tableau suivant :

Co-critères de jugement principaux	I-FACTOR	Autogreffe	Différence (IC _{95%})	Marge de non infériorité	p-value
Fusion (% de succès)	129/145 (88,97 %)	121/141 (85,82 %)	3,15 % (-4,54-10,84)	-10 %	0,0004
Amélioration du score NDI	28,75 (25,81-31,69)	27,40 (24,35-30,45)	1,35 (-2,81-5,51)	-11	<0,0001
Succès neurologique (% d'amélioration)	134/143 (93,71 %)	133/143 (93,01 %)	0,70 % (-5,07-6,47)	-15 %	<0,0001
Patients avec évènement indésirable, de tout type	138/165 (83,64 %)	127/154 (82,47 %)	1,17 % (-7,07-9,41)	Non applicable	NS
Succès global	99/143 (68,75 %)	82/144 (56,94 %)	11,81 % (0,72-22,80)	Non applicable	0,0382

Par ailleurs, aucune différence n'a été rapportée entre les 2 groupes sur les critères de jugement secondaires (douleur, critère d'Odom¹⁶, santé physique et mentale évaluée par le SF-36v2).

Cette étude prospective, randomisée (par bloc de 2 ou 4 avec une stratification par centre) et multicentrique était en simple aveugle. Le chirurgien connaissait le bras du traitement, mais le patient et l'investigateur analysant les résultats de fusion et de succès neurologique étaient en aveugle. Environ 13 % des données sont manquantes à 12 mois ; cependant des imputations prévues *a priori* ont été réalisées quand cela était possible et des analyses de sensibilité (résultats non fournis) ont rapporté des résultats similaires. La méthode de calcul du nombre de sujets nécessaire est décrite, et les marges de non-infériorité pour les critères d'efficacité sont précisées, sans toutefois être argumentées. L'indication retenue pour cette étude est l'arthrodèse cervicale et n'inclut pas les arthrodèses lombaires. Enfin, la multiplicité du critère de jugement principal en plusieurs sous-critères¹⁷ d'efficacité et un critère de sécurité, laisse la possibilité de conclure à tort à un résultat statistiquement significatif.

Étude Arnold *et al.* (2018)⁵ (voir résumé tabulé en annexe)

Il s'agit des résultats à 2 ans de suivi postopératoire de l'étude randomisée d'Arnold *et al.* (2016) présentée ci-dessus. Elle avait pour objectif de confirmer à plus long terme l'efficacité et la sécurité de I-FACTOR PUTTY par rapport à l'autogreffe. Les critères de jugement retenus pour cette étude étaient multiples et non hiérarchisés :

- Fusion évaluée à l'aveugle par 2 radiologues ;
- Changement de l'indice d'incapacité cervicale (NDI) entre l'inclusion et l'évaluation à 24 mois ;
- Succès neurologique évalué à l'aveugle par un investigateur indépendant dans les domaines moteurs, sensoriels et de réflexes ;
- Critère composite de succès global, défini par un succès sur la fusion, le succès neurologique, le score NDI (amélioration NDI > 15) et une absence de ré-opérations et/ou évènements indésirables graves liés au dispositif ;

¹⁶ Critère d'évaluation clinique fonctionnelle des pathologies discales cervicales comportant 4 niveaux : Odom 1 (niveau excellent, attribué aux patients sans symptômes au niveau du rachis cervical à et sans conséquences sur leurs activités quotidiennes) à Odom 4 (niveau faible, attribué aux patients sans amélioration ou état du patient empiré comparé à son état avant chirurgie).

¹⁷ Le succès de l'étude est fondé sur le rejet de l'hypothèse nulle des 3 tests de non-infériorité (critères d'efficacité) et un test favorable pour l'hypothèse de supériorité du critère de sécurité

- Scores de douleur au cou et au bras/épaule évalués par des échelles visuelles analogiques (0-10) ;
- Scores liés à la santé physique et à la santé mentale du SF-36v2.

Le suivi à 24 mois était disponible pour 244 patients soit 78 % des patients inclus (groupe I-FACTOR : n = 117/161 ; groupe autogreffe : n = 127/152). Les analyses ont été réalisées en intention de traiter avec imputation des données manquantes (sauf pour le succès neurologique).

Les résultats sont cohérents à 2 ans avec ceux présentés à 1 an dans l'étude d'Arnold *et al.* (2016), avec une absence de différence statistiquement significative entre les bras de traitement, sauf pour le score de succès global :

Critère de jugement	I-FACTOR	Autogreffe	p-value
Fusion (% de succès)	144/148 (97,30 %)	136/144 (94,44 %)	NS
Amélioration du score NDI > 15	89/116 (76,72 %)	87/126 (69,05 %)	NS
Succès neurologique (% d'amélioration)	111/117 (94,87 %)	119/127 (93,70 %)	NS
Patients avec évènement indésirable, de tout type	153/161 (95,03 %)	137/151 (90,73 %)	NS
Succès global	81/116 (69,83 %)	71/126 (56,35 %)	0,0302

Par ailleurs, concernant l'évolution du score NDI, de la douleur au bras, à l'épaule et au cou, et des scores composites physique et mental du SF-36v2, les données rapportent une absence de différence entre les bras de traitement et une évolution significativement favorable dans le temps pour les 2 bras de traitement.

D'un point de vue méthodologique, outre les critiques communes à celle de l'étude de Arnold *et al.* (2016), il s'agit d'analyses *post hoc* donc renseignées à titre exploratoire.

Étude Lauweryns *et al.* (2015)⁷

Il s'agit d'une étude comparative monocentrique (Belgique) avec recueil prospectif des données où le patient est son propre témoin. L'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité de I-FACTOR PUTTY (ABM/P-15) à l'autogreffe dans le cadre de l'arthrodèse intersomatique par voie postérieure lombaire pour des indications variées, après échec d'un premier traitement conservateur.

Pour chaque niveau traité, le patient a reçu de l'autogreffe et du substitut osseux ABM/P-15 dans deux cages d'arthrodèse dont la position respective (droite ou gauche) a été randomisée selon la date de naissance du patient. Les inclusions ont eu lieu entre juin 2009 et février 2010.

Deux co-critères de jugement principaux ont été définis :

- critère d'efficacité : fusion¹⁸ évaluée à 6, 12 et 24 mois à l'intérieur des cages ;
- critère de sécurité : proportion de patients à 6, 12 et 24 mois sans évènement indésirable lié à l'autogreffe ou l'implant d'ABM/P-15.

¹⁸ Critère évalué par 2 radiologues indépendants sur la base de preuve par radiographie et tomographie d'un pont d'os spongieux entre les cages et absence de lignes radiotransparentes adjacentes à l'implant intersomatique.

Plusieurs critères de jugement secondaires ont également été définis :

- douleur au dos et aux jambes : amélioration définie comme une diminution d'au moins 20 points sur échelle visuelle analogique ;
- incapacité fonctionnelle : amélioration d'au moins 10 points sur le score ODI (Oswestry Disability Index¹²).

Les principales données rapportent que 40 patients, âgés en moyenne de 52 ans [28-69] ont eu un suivi à 24 mois.

Les résultats relatifs au critère de fusion, évalués à 6, 12 et 24 mois sur 45 niveaux traités (n = 40 patients) rapportent un taux de fusion avec I-FACTOR significativement plus important qu'avec l'autogreffe à 6 et 12 mois, puis une absence de différence statistique à 24 mois (tableau suivant, valeurs absolues non renseignées) :

Taux de fusion	Autogreffe	ABM/P-15	p-value
À 6 mois*	59,09 %	97,73 %	< 0,01
À 12 mois	82,22 %	97,78 %	< 0,01
À 24 mois	93,33 %	95,56 %	NS

* évaluation sur 44 niveaux, 1 valeur manquante

Concernant le critère de jugement principal de sécurité, la construction de l'étude ne permet pas de comparer les résultats selon le type de greffe reçue. Une révision pour pseudarthrose a été effectuée à 24 mois. Aucun de problème de plaie, d'infection, d'hématome ou de douleur radiculaire significative n'a été rapportée.

À noter, à 24 mois, 4 % des greffes avec ABM/P-15 ont montré une migration des greffons en dehors de la cage. Cependant, aucune de ces migrations n'est associée à des conséquences cliniques.

D'un point de vue méthodologique, cette étude présente plusieurs limites :

- Elle est monocentrique et repose sur la pratique d'un seul chirurgien, ce qui pose la question de la représentativité de la population étudiée ;
- Chaque patient étant son propre témoin avec greffes bilatérales (I-FACTOR et autogreffe), l'étude ne permet pas d'évaluer l'intérêt propre d'I-FACTOR sur les critères autres que la fusion, tels que la douleur, les événements indésirables et l'évaluation fonctionnelle ;
- La méthode de randomisation, fondée sur la date de naissance du patient, peut entraîner un biais de sélection. De plus, elle est menée à l'échelle du patient alors que l'unité statistique dans l'analyse est le niveau intertransversal traité ;
- L'indication retenue pour cette étude est l'arthrodèse lombaire et n'inclut pas les arthrodèses cervicales ;
- Sur le plan statistique, les critères de jugement principaux sont multiples, ce qui laisse la possibilité de conclure à tort à un résultat statistiquement significatif ;
- Le nombre de patients est faible (n = 40) et le calcul du nombre de sujets nécessaire n'est pas renseigné. Il n'est pas précisé d'hypothèse *a priori* quant au taux de fusion attendu dans les 2 groupes.

En résumé, les caractéristiques des études spécifiques disponibles pour I-FACTOR PUTTY sont les suivantes :

Étude	Type d'étude	Indication	Compara- teur	Effectif, suivi	Co-critères de juge- ment principaux
Jacobsen, 2020	Randomisée, double aveugle, monocentrique	Arthrodèse pos- téro-latérale lom- baire	Allogreffe	49 avec I-FACTOR, 49 avec allogreffe, 12 à 24 mois	– Fusion – Douleur (EVA) – Capacité fonctionnelle (ODI) – Qualité de vie
Arnold, 2016 et 2018	Randomisée, simple aveugle, multicentrique	Arthrodèse cervi- cale antérieure intersomatique après discectomie à un seul niveau	Autogreffe	134 avec I-FACTOR, 139 avec autogreffe à 12 mois 117 avec I-FACTOR, 127 avec autogreffe à 24 mois	– Fusion – Incapacité cervicale (NDI) – Succès neurologique – Événements indésirables – Succès global
Lauweryns, 2015	Comparative, monocentrique, recueil prospectif	Arthrodèse intersomatique par voie postérieure lom- baire	Autogreffe	40 patients avec I-FACTOR et autogreffe à 24 mois	– Fusion – Événements indésirables

4.1.1.3 Données spécifiques

Aucune étude spécifique à I-FACTOR FLEX FR n'est fournie.

La demande repose sur un argumentaire de démonstration d'équivalence entre I-FACTOR FLEX FR et I-FACTOR PUTTY.

Argumentaire de démonstration d'équivalence

Les caractéristiques techniques, biologiques et cliniques des deux substituts osseux sont détaillées dans le tableau suivant, **transmis par le demandeur** :

	I-FACTOR PUTTY	I-FACTOR FLEX FR
CARACTÉRISTIQUES TECHNIQUES		
Conception	Forme pure et naturelle d'hydroxyapatite (minérale osseuse inorganique ou ABM), contenant un peptide synthétique, le P-15. Il est fourni sous forme de mastic, composé de particules ABM/P-15 suspendues dans un hydrogel biocompatible inerte. L'hydroxyapatite est le principal composant minéral de l'os. Le P-15 est un polypeptide formé d'une séquence de quinze acides aminés, une fraction de collagène de type-I qui sert de site de fixation biomimétique aux cellules osseuses. Le support hydrogel (glycérine et carboxyméthylcellulose ou CMC) constitue la matrice qui améliore l'ensemble des caractéristiques de manipulation et aide à maintenir I-FACTOR au niveau du site de l'intervention. Les particules ABM d'origine bovine au sein de la matrice sont radio-opaques et mesurent entre 250 et 425 microns. I-FACTOR est un substitut osseux, remodelé en os nouveau durant le processus de cicatrisation naturel.	
Conditions d'utilisation	I-FACTOR est un substitut osseux à utiliser pour la réparation de lacunes osseuses ou de défauts osseux dans les applications orthopédiques de tout le système squelettique (c'est-à-dire la colonne vertébrale et les membres). Les lacunes osseuses peuvent être dues à un traumatisme au niveau de l'os ou à des défauts osseux consécutifs à une intervention chirurgicale.	
Spécifications/propriétés	Origine, transformation et propriétés identiques de l'ABM. P-15 identique	

	I-FACTOR PUTTY	I-FACTOR FLEX FR
		Même produit jusqu'à un point du processus où la soie est ajoutée puis lyophilisée. Cette petite quantité de segments de fibres de fibroïne de soie purifiée améliore la cohésion et les caractéristiques de manipulation de la bande lyophilisée.
Méthode de déploiement	Afin de pouvoir l'utiliser, il suffit de retirer le capuchon de la seringue et insérer I-FACTOR PUTTY en appuyant sur le piston de la seringue. Il peut être délivré directement au niveau du site d'intervention ou dans un réceptacle stérile séparé d'où il pourra ensuite être transféré manuellement ou en utilisant l'instrumentation chirurgicale habituelle.	Afin de pouvoir l'utiliser, il suffit de retirer I-FACTOR FLEX FR de la pochette en aluminium et du plateau. Il peut être placé directement sur le site d'intervention ou il peut être façonné ou moulé selon une configuration souhaitée avant d'être placé.
	I-FACTOR ne doit être placé que dans les vides où il peut être contenu de manière adéquate.	
Principes de fonctionnement et exigences de performance critiques	Le dispositif reste implanté. Après l'implantation, l'hydrogel est résorbé, et les particules ABM/P-15 sont simultanément enveloppées et stabilisées par de nouveaux tissus et finalement remodelées en os natif	
CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES		
Matériaux ou substances en contact avec les tissus ou fluides corporels humains	Particules ABM Particules P-15 Sodium Carboxyméthylcellulose Glycérine Eau stérile	Particules ABM Particules P-15 Sodium Carboxyméthylcellulose Glycérine Eau stérile Fibres de soie purifiées L'ajout de fibres de soie sert uniquement à améliorer la cohésion et les caractéristiques de manipulation du matériau de greffe osseuse.
Type et durée de contact avec les tissus ou fluides corporels humains	Dispositif implantable en contact permanent avec les tissus ou les os	
Caractéristiques de libération des substances, y compris des produits de dégradation et des substances relargables	Après l'implantation, l'hydrogel est résorbé, et les particules ABM/P-15 sont simultanément enveloppées et stabilisées par de nouveaux tissus et finalement remodelées en os natif	À l'exception de la fibre de soie, les caractéristiques de libération sont similaires. La fibre de soie est décomposée en acides aminés (glycine, alanine, sérine, tyrosine). Ceux-ci sont utilisés ou excrétés de la même manière que tout autre acide aminé dérivé d'une protéine que l'on trouve dans le corps humain.
CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES		
État, objectif clinique et sévérité	Patients nécessitant une fusion osseuse pour des défauts dans tout le système squelettique.	
Site d'utilisation	Défauts dans des applications orthopédiques dans tout le système squelettique (c'est-à-dire la colonne vertébrale et les membres).	
Population (y compris âge, anatomie et physiologie)	Il faut faire preuve de prudence dans le traitement des personnes présentant des affections préexistantes susceptibles d'affecter le succès de l'intervention chirurgicale. Cela inclut, sans s'y limiter, les personnes souffrant de troubles de la coagulation, quelle qu'en soit l'étiologie, la thérapie stéroïdienne à long terme, la thérapie immunosuppressive ou la radiothérapie à forte dose.	

	I-FACTOR PUTTY	I-FACTOR FLEX FR
Type d'utilisateur	Matériau de substitution de greffe osseuse destiné à être utilisé uniquement par un chirurgien orthopédique, un neurochirurgien ou un chirurgien du rachis qualifié.	
Performances critiques au regard de l'effet clinique attendu pour une finalité spécifique	Le dispositif reste implanté. Après l'implantation, l'hydrogel est résorbé, et les particules ABM/P-15 sont simultanément enveloppées et stabilisées par de nouveaux tissus et finalement remodelées en os natif.	

Le demandeur souligne que :

- Les deux produits sont constitués exactement des mêmes composants fonctionnels (ABM/P-15) ;
- Il n'y a pas de différence entre les spécifications ou les procédés de fabrication : le même lot d'ABM/P-15 est souvent utilisé pour fabriquer à la fois I-FACTOR PUTTY et I-FACTOR FLEX FR ;
- I-FACTOR FLEX FR a été testé biocompatible selon la norme ISO 10993-1, relative à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux.

Par rapport à I-FACTOR PUTTY, I-FACTOR FLEX FR contient en plus des fibres de soie. Compte tenu de cet ajout, la Commission considère que I-FACTOR FLEX FR ne répond pas aux critères d'équivalence, notamment biologique, comme ils peuvent être définis dans le règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux¹⁹.

Par ailleurs, l'industriel souligne que 8 études cliniques spécifiques d'I-FACTOR FLEX FR sont en cours à travers le monde, dont 3 avec recueil rétrospectif des données, qui devraient inclure plus de 1 000 patients suivis 1 à 2 ans.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude Jacobsen et al. (2020)³

La publication précise qu'aucune complication postopératoire, telle que la radiculopathie ou la formation excessive de sérome n'est directement attribuable à l'ABM/P-15, sans faire état du nombre et de la nature des éventuels événements indésirables survenus au cours de l'étude.

Étude Arnold et al. (2016)⁴

Les événements indésirables rapportés à 12 mois sont les suivants :

	I-FACTOR (n = 161)	Autogreffe (n = 152)
Douleur axiale	63	56
Dysphagie	31	30
Radiculopathie postopératoire / radiculite	31	28
Nouvelle radiculopathie	17	28

¹⁹ Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n°178/2002 et le règlement (CE) n°1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>

	I-FACTOR (n = 161)	Autogreffe (n = 152)
Pseudoarthrose et absence de fusion	14	15
Dégénération du segment adjacent	9	13
Nouvelles douleurs cervicales réfractaires	7	16
Paralysie partielle ou totale des cordes vocales (enrouement)	4	1
Infection superficielle	4	0
Tassement du greffon	2	0
Dysphonie	1	2
Déchirure durale	1	0
Événement cardiopulmonaire	1	0
Dégradation du statut neurologique	0	2
Hématome rétropharyngé / obstruction des voies ariennes supérieures	0	1
Syndrome de Horner	0	1

Aucune réaction allergique associée à I-FACTOR n'est rapportée.

D'autres événements indésirables ont été rapportés :

- Cancers : 2 leucémies lymphoïde chronique (groupe autogreffe), 1 hémangiome (groupe I-FACTOR) et 1 cancer du rein (groupe I-FACTOR).
- Chirurgie complémentaire :
 - Groupe I-FACTOR (n = 3) : 1 ré-opération pour fixation complémentaire, 1 chirurgie du niveau adjacent, 1 chirurgie du niveau index et du niveau adjacent ;
 - Groupe autogreffe (n = 6) : 4 ré-opérations, 1 chirurgie du niveau adjacent, 1 chirurgie du niveau index et du niveau adjacent.

Étude Arnold *et al.* (2018)⁵

Les événements indésirables rapportés à 24 mois sont les suivants :

	I-FACTOR (n = 165)	Autogreffe (n = 154)
Douleur axiale	72	64
Radiculopathie postopératoire / radiculite	34	31
Dysphagie	31	30
Nouvelle radiculopathie	22	38
Dégénération du segment adjacent	21	25
Pseudoarthrose et absence de fusion	21	25
Nouvelles douleurs cervicales réfractaires	14	22
Infection superficielle	6	0
Paralysie partielle ou totale des cordes vocales (enrouement)	4	1
Dégradation du statut neurologique	1	3
Dysphonie	1	2
Déchirure durale	1	0

	I-FACTOR (n = 165)	Autogreffe (n = 154)
Progression de la myélopathie	1	0
Évènement cardiopulmonaire	1	0
Mauvaise position de la vis	0	1
Hématome rétropharyngé / obstruction des voies ariennes supérieures	0	1
Syndrome de Horner	0	1

Aucune allergie à I-FACTOR n'est rapportée

D'autres évènements indésirables ont été rapportés :

- Cancers : 2 leucémies lymphoïde chronique (groupe autogreffe), 1 hémangiome (groupe I-FACTOR) et 1 cancer du rein (groupe I-FACTOR).
- Chirurgie cervicale complémentaire :
 - Groupe I-FACTOR (n = 12) : 6 chirurgies d'un niveau différent du niveau index, 3 chirurgies du niveau index seulement, 3 chirurgies du niveau index et d'un niveau différent ;
 - Groupe autogreffe (n = 16) : 3 chirurgies d'un niveau différent du niveau index, 6 chirurgies du niveau index seulement, 7 chirurgies du niveau index et d'un niveau différent.

Étude Lauweryns *et al.* (2015)⁷

Les événements indésirables survenus dans l'étude Lauweryns *et al.*, relevant du critère de jugement principal, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matériorigilance

Les données de matériovigilance transmises par le demandeur concernent la période 2019-2020 pour la France et la période 2016-2020 au niveau européen et mondial :

- **France** : aucun évènement rapporté.
- **Europe** (incluant la France) : taux d'incidence de 0,032 % dont la principale cause est une révision pour cause de gonflement/œdème (n = 2).
- **Monde** (incluant l'Europe) : taux d'incidence de 0,035 % dont les principales causes sont une révision pour cause de gonflement/œdème (n = 2) et une révision due à une migration, drainage de plaie (n = 2).

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, aucune donnée spécifique à I-FACTOR FLEX FR n'est fournie. Un argumentaire de démonstration d'équivalence clinique, biologique et technique avec I-FACTOR PUTTY est transmis. Cependant, par rapport à I-FACTOR PUTTY, I-FACTOR FLEX FR contient en plus des fibres de soie. Il ne répond donc pas aux critères d'équivalence, notamment biologique, comme ils peuvent être définis dans le règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux.

Au vu des données fournies, la Commission considère que les données relatives à I-FACTOR PUTTY ne sont pas transposables à I-FACTOR FLEX FR.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'autogreffe est le matériau de comblement osseux de référence. 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. 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'absence de données cliniques spécifiques de I-FACTOR FLEX FR ne permet pas d'établir sa place dans les stratégies thérapeutiques relevant de l'utilisation des substituts osseux.

Conclusion sur l'intérêt du produit

En l'absence de données cliniques spécifiques, l'intérêt de I-FACTOR FLEX FR ne peut être déterminé dans le comblement de perte de substance osseuse.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les substituts osseux, dont I-FACTOR FLEX FR, sont utilisés dans les cas où un apport osseux de substitution est nécessaire, et ce dans des pathologies variées entraînant une atteinte importante de la qualité de vie des patients par l'instabilité ou la fragilisation squelettique.

Parmi les pathologies éligibles à cette intervention, il peut être notamment cité les radiculopathies cervicales, le spondylolisthésis (glissement entre deux vertèbres), les sténoses rachidiennes canalaires ou foraminales, qui sont associées aux discopathies dégénératives ou encore les fractures vertébrales.

Ces affections sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation importante de la qualité de vie avec la présence de lombalgie, de cervicalgie, de radiculalgie, de pertes de sensibilités ou encore de troubles urinaires.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La Commission ne dispose pas de données épidémiologiques propres aux substituts osseux. Les indications des substituts osseux sont multiples et la réalisation de ces greffes ne constitue pas l'objet principal des interventions au cours desquelles ils sont utilisés.

4.2.3 Impact

I-FACTOR FLEX FR répond à un besoin déjà couvert par l'autogreffe, ainsi que les allogreffes osseuses et les autres substituts osseux (d'origine synthétique ou animale) inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'apport osseux de substitution a un intérêt de santé publique compte tenu de la gravité des situations cliniques concernées et de l'alternative à l'autogreffe osseuse qu'il représente. Toutefois,

l'intérêt thérapeutique propre au substitut osseux I-FACTOR FLEX FR ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est insuffisant pour l'inscription de I-FACTOR FLEX FR sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Jacobsen MK, Andresen AK, Jespersen AB, Støttrup C, Carreon LY, Overgaard S <i>et al.</i> Randomized double blind clinical trial of ABM/P-15 versus allograft in noninstrumented lumbar fusion surgery. Spine J. 2020;20(5):677-684.
Type de l'étude	Étude prospective randomisée monocentrique en double aveugle
Date et durée de l'étude	Inclusions entre mars 2012 et avril 2013
Objectif de l'étude	Comparer le taux de fusion intertransversale et l'expérience patient (PROs) à 12 et 24 mois après arthrodèse vertébrale postérolatérale lombaire non instrumentée avec utilisation de I-FACTOR PUTTY mélangé à des autogreffes prélevées localement par rapport à l'allogreffe mélangée à des autogreffes prélevées localement
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Âge ≥ 60 ans ; – Sténose vertébrale lombaire avec listhésis dégénérative concomitante ; – Réduction sévère de la capacité de marche en raison de la sténose vertébrale ; – Score minimum de 7 sur l'« History of Examination Characteristic » de Konno ; – Sténose vertébrale centrale sur 1 à 2 niveaux avec spondylolisthésis vérifié par IRM et radiographies latérales en position debout ; – Peu ou pas d'effet d'un traitement non chirurgical pendant au minimum 3 mois ; – Pas de signe de démence d'après le Mini Mental State Examination (MMSE). Critères d'exclusion : – Antécédents de chirurgie de fusion vertébrale ou de fracture dans l'année précédente ; – Comorbidités limitant la capacité de marche, telles qu'une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire avec un score ASA de 3 ou plus, déterminé par un anesthésiste ; – Cancer, maladies orthopédiques ou rhumatologiques des membres inférieurs.
Cadre et lieu de l'étude	Un seul centre au Danemark, 9 chirurgiens
Produits étudiés	ABM/P-15 <i>versus</i> allogreffe (têtes fémorales fraîchement congelées et morcelées) Dans chaque groupe, de l'autogreffe locale prélevée sur la zone de chirurgie est mélangée avec le produit étudié (ABM/P15 ou allogreffe provenant de têtes fémorales).
Critère de jugement principal	Critères non hiérarchisés
Critères de jugement secondaires	Critère radiologique, mesuré à 1 an : – Taux de fusion évalué par tomodensitométrie et de manière indépendante par 3 examinateurs ne sachant pas dans quel bras le sujet était randomisé. Le niveau de dé-compression était considéré comme fusionné si au moins un des espaces intertransversaux était fusionné. La fusion était définie comme un pont osseux continu s'étendant sur l'espace intertransversal. Critères évalués par le patient (PROs), mesurés à l'inclusion, et à 3, 12 et 24 mois après chirurgie : – Échelles visuelles analogiques pour la douleur du dos et des jambes (0-100) – Évaluation de la capacité fonctionnelle par l'Oswestry Disability Index (ODI) (0-100) – Qualité de vie (EQ-5D-3L)
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été déterminée en utilisant une amélioration attendue de 10 points pour l'ODI dans le groupe ABM/P-15 par rapport au groupe allogreffe, avec un écart-type de 17, un α de 0,05 et un β de 0,80. 101 patients inclus
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 par blocs de 20 patients, 10 alloués à chaque groupe (ABM/P-15 et allogreffe). Randomisation par enveloppes scellées. L'assignation au bras de traitement a eu lieu après l'anesthésie mais avant la chirurgie, le patient et l'investigateur étaient donc aveugles du bras de traitement. Seul le chirurgien connaissait le bras du patient.

Méthode d'analyse des résultats	Analyse en per protocole Variables continues : – Variables avec distribution normale : tests t non appariés ; – Variables avec distribution non normale : test de Wilcoxon-Mann-Whitney et Kruskal Wallis. Données longitudinales (PROs) : ANOVA à mesures répétées sur les scores à l'inclusion Différences de proportions : test de Fisher À noter, il n'y a pas eu d'imputation réalisée pour les données manquantes			
Résultats				
Nombre de sujets analysés	98 patients analysés (49 dans chaque groupe) 3 patients non analysés car nécessité de chirurgie de révision (récidive de sténose, sténose à un niveau adjacent, hernie discale au même niveau et kyste). Le bras des patients non analysés n'est pas précisé.			
Durée du suivi	12 mois pour le critère radiologique, 24 mois pour les PROs Perdus de vue à 24 mois : n = 3 dans le groupe ABM/P-15 et n = 4 dans le groupe allogreffe, raisons non précisées.			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Données à l'inclusion			
	Caractéristiques	ABM/P-15 (n = 49)	Allogreffe (n = 49)	p-value
	Âge (ans), moy	71,35 ± 6,33	70,12 ± 6,76	NS
	IMC (kg/m²), moy	27,42 ± 4,03	26,85 ± 3,86	NS
	Femmes, n	35 (71 %)	39 (80 %)	NS
	Diabète, n	7 (14 %)	6 (12 %)	NS
	Hypertension, n	31 (63 %)	22 (45 %)	NS
	Score MMSE, moy	28,59 ± 1.38	29,16 ± 1,06	0,024
	PROs, moy			
	Échelle visuelle analogique douleur au dos	5,87 ± 2,42	5,47 ± 2,60	NS
	Échelle visuelle analogique douleur aux jambes	6,75 ± 1,71	6,67 ± 2,06	NS
	Oswestry Disability Index	36,73 ± 14,56	41,59 ± 13,70	NS
	EQ-5D-3L	0,55 ± 0,21	0,54 ± 0,21	NS
	Grade de spondylolisthésis, n			NS
	Grade 1	46 (94 %)	45 (91 %)	
	Grade 2	3 (6 %)	4 (9 %)	
	Niveaux de listhésis, n			NS
	1 niveau	35 (71 %)	41 (82 %)	
	2 niveaux	14 (28 %)	8 (18 %)	
	Données péri-opératoires			
		ABM/P-15 (n = 49)	Allogreffe (n = 49)	p-value
	Temps de séjour (jours), moy	4,63 ± 2,14	5,37 ± 2,51	NS
	Temps opératoire (min), moy	114,92 ± 28,65	106,15 ± 27,99	NS
	Perte de sang estimée (mL), moy	289.06 ± 281.60	253.33 ± 187.76	NS

	<table><tr><td>Poids d'os prélevé (g), moy</td><td>6,33 ± 3,56</td><td>5,92 ± 5,20</td><td>NS</td></tr><tr><td>Poids d'allogreffe (g), moy</td><td>-</td><td>34,38 ± 10,70</td><td></td></tr><tr><td>Volume d'ABM/P-15 (cc), moy</td><td>7,81 ± 3,08</td><td>-</td><td></td></tr><tr><td>Niveaux de fusion</td><td></td><td></td><td>NS</td></tr><tr><td>1 niveau</td><td>35 (71 %)</td><td>41 (82 %)</td><td></td></tr><tr><td>2 niveaux</td><td>14 (28 %)</td><td>8 (18 %)</td><td></td></tr></table>	Poids d'os prélevé (g), moy	6,33 ± 3,56	5,92 ± 5,20	NS	Poids d'allogreffe (g), moy	-	34,38 ± 10,70		Volume d'ABM/P-15 (cc), moy	7,81 ± 3,08	-		Niveaux de fusion			NS	1 niveau	35 (71 %)	41 (82 %)		2 niveaux	14 (28 %)	8 (18 %)																																																																				
Poids d'os prélevé (g), moy	6,33 ± 3,56	5,92 ± 5,20	NS																																																																																									
Poids d'allogreffe (g), moy	-	34,38 ± 10,70																																																																																										
Volume d'ABM/P-15 (cc), moy	7,81 ± 3,08	-																																																																																										
Niveaux de fusion			NS																																																																																									
1 niveau	35 (71 %)	41 (82 %)																																																																																										
2 niveaux	14 (28 %)	8 (18 %)																																																																																										
Résultats inhérents au critère de jugement principal	-																																																																																											
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Critère radiologique, taux de fusion 240 espaces intertransversaux évalués (n = 126 dans le groupe ABM/P-15 et n = 114 dans le groupe allogreffe) <table><tr><td></td><td>ABM/P-15 (n = 49)</td><td>Allogreffe (n = 49)</td><td>p-value</td></tr><tr><td>Fusion sur 1 niveau</td><td>29/70 (41 %)</td><td>17/82 (21 %)</td><td>0,007</td></tr><tr><td>Fusion sur 2 niveaux</td><td>34/56 (61 %)</td><td>6/32 (32 %)</td><td>0,001</td></tr><tr><td>Total</td><td>63/126 (50 %)</td><td>23/114 (20 %)</td><td><0,001</td></tr></table> PROs Amélioration significative de tous les critères à 3, 12 et 24 mois après chirurgie par rapport à avant chirurgie, mais pas de différence entre les groupes <table><tr><td></td><td>ABM/P-15 (n = 49)</td><td>Allogreffe (n = 49)</td><td>p-value</td></tr><tr><td colspan="4">Échelle visuelle analogique douleur au dos, moy</td></tr><tr><td>Inclusion</td><td>5,87 ± 2,42</td><td>5,47 ± 2,60</td><td rowspan="4">NS</td></tr><tr><td>À 3 mois</td><td>2,13 ±1,94</td><td>1,93 ± 1,79</td></tr><tr><td>À 12 mois</td><td>2,31 ± 2,81</td><td>2,61 ± 2,81</td></tr><tr><td>À 24 mois</td><td>1,68 ± 2,47</td><td>1,99 ± 2,27</td></tr><tr><td colspan="4">Échelle visuelle analogique douleur aux jambes, moy</td></tr><tr><td>Inclusion</td><td>6,75 ± 1,71</td><td>6,67 ± 2,06</td><td rowspan="4">NS</td></tr><tr><td>À 3 mois</td><td>2,09 ± 2,36</td><td>1,95 ± 2,33</td></tr><tr><td>À 12 mois</td><td>2,39 ± 3,03</td><td>2,62 ± 2,96</td></tr><tr><td>À 24 mois</td><td>2,15 ± 2,71</td><td>2,10 ± 2,68</td></tr><tr><td colspan="4">Oswestry Disability Index (capacité fonctionnelle), moy</td></tr><tr><td>Inclusion</td><td>36,73 ± 14,56</td><td>41,59 ± 13,70</td><td rowspan="4">NS</td></tr><tr><td>À 3 mois</td><td>21,10 ± 18,68</td><td>19,80 ± 15,28</td></tr><tr><td>À 12 mois</td><td>16,91 ± 14,86</td><td>21,85 ± 21,44</td></tr><tr><td>À 24 mois</td><td>15,45 ± 16,39</td><td>7,65 ± 16,82</td></tr><tr><td colspan="4">Qualité de vie (EQ-5D-3L), moy</td></tr><tr><td>Inclusion</td><td>0,55 ± 0,21</td><td>0,54 ± 0,21</td><td rowspan="4">NS</td></tr><tr><td>À 3 mois</td><td>0,78 ± 0,13</td><td>0,77 ± 0,16</td></tr><tr><td>À 12 mois</td><td>0,81 ± 0,18</td><td>0,81 ± 0,19</td></tr><tr><td>À 24 mois</td><td>0,85 ± 0,19</td><td>0,83 ± 0,16</td></tr></table>					ABM/P-15 (n = 49)	Allogreffe (n = 49)	p-value	Fusion sur 1 niveau	29/70 (41 %)	17/82 (21 %)	0,007	Fusion sur 2 niveaux	34/56 (61 %)	6/32 (32 %)	0,001	Total	63/126 (50 %)	23/114 (20 %)	<0,001		ABM/P-15 (n = 49)	Allogreffe (n = 49)	p-value	Échelle visuelle analogique douleur au dos, moy				Inclusion	5,87 ± 2,42	5,47 ± 2,60	NS	À 3 mois	2,13 ±1,94	1,93 ± 1,79	À 12 mois	2,31 ± 2,81	2,61 ± 2,81	À 24 mois	1,68 ± 2,47	1,99 ± 2,27	Échelle visuelle analogique douleur aux jambes, moy				Inclusion	6,75 ± 1,71	6,67 ± 2,06	NS	À 3 mois	2,09 ± 2,36	1,95 ± 2,33	À 12 mois	2,39 ± 3,03	2,62 ± 2,96	À 24 mois	2,15 ± 2,71	2,10 ± 2,68	Oswestry Disability Index (capacité fonctionnelle), moy				Inclusion	36,73 ± 14,56	41,59 ± 13,70	NS	À 3 mois	21,10 ± 18,68	19,80 ± 15,28	À 12 mois	16,91 ± 14,86	21,85 ± 21,44	À 24 mois	15,45 ± 16,39	7,65 ± 16,82	Qualité de vie (EQ-5D-3L), moy				Inclusion	0,55 ± 0,21	0,54 ± 0,21	NS	À 3 mois	0,78 ± 0,13	0,77 ± 0,16	À 12 mois	0,81 ± 0,18	0,81 ± 0,19	À 24 mois	0,85 ± 0,19	0,83 ± 0,16
	ABM/P-15 (n = 49)	Allogreffe (n = 49)	p-value																																																																																									
Fusion sur 1 niveau	29/70 (41 %)	17/82 (21 %)	0,007																																																																																									
Fusion sur 2 niveaux	34/56 (61 %)	6/32 (32 %)	0,001																																																																																									
Total	63/126 (50 %)	23/114 (20 %)	<0,001																																																																																									
	ABM/P-15 (n = 49)	Allogreffe (n = 49)	p-value																																																																																									
Échelle visuelle analogique douleur au dos, moy																																																																																												
Inclusion	5,87 ± 2,42	5,47 ± 2,60	NS																																																																																									
À 3 mois	2,13 ±1,94	1,93 ± 1,79																																																																																										
À 12 mois	2,31 ± 2,81	2,61 ± 2,81																																																																																										
À 24 mois	1,68 ± 2,47	1,99 ± 2,27																																																																																										
Échelle visuelle analogique douleur aux jambes, moy																																																																																												
Inclusion	6,75 ± 1,71	6,67 ± 2,06	NS																																																																																									
À 3 mois	2,09 ± 2,36	1,95 ± 2,33																																																																																										
À 12 mois	2,39 ± 3,03	2,62 ± 2,96																																																																																										
À 24 mois	2,15 ± 2,71	2,10 ± 2,68																																																																																										
Oswestry Disability Index (capacité fonctionnelle), moy																																																																																												
Inclusion	36,73 ± 14,56	41,59 ± 13,70	NS																																																																																									
À 3 mois	21,10 ± 18,68	19,80 ± 15,28																																																																																										
À 12 mois	16,91 ± 14,86	21,85 ± 21,44																																																																																										
À 24 mois	15,45 ± 16,39	7,65 ± 16,82																																																																																										
Qualité de vie (EQ-5D-3L), moy																																																																																												
Inclusion	0,55 ± 0,21	0,54 ± 0,21	NS																																																																																									
À 3 mois	0,78 ± 0,13	0,77 ± 0,16																																																																																										
À 12 mois	0,81 ± 0,18	0,81 ± 0,19																																																																																										
À 24 mois	0,85 ± 0,19	0,83 ± 0,16																																																																																										

	Données disponibles à 24 mois : n = 46 dans le groupe ABM/P-15 et n = 45 dans le groupe allogreffe
Effets indésirables	Non décrits, seule mention qu'aucune complication postopératoire, telle que la radiculopathie ou la formation excessive de sérome n'est directement attribuable à l'ABM/P-15.

Référence	Arnold PM, Sasso RC, Janssen ME, Fehlings MG, Smucker JD, Vaccaro AR et al. Efficacy of i-Factor Bone Graft versus Autograft in Anterior Cervical Discectomy and Fusion: Results of the Prospective, Randomized, Single-blinded Food and Drug Administration Investigational Device Exemption Study. <i>Spine</i> . 2016;41(13):1075-1083.
Type de l'étude	Étude prospective, randomisée, contrôlée de non-infériorité, multicentrique, parallèle et en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Inclusions entre juin 2006 et mai 2013
Objectif de l'étude	Étudier l'efficacité et la sécurité du substitut osseux I-FACTOR par rapport à l'autogreffe locale dans la réalisation d'arthrodèse cervicale instrumentée intersomatique par voie antérieure après discectomie à un seul niveau (ACDF) pour la radiculopathie cervicale
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Âge compris entre 18 et 70 ans ; – Radiculopathie cervicale entre C3 et C7 prouvée par radiographie ; – Douleur préopératoire du bras/épaule ou au cou > 4 sur une échelle visuelle analogique ; – Indice d'incapacité cervicale (NDI) préopératoire > 30. Critères d'exclusion : – Discopathie cervicales symptomatiques sur plusieurs niveaux ; – Antécédent de fusion et/ou décompression antérieure au même niveau ; – Antécédent de blessure cervicale aigüe ou instabilité due à un traumatisme.
Cadre et lieu de l'étude	22 centres en Amérique du Nord (19 aux États-Unis et 3 au Canada)
Produits étudiés	I-FACTOR PUTTY <i>versus</i> autogreffe locale, tous deux insérés dans un anneau d'allogreffe corticale implanté dans l'espace intervertébral
Co-critères de jugement principaux	Quatre critères non hiérarchisés, évalués 12 mois après l'intervention : – 3 critères d'efficacité (non-infériorité) : • Fusion évaluée à l'aveugle par 2 radiologues, marge de non-infériorité : - 10 % ; • Changement dans l'indice d'incapacité cervicale (NDI) entre l'inclusion et l'évaluation à 12 mois, marge de non-infériorité : - 11 % ; • Succès neurologique évalué à l'aveugle par un investigateur indépendant dans les domaines moteurs, sensoriels et de réflexes, marge de non-infériorité : - 15 %. – 1 critère de sécurité (supériorité) : Tout type d'évènement indésirable – Ces 4 critères ont été réunis en un critère composite de succès global, défini par un succès sur tous les co-critères décrits ci-dessus : preuve radiologique de la fusion, amélioration du score NDI > 15, succès neurologique et absence d'intervention chirurgicale secondaire, explantation ou évènement indésirable grave lié au dispositif
Critères de jugement secondaires	– Scores de douleur au cou et au bras/épaule évalués par des échelles visuelles analogiques (0-10) ; – Scores liés à la santé physique et à la santé mentale du SF-36v2 ; – Auto-évaluation clinique fonctionnelle des pathologies discales cervicales selon le critère d'Odom.
Taille de l'échantillon	Taille de l'échantillon : effectif maximal parmi les estimations pour les 3 critères principaux d'efficacité → 164 patients (82 dans chaque bras) pour un taux de fusion estimé de 95 % et une puissance de 85 % Après 12 mois de suivi chez 114 patients : réévaluation à l'aveugle de la taille de l'échantillon (prévue dans le plan d'analyse statistique) : augmentation de la taille de l'échantillon à 250 sujets pour maintenir une puissance minimale pré-calculée de 80 %. Taille de l'échantillon final : 313 patients pour tenir compte de 20 % de perdus de vue. Inclusion de 319 patients : 165 ont été affectés au bras I-FACTOR, 154 au bras autogreffe.
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 à l'aide d'enveloppes opaques séquencées. Les séquences ont été générées de manière centralisée en utilisant la permutation aléatoire de blocs de 2 ou 4 et en stratifiant sur le centre. Seuls les patients sont aveugles du bras de traitement

Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement principaux d'efficacité en non-infériorité : – Fusion et succès neurologique : test de Wald asymptotique – Changement de l'indice NDI : analyse de covariance (ANCOVA) avec ajustement sur le score NDI à l'inclusion Analyse du critère de jugement principal de sécurité en supériorité Succès global : rejet de l'hypothèse nulle des 3 tests de non-infériorité (critères d'efficacité) et test favorable pour l'hypothèse de supériorité du critère de sécurité Valeur alpha des tests en unilatéral (non-infériorité) : 0,025 ; en bilatéral (supériorité) : 0,05 Analyse des critères de jugement secondaires en supériorité : – Variables continues : ANCOVA – Variables catégorielles : test exact de Fisher Analyses en intention de traiter pour le critère de sécurité et en per protocole pour les critères d'efficacité, avec imputation des données manquantes (sauf pour le succès neurologique et critère d'Odom)
--	---

Résultats																																																																
Nombre de sujets analysés	319 patients randomisés : 165 dans le bras I-FACTOR et 154 dans le bras autogreffe Exclusion de 4 patients du bras I-FACTOR et de 2 patients du bras allogreffe en raison de déviations du protocole (2 traitements reçus, ou critères d'inclusion/exclusion non satisfaits)																																																															
Durée du suivi	12 mois (évaluation à 6 semaines et à 3, 6, 9, 12 mois, puis prévue à 18 et 24 mois) Perdus de vue à 12 mois : – Groupe I-FACTOR : n = 27 : 22 car visite de suivi non réalisée, 2 car arrêt de l'étude et 3 pour autre raison – Groupe autogreffe : n = 13 : 12 car visite de suivi non réalisée et 1 car arrêt de l'étude																																																															
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur les variables évaluées <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques</th><th>I-FACTOR (n = 161)</th><th>Autogreffe (n = 152)</th><th>p-value</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Âge (ans), moy</td><td>47,7 ± 9,8</td><td>45,7 ± 9,4</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>IMC, moy</td><td>28,6 ± 6,0</td><td>29,1 ± 5,7</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Durée des symptômes (mois), moy</td><td>18,5 ± 24,2</td><td>25,6 ± 35,7</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Hommes</td><td>42,24 %</td><td>37,50 %</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Tabagisme actuel</td><td>20,50 %</td><td>27,63 %</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Douleur au cou/épaule, moy</td><td>6,6 ± 2,4</td><td>6,7 ± 2,4</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Douleur au bras, moy</td><td>7,0 ± 2,0</td><td>6,9 ± 2,0</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Indice NDI, moy</td><td>50,6 ± 13,2</td><td>52,7 ± 14,4</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>SF36 (score composite physique), moy</td><td>35,2 ± 7,4</td><td>34,3 ± 7,0</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>SF36 (score composite mental), moy</td><td>40,6 ± 12,8</td><td>40,9 ± 13,1</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Niveau chirurgical</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>C3/C4</td><td>2,48 %</td><td>2,63 %</td><td rowspan="4">NS</td></tr> <tr> <td>C4/C5</td><td>11,18 %</td><td>7,24 %</td></tr> <tr> <td>C5/C6</td><td>43,48 %</td><td>50,00 %</td></tr> <tr> <td>C6/C7</td><td>42,86 %</td><td>40,13 %</td></tr> </tbody> </table>			Caractéristiques	I-FACTOR (n = 161)	Autogreffe (n = 152)	p-value	Âge (ans), moy	47,7 ± 9,8	45,7 ± 9,4	NS	IMC, moy	28,6 ± 6,0	29,1 ± 5,7	NS	Durée des symptômes (mois), moy	18,5 ± 24,2	25,6 ± 35,7	NS	Hommes	42,24 %	37,50 %	NS	Tabagisme actuel	20,50 %	27,63 %	NS	Douleur au cou/épaule, moy	6,6 ± 2,4	6,7 ± 2,4	NS	Douleur au bras, moy	7,0 ± 2,0	6,9 ± 2,0	NS	Indice NDI, moy	50,6 ± 13,2	52,7 ± 14,4	NS	SF36 (score composite physique), moy	35,2 ± 7,4	34,3 ± 7,0	NS	SF36 (score composite mental), moy	40,6 ± 12,8	40,9 ± 13,1	NS	Niveau chirurgical				C3/C4	2,48 %	2,63 %	NS	C4/C5	11,18 %	7,24 %	C5/C6	43,48 %	50,00 %	C6/C7	42,86 %	40,13 %
Caractéristiques	I-FACTOR (n = 161)	Autogreffe (n = 152)	p-value																																																													
Âge (ans), moy	47,7 ± 9,8	45,7 ± 9,4	NS																																																													
IMC, moy	28,6 ± 6,0	29,1 ± 5,7	NS																																																													
Durée des symptômes (mois), moy	18,5 ± 24,2	25,6 ± 35,7	NS																																																													
Hommes	42,24 %	37,50 %	NS																																																													
Tabagisme actuel	20,50 %	27,63 %	NS																																																													
Douleur au cou/épaule, moy	6,6 ± 2,4	6,7 ± 2,4	NS																																																													
Douleur au bras, moy	7,0 ± 2,0	6,9 ± 2,0	NS																																																													
Indice NDI, moy	50,6 ± 13,2	52,7 ± 14,4	NS																																																													
SF36 (score composite physique), moy	35,2 ± 7,4	34,3 ± 7,0	NS																																																													
SF36 (score composite mental), moy	40,6 ± 12,8	40,9 ± 13,1	NS																																																													
Niveau chirurgical																																																																
C3/C4	2,48 %	2,63 %	NS																																																													
C4/C5	11,18 %	7,24 %																																																														
C5/C6	43,48 %	50,00 %																																																														
C6/C7	42,86 %	40,13 %																																																														

Résultats inhérents aux critères de jugement principaux

Résultats à 12 mois

Co-critères de jugement principaux	I-FACTOR	Autogreffe	Différence (IC95%)	Marge de non infériorité	p-value
Fusion (% de succès)	129/145 (88,97 %)	121/141 (85,82 %)	3,15 % (-4,54-10,84)	- 10 %	0,0004
Amélioration du score NDI	28,75 (25,81-31,69)	27,40 (24,35-30,45)	1,35 (-2,81-5,51)	-11	<0,0001
Succès neurologique (% d'amélioration)	134/143 (93,71 %)	133/143 (93,01 %)	0,70 % (-5,07-6,47)	-15 %	<0,0001
Patients avec évènement indésirable, de tout type	138/165 (83,64 %)	127/154 (82,47 %)	1,17 % (-7,07-9,41)	Non applicable	NS
Succès global	99/143 (68,75 %)	82/144 (56,94 %)	11,81 % (0,72-22,80)	Non applicable	0,0382

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Aucune différence entre les deux groupes sur aucun critère à 12 mois

Critère de jugement	I-FACTOR (n = 161) moy (IC95%) ajustée	Autogreffe (n = 152) moy (IC95%) ajustée	p-value
Douleur au cou	4,45 (4,00-4,90)	4,39 (3,96-4,82)	NS
Douleur au bras	4,89 (4,44-5,34)	4,85 (4,40-5,30)	NS
SF-36v2			
Score composite physique	10,02 (8,39-11,66)	9,95 (8,25-11,65)	NS
Activité physique	9,22 (7,60-10,80)	9,58 (7,97-11,19)	NS
Limitations dues à l'état physique	13,52 (11,57-15,46)	13,56 (11,47-15,65)	NS
Douleurs physiques	14,67 (12,96-16,38)	13,90 (12,16-15,64)	NS
Santé générale perçue	1,10 (-0,49-2,70)	0,73 (-0,78-2,25)	NS
Score composite mental	8,33 (6,66-10,01)	8,21 (6,48-9,95)	NS
Santé psychique	7,93 (6,40-9,46)	7,80 (6,18-9,42)	NS
Limitations dues à l'état psychique	10,02 (7,88-12,16)	10,27 (8,27-12,27)	NS
Vie et relations avec les autres	12,12 (10,23-14,02)	11,69 (9,75-13,63)	NS
Vitalité	8,94 (7,32-10,55)	8,78 (7,04-10,52)	NS
Critère d'Odom			
Excellent	80 (62,0 %)	80 (62,0 %)	NS
Bon	25 (19,4 %)	25 (19,4 %)	
Juste	16 (12,4 %)	15 (11,6 %)	
Faible	8 (6,2 %)	9 (7,0 %)	

Effets indésirables

Effets indésirables à 12 mois

	I-FACTOR (n = 161)	Autogreffe (n = 152)
Douleur axiale	63	56

Dysphagie	31	30
Radiculopathie postopératoire / radiculite	31	28
Nouvelle radiculopathie	17	28
Pseudoarthrose et absence de fusion	14	15
Dégénération du segment adjacent	9	13
Nouvelles douleurs cervicales réfractaires	7	16
Paralysie partielle ou totale des cordes vocales (enrouement)	4	1
Infection superficielle	4	0
Tassement du greffon	2	0
Dysphonie	1	2
Déchirure durale	1	0
Événement cardiopulmonaire	1	0
Dégradation du statut neurologique	0	2
Hématome rétropharyngé / obstruction des voies ariennes supérieures	0	1
Syndrome de Horner	0	1

Aucune allergie à I-FACTOR rapportée

Autres événements indésirables :

- Cancers : 2 leucémies lymphoïde chronique (groupe autogreffe), hémangiome (groupe I-FACTOR) et 1 cancer du rein (groupe I-FACTOR) ;
- Chirurgie complémentaire
 - Groupe I-FACTOR (n = 3) : 1 ré-opération pour fixation complémentaire, 1 chirurgie du niveau adjacent, 1 chirurgie du niveau index et du niveau adjacent ;
 - Groupe autogreffe (n = 6) : 4 ré-opérations, 1 chirurgie du niveau adjacent, 1 chirurgie du niveau index et du niveau adjacent.

Référence	Arnold PM, Sasso RC, Janssen ME, Fehlings MG, Heary RF, Vaccaro AR et al. I-Factor Bone Graft vs Autograft in Anterior Cervical Discectomy and Fusion: 2-Year Follow-up of the Randomized Single-Blinded Food and Drug Administration Investigational Device Exemption Study. Neurosurgery. 2018;83(3):377-384.
Type de l'étude	Étude prospective, randomisée, contrôlée, multicentrique, parallèle et en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Inclusions entre juin 2006 et mai 2013
Objectif de l'étude	Étudier l'efficacité et la sécurité à 2 ans du substitut osseux I-FACTOR par rapport à l'autogreffe locale dans la réalisation d'arthrodèse cervicale instrumentée intersomatique par voie antérieure après discectomie à un seul niveau (ACDF) pour la radiculopathie cervicale
Méthode	
Critères de sélection	Cf. étude Arnold et al. (2016)
Cadre et lieu de l'étude	Cf. étude Arnold et al. (2016)
Produits étudiés	I-FACTOR PUTTY versus autogreffe locale, tous deux insérés dans un anneau d'allogreffe corticale implanté dans l'espace intervertébral
Critère de jugement principal	-
Critères de jugement secondaires	Critères non hiérarchisés : – Fusion évaluée à l'aveugle par 2 radiologues ; – Changement dans l'indice d'incapacité cervicale (NDI) entre l'inclusion et l'évaluation à 24 mois ; – Succès neurologique évalué à l'aveugle par un investigateur indépendant dans les domaines moteurs, sensoriels et de réflexes ; – Scores de douleur au cou et au bras/épaule évalués par des échelles visuelles analogiques (0-10) ; – Scores liés à la santé physique et à la santé mentale du SF-36v2 ; Critère composite de succès global : pour l'atteindre, un patient doit obtenir un succès sur la fusion, le succès neurologique, le score NDI (amélioration NDI > 15) et une absence de ré-opérations et/ou événements indésirables graves liés au dispositif.
Taille de l'échantillon	Cf. étude Arnold et al. (2016)
Méthode de randomisation	Cf. étude Arnold et al. (2016) pour le calcul initial Puissance effective pour les analyses présentées dans cet article de 99 % pour détecter un changement de 10 points sur le score NDI avec un écart-type de 20 et un test T pour échantillons indépendants.
Méthode d'analyse des résultats	– Fusion et succès neurologique : test exact de Fisher – Changement de l'indice NDI, échelles visuelles de douleur, SF-36v2 : analyse de covariance (ANCOVA) avec mesures répétées ; analyse avec 3 facteurs : bras (I-FACTOR versus autogreffe), temps (6, 9, 12, 18 et 24 mois) et interaction bras*temps pour évaluer les éventuelles différences d'évolutions au cours du temps entre les 2 bras – Taux de succès et du critère composite : test du Chi2 – Analyses post-hoc et ajustement par la méthode de Tukey pour les tests multiples Analyses en intention de traiter avec imputation des données manquantes (sauf pour le succès neurologique)
Résultats	
Nombre de sujets analysés	319 patients randomisés : 165 dans le bras I-FACTOR et 154 dans le bras autogreffe Exclusion de 4 patients du bras I-FACTOR et de 2 patients du bras allogreffe en raison de déviations du protocole (2 traitements reçus, ou critères d'inclusion/exclusion non satisfaits)
Durée du suivi	24 mois (évaluation à 6 semaines et à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois) Perdus de vue à 24 mois : – Groupe I-FACTOR : n = 44 : 33 car visite de suivi non réalisée et 11 car arrêt de l'étude ;

	– Groupe autogreffe : n = 25 : 22 car visite de suivi non réalisée et 3 car arrêt de l'étude.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Cf. étude Arnold <i>et al.</i> (2016)
Résultats inhérents au critère de jugement principal	-

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Résultats à 24 mois concernant le critère composite de succès global et ses composantes :

Critère de jugement	I-FACTOR	Autogreffe	p-value
Fusion (% de succès)	144/148 (97,30 %)	136/144 (94,44 %)	NS
Amélioration du score NDI > 15	89/116 (76,72 %)	87/126 (69,05 %)	NS
Succès neurologique (% d'amélioration)	111/117 (94,87 %)	119/127 (93,70 %)	NS
Patients avec évènement indésirable, de tout type	153/161 (95,03 %)	137/151 (90,73 %)	NS
Succès global	81/116 (69,83 %)	71/126 (56,35 %)	0,0302

Résultats à 24 mois concernant les autres critères :

Critère de jugement, Valeur (IC95%)	I-FACTOR (n = 161)		Autogreffe (n = 152)		Facteur Bras	Facteur Temps	Interaction BrasxTemps
	Préopératoire	À 24 mois	Préopératoire	À 24 mois			
Score NDI	50,63 (47,71-53,55)	22,33 (18,90-25,76)	52,61 (49,61-55,62)	25,66 (22,55-28,78)	NS	<0,0001	NS
Douleur au bras/épaule	6,99 (6,60-7,38)	1,56 (1,06-2,05)	6,93 (6,53-7,33)	1,95 (1,51-2,39)	NS	<0,0001	0,0306
Douleur au cou	6,57 (6,17-6,96)	1,79 (1,33-2,24)	6,66 (6,25-7,07)	2,25 (1,78-2,72)	NS	<0,0001	NS
SF-36v2 - Score composite physique	35,17 (33,56-36,78)	45,40 (43,60-47,21)	34,29 (32,63-35,95)	44,47 (42,70-46,24)	NS	<0,0001	NS
SF-36v2 - Score composite mental	40,56 (38,70-42,42)	48,43 (46,43-50,44)	40,88 (38,97-42,79)	48,41 (46,42-50,40)	NS	<0,0001	NS

Effets indésirables

Effets indésirables à 24 mois

	I-FACTOR (n = 165)	Autogreffe (n = 154)
Douleur axiale	72	64
Radiculopathie postopératoire / radiculite	34	31
Dysphagie	31	30
Nouvelle radiculopathie	22	38
Dégénération du segment adjacent	21	25
Pseudoarthrose et absence de fusion	21	25
Nouvelles douleurs cervicales réfractaires	14	22
Infection superficielle	6	0
Paralysie partielle ou totale des cordes vocales (enrouement)	4	1
Dégradation du statut neurologique	1	3
Dysphonie	1	2
Déchirure durale	1	0
Progression de la myélopathie	1	0
Évènement cardiopulmonaire	1	0
Mauvaise position de la vis	0	1
Hématome rétropharyngé / obstruction des voies ariennes supérieures	0	1
Syndrome de Horner	0	1

Aucune réaction allergique associée à I-FACTOR rapportée

Autres événements indésirables :

- Cancers : 2 leucémies lymphoïde chronique (groupe autogreffe), hémangiome (groupe I-FACTOR) et 1 cancer du rein (groupe I-FACTOR)
- Chirurgie cervicale complémentaire :
 - Groupe I-FACTOR (n = 12) : 6 chirurgies d'un niveau différent du niveau index, 3 chirurgies du niveau index seulement, 3 chirurgies du niveau index et d'un niveau différent ;
 - Groupe autogreffe (n = 16) : 3 chirurgies d'un niveau différent du niveau index, 6 chirurgies du niveau index seulement, 7 chirurgies du niveau index et d'un niveau différent.