AVIS

P-PHOENIX DBM

Allogreffe osseuse viro-inactivée déminéralisée

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 14 janvier 2025

Faisant suite à l'examen du 17 décembre 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 14 janvier 2025.

Demandeur / Fabricant : TBF (France)

Les modèles et références proposés par le demandeur sont indiqués dans le chapitre 1.2

L'essentiel

Indications retenues	– Comblement de cavités osseuses dans la chirurgie orthopédique ; – arthrodèses rachidiennes ; – comblement et augmentation de volume osseux dans la chirurgie maxillo-faciale ; – comblement kystique et alvéolaire avec mise en fonction différée des implants, augmentation maxillaire afin d'améliorer la stabilité des implants: sinus lift, élévation de crête. En association avec de l'allogreffe osseuse viro-inactivée minéralisée, en respectant le ratio de 70 % l'allogreffe osseuse viro-inactivée minéralisée et 30 % d'allogreffe osseuse viro-inactivée déminéralisée.
Service attendu (SA)	**Suffisant**
Comparateurs retenus	Les autres allogreffes osseuses viro-inactivées inscrites sur la LPPR.
Amélioration du Service attendu (ASA)	**ASA de niveau V**
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 27/04/2021, les données suivantes ont été analysées : **Données spécifiques :** – une étude observationnelle comparative monocentrique mono-opérateur dont l'objectif est de déterminer si l'ajout de fibres de matrice

	osseuse déminéralisée à une allogreffe osseuse minéralisée entraine une meilleure fusion que l'allogreffe osseuse minéralisée seule dans le cadre d'une arthrodèse lombaire sur plusieurs niveaux chez des patients présentant un risque accru de non-union chez 28 patients, suivis 16,4 mois en moyenne.
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – **Spécifications techniques** – **Modalités de prescription et d'utilisation**	Sans objet Utiliser le piston pour transvaser le NaCl avec l'allogreffe. Puis implanter, en respectant le ratio de 30 % d'allogreffe osseuse viro-inactivée déminéralisée et 70 % d'allogreffe osseuse viro-inactivée minéralisée. **IRM compatibilité** P-PHOENIX DBM est une allogreffe osseuse et ne contient pas d'éléments métalliques, magnétiques ou conducteurs.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	En l'absence de données épidémiologiques spécifiques de l'indication retenue, la population cible ne peut être estimée avec précision. Une analyse des données du PMSI pour les établissements publics et privés permet d'estimer qu'environ 36 000 patients par an sont susceptibles de recevoir une allogreffe osseuse. A titre informatif, en 2023, la population rejointe des allogreffes osseuses viro-inactivée est estimée à environ 32 600 patients.

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 4
3.1 Marquage CE 4
3.2 Description 4
3.3 Fonctions assurées 5
3.4 Actes associés 5

4. Service attendu (SA) 5
4.1 Intérêt du produit 5
4.2 Intérêt de santé publique 8
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA) 8

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA) 9
5.1 Spécifications techniques minimales 9
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation 9

6. Amélioration du Service attendu (ASA) 9
6.1 Comparateurs retenus 9
6.2 Niveau d'ASA 9

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription 9

8. Durée d'inscription proposée 9

9. Population cible 10

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 – janvier 2025

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

Modèles	Descriptif des produits	Références
P-PHOENIX DBM	Pâte : 50 % poudre / 50 % NaCl 0,9 % Volume total 3 cm^3	BDP030
	Pâte : 50 % poudre / 50 % NaCl 0,9 % Volume total 4 cm^3	BDP040

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile en seringue double chambre (allogreffe et solution NaCl 0,9 % de mélange).

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : comblement osseux chez des patients présentant un risque de retard ou de mauvaise consolidation osseuse.

1.4.2 Comparateur revendiqué

L'os minéralisé seul.

1.4.3 ASA revendiquée

ASA IV (mineure).

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Sans objet, s'agissant de tissus d'origine humaine. La société TBF GENIE TISSULAIRE dispose, pour ses activités de préparation, conservation, distribution et de cession des allogreffes viro-inactivées par procédé PHOENIX modifié, d'une autorisation unique n°FR06904T-19-01, délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) le 2 novembre 2023.

3.2 Description

Le produit P-PHOENIX DBM est une allogreffe osseuse viro-inactivée déminéralisée sous forme de poudre, qui devient une pâte après réhydratation.

L'allogreffe est issue d'os cortical puis traitée par le procédé PHOENIX modifié (nettoyage, viro-inactivation sans traitement déprotéinisant) puis déminéralisation (acide chlorhydrique), broyage, lyophilisation, second broyage, conditionnement et stérilisation par rayonnement gamma.

Ces allogreffes se conservent 5 ans, à l'abri de la lumière et une température ne dépassant pas 25°C

P-PHOENIX DBM est destiné à être utilisé en association avec de l'allogreffe osseuse minéralisée, en respectant le ratio de 30 % d'allogreffe osseuse viro-inactivée déminéralisée et 70 % d'allogreffe osseuse viro-inactivée minéralisée.

Ces allogreffes se conservent 5 ans, à l'abri de la lumière et une température ne dépassant pas 25°C

3.3 Fonctions assurées

Les allogreffes osseuses P-PHOENIX DBM sont fabriquées à partir d'os spongieux et d'os cortico-spongieux. Elles assurent une fonction de comblement lors des pertes de substance osseuse.

3.4 Actes associés

Multiples et fonction de l'indication de comblement.

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 Données spécifiques

Une nouvelle étude spécifique été fournie.

Étude Bodin et al., 2024[1]

Il s'agit d'une étude observationnelle comparative monocentrique mono-opérateur avec un recueil rétrospectif des données. L'étude consistait en une revue des dossiers de patients ayant subi une arthrodèse vertébrale lombaire sur plusieurs niveaux et opérés par un seul chirurgien entre le 7 janvier 2018 et le 19 novembre 2020.

L'objectif était de déterminer si l'ajout de fibres de matrice osseuse déminéralisée à une allogreffe osseuse minéralisée entraine une meilleure fusion que l'allogreffe osseuse minéralisée seule dans le cadre d'une arthrodèse lombaire sur plusieurs niveaux chez des patients présentant un risque accru de non-union.

Les critères d'inclusion étaient : patients entre 18 et 65 ans avec des douleurs ou troubles neurologiques depuis plus de 6 mois sans amélioration malgré un traitement pharmacologique candidats à une chirurgie de fusion lombaire.

Les patients ont été exclus s'ils avaient subi chirurgie de reprise, une ostéotomie de soustraction pédiculaire, s'ils avaient été opérés pour une cyphose ou une fracture osseuse, ou s'ils avaient moins de 12 mois de suivi.

[1] Bodin A, Barnouin L, Coulomb R, Haignere V, Kouyoumdjian P. Demineralized Bone Matrix Fibers plus Allograft Bone for Multilevel Posterolateral Spine Fusion: A Game Changer? Open Journal of Orthopedics. 2024 ; 14 : 105-113.

Pour cette analyse, les patients sélectionnés sont ceux ayant bénéficié d'une arthrodèse intersomatique lombaire transforaminale (TLIF) instrumentée sur plusieurs niveaux avec une arthrodèse lombaire postérieure (PLF). Les patients ont été divisés en 2 groupes :

– le groupe contrôle, formé par les patients traités par l'allogreffe osseuse entièrement minéralisée (PHOENIX) ;
– le groupe expérimental, formé par les patients traités par un mélange 70 % allogreffe osseuse minéralisée (PHOENIX) et 30 % de fibres de matrice osseuse déminéralisée (F-PHOENIX DBM).

Les critères de jugement :

– Le critère de jugement principal était la fusion radiologique permettant d'évaluer l'ostéointégration. La fusion radiologique était évaluée par scanner du rachis lombaire à 12-15 mois post-opératoire.
– La fusion radiographique était aussi évaluée par le chirurgien sur la base d'un score composite additionnant les classifications de Lenke (évaluant la fusion lombaire postérieure) et le score BSF[2] (évaluant la fusion intersomatique).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- l'incapacité fonctionnelle selon *l'Oswertry Disability Index*[3] (ODI) ;
- les douleurs lombaires, évaluées par une échelle visuelle analogique ;
- le nombre de niveaux fusionnés ;
- les pertes sanguines peropératoire ;
- et le taux de non-union.

Résultats :

Au total 28 patients ont été inclus :

- 14 dans le groupe contrôle, traités avec de l'allogreffe minéralisée.
- 14 dans le groupe expérimental, traités avec un mélange d'allogreffe minéralisée et de fibres d'os déminéralisé.

Les caractéristiques des patients diffèrent entre les deux groupes. Les patients ayant été traités avec une allogreffe avec des fibres de matrice osseuse déminéralisée sont plus âgés (49 ans vs 38 ans, p=0,0072) et la proportion de fumeur est plus faible (0 % vs 50 %, p = 0,0058) que dans le groupe ayant été traité par une allogreffe minéralisée seule. L'indication chirurgicale était une scoliose décompensée (ou déformation) ou spondylolisthésis.

Les patients ont été suivis en moyenne 16,4 +/-2,2 mois.

Pour le critère de jugement principal, les patients ayant reçu le mélange d'allogreffe osseuse minéralisée avec des fibres de matrice osseuse déminéralisée ont un score composite plus bas que les patients ayant reçu l'allogreffe minéralisée seule.

Aucune complication intra ou post-opératoire n'a été rapportée pendant l'étude.

Cette étude présente néanmoins de nombreuses limites méthodologiques, restreignant l'interprétation des résultats : en particulier l'absence d'hypothèse définie a priori, l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires à recruter pour montrer une différence, la taille réduite de l'échantillon patients

[2] Le score de Brantingan Steffee Fraser modifié évalue la fusion radiographique avec 6 grades allant de 0 : fusion radiographique (ponts osseux dans la zone de fusion avec la densité initialement obtenue lors de la chirurgie. Fusion radiographique à travers une cage) à 6 : pseudarthrosé radiographique (effondrement de la structure, perte de hauteur discale, glissement vertébral, vis cassées, déplacement de la cage en carbone.).

[3] L'Oswestry Disability Index est un questionnaire évaluant l'incapacité fonctionnelle du patient lombalgique. Il est composé de 10 items au sein desquels 6 affirmations sont graduées de 0 à 5. 0 étant l'absence de handicap et 5 l'incapacité complète en raison de la douleur. Le score s'étant de 0 % (aucun handicap) à 100 % (incapacité maximale).

recrutés avec une non-similarité entre les patients des deux groupes conduisent à ne pouvoir tirer aucune conclusion.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Deux études, celles d'Ajiboye et al.[4] et Di Bella et al.[5] ont été fournies. Elles n'ont pas été retenues lors de l'évaluation[6] de F-PHOENIX DBM par la Commission compte tenu de leur faible qualité méthodologique.

4.1.1.3 Événements indésirables

Biovigilance

Le produit n'est pas encore commercialisé.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, une étude spécifique observationnelle monocentrique mono-opérateur avec un recueil rétrospectif des données a été retenue. L'objectif était de déterminer si l'ajout de matrice osseuse déminéralisée sous forme de fibres à une allogreffe osseuse minéralisée entraine une meilleure fusion que l'allogreffe osseuse minéralisée seule dans le cadre d'une arthrodèse lombaire sur plusieurs niveaux chez 28 patients suivis en moyenne 16,4 mois. Compte tenu des limites méthodologiques restreignant l'interprétation des résultats, ces derniers sont donnés à titre exploratoire.

Le produit n'étant pas encore commercialisé, aucun cas de biovigilance n'est rapporté.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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

Le produit P-PHOENIX DBM à utiliser en association avec une allogreffe minéralisée est positionné par le demandeur comme une option supplémentaire dans l'arsenal des comblement osseux.

[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] Avis de la Commission du 16/06/2020 relatif à F-PHOENIX DBM, Allogreffe osseuse viro-inactivée et déminéralisée par procédé PHOENIX-DBM. HAS ; 2020. http://www.has-sante.fr [consulté le 04/09/2024]

Conclusion sur l'intérêt du produit

Compte tenu de la gravité des situations cliniques concernées par un comblement osseux et du fait que l'utilisation du traitement de référence (autogreffe) est limitée par la quantité d'os disponible et par la morbidité liée au prélèvement de l'os, P-PHOENIX DBM a un intérêt de santé publique.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les allogreffes osseuses sont utilisées en alternative ou en complément aux autogreffes, pour combler une perte de substance osseuse, notamment en cas de pathologie ostéoarticulaire nécessitant soit une reconstruction, soit une consolidation, soit une fusion osseuse, lorsque celles-ci paraissent difficiles sans apport osseux complémentaire.

Les situations cliniques concernées par les allogreffes osseuses viro-inactivées sont susceptibles d'entrainer un handicap et une dégradation de la qualité de vie

4.2.2 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.

4.2.3 Impact

L'allogreffe P-PHOENIX DBM répond à un besoin thérapeutique déjà couvert par les substituts osseux, ainsi que les allogreffes viro-inactivées et cryoconservées minéralisées, inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Le comblement de perte de substance osseuse par les allogreffes P-PHOENIX DBM à un intérêt de santé publique compte tenu de la gravité des situations cliniques concernées par un comblement osseux et du fait que l'utilisation du traitement de référence (autogreffe) est limitée par la quantité d'os disponible et par la morbidité liée au prélèvement de l'os.

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 suffisant pour l'inscription de P-PHOENIX DBM sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

- **« Comblement de cavités osseuses dans la chirurgie orthopédique ;**
- **arthrodèses rachidiennes ;**
- **comblement et augmentation de volume osseux dans la chirurgie maxillo-faciale ;**
- **comblement kystique et alvéolaire avec mise en fonction différée des implants, augmentation maxillaire afin d'améliorer la stabilité des implants: sinus lift, élévation de crête.**

En association avec de l'allogreffe osseuse viro-inactivée minéralisée, en respectant le ratio de 70 % l'allogreffe osseuse viro-inactivée minéralisée et 30 % d'allogreffe osseuse viro-inactivée déminéralisée ».

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

Sans objet

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Utiliser le piston pour transvaser le NaCl avec l'allogreffe osseuse.

Puis implanter, en respectant le ratio de 30 % d'allogreffe osseuse viro-inactivée déminéralisée et 70 % d'allogreffe osseuse viro-inactivée minéralisée.

IRM compatibilité

P-PHOENIX DBM est une allogreffe osseuse et ne contient pas d'éléments métalliques, magnétiques ou conducteurs.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Les autres allogreffes osseuses viro-inactivées inscrites sur la LPPR.

6.2 Niveau d'ASA

L'étude spécifique fournie comporte de nombreuses limites méthodologiques, notamment en raison de la non-comparabilité des deux groupes et ne permet pas de montrer la supériorité de P-PHOENIX DBM en association avec une allogreffe osseuse viro-inactivée minéralisée par rapport aux autres allogreffes osseuses viro-inactivées inscrites sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de P-PHOENIX DBM par rapport aux autres allogreffes osseuses viro-inactivées inscrites sur la LPPR.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible est celle des patients nécessitant un comblement de cavités osseuses dans la chirurgie orthopédique, une arthrodèses rachidiennes, un comblement et augmentation de volume osseux dans la chirurgie maxillo-faciale, un comblement kystique et alvéolaire avec mise en fonction différée des implants, augmentation maxillaire afin d'améliorer la stabilité des implants: sinus lift, élévation de crête ; et susceptibles de bénéficier du produit P-PHOENIX DBM.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique. La Commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant ces indications.

La population rejointe des allogreffes osseuses viro-inactivées a été estimée à partir des données d'utilisation des dispositifs médicaux inscrits sur la LPPR disponibles sous forme de « synthèses nationales annuelles » sur le site de l'Agence technique de l'Information sur l'hospitalisation (ATIH)[7].

Tous les codes correspondants à ces allogreffes osseuses ont été recherchés via les mots-clés « ALLOGREFFE OSSEUSE », « GREFFON OSSEUX », « FRAGMENT OSSEUX » et « TETE FEMORALE » ou « TÊTE FEMORALE » pour les établissements publics et pour les établissements privés, puis totalisés.

	2019	2020	2021	2022	2023
Allogreffes osseuses viro-inactivées	33 457	28 851	34 897	37 849	41 176

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

Si l'on considère que, pour un séjour donné, le nombre d'allogreffes osseuses implantées reste stable au cours du temps, alors on estime que le nombre d'interventions avec implantation d'allogreffe osseuse viro-inactivée serait d'environ 29 000 en 2022 et 32 600 en 2023.

Les allogreffes osseuses viro-inactivées inscrites sur la LPPR ont une indication plus large que celles retenues pour le produit P-PHOENIX DBM. Par conséquent, la population des patients susceptibles de bénéficier du produit P-PHOENIX DBM sera moins importante.

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques de l'indication retenue, la population cible ne peut être estimée avec précision. Une analyse des données du PMSI pour les établissements publics et privés permet d'estimer qu'environ 36 000 patients par an sont susceptibles de recevoir une allogreffe osseuse. A titre informatif, en 2023, la population rejointe des allogreffes osseuses viro-inactivée est estimée à environ 32 600 patients.

[7] Synthèses nationales annuelles https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus

© Haute Autorité de santé – janvier 2025