



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

25 septembre 2012

CONCLUSIONS	
Nom :	OSTIBONE , substitut osseux synthétique injectable
Modèles et références retenus :	- Seringue de 1 ml (référence 253 429) - Seringue de 2 ml (référence 253 430) - Seringue de 5 ml (référence 253 431)
Fabricant:	TEKNIMED SAS France
Demandeur :	FH ORTHOPEDICS SAS France
Données analysées :	2 études spécifiques, prospectives, multicentriques non comparatives sur 38 patients suivis jusqu'à 5 ans et 29 patients suivis jusqu'à 1 an.
Indications :	Comblement de perte de substance dans les cas suivants : - Fractures métaphysaires ; - Curetages de tumeur bénigne ; - Ostéotomies métaphysaires ; - Arthrodèses (pied, cheville et rachis).
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique du substitut osseux OSTIBONE pour le comblement de petits volumes cavitaires ; - l'intérêt de santé publique en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse.
Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	- Le substitut osseux OSTIBONE doit être utilisé pour des comblements de petit volume cavitaires ($\leq 5 \text{ cm}^3$) ; - Le substitut osseux OSTIBONE ne doit pas être placé au contact direct de la peau, ni à proximité d'une articulation.
Comparateur retenu :	Substituts osseux synthétiques de l'os déjà inscrits sur la LPPR, composés d'hydroxyapatite pure (>95%)
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	En l'absence de données épidémiologiques, la population cible ne peut être estimée.

Avis 1 définitif

Cet avis est susceptible d'être revu suite à la révision des descriptions génériques « Substituts osseux » en cours.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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

■ Modèles et références

- Seringue de 1 ml (référence 253 429)
- Seringue de 2 ml (référence 253 430)
- Seringue de 5 ml (référence 253 431)

■ Conditionnement

Le substitut osseux OSTIBONE est conditionné dans une seringue prête à l'emploi, protégée par un double emballage stérile.

■ Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne le comblement de perte de substance dans les cas suivants :

- fractures métaphysaires,
- fractures sur prothèse totale de hanche,
- ablations de tumeur bénigne,
- ostéotomies métaphysaires,
- arthrodèses (pied et rachis),
- kystes osseux,
- prélèvement d'autogreffe.

■ Comparateur revendiqué

Le demandeur compare OSTIBONE aux substituts osseux synthétiques de l'os composés d'hydroxyapatite pure (>95%).

Historique du remboursement

Demande de renouvellement d'inscription.

OSTIBONE a été évalué pour la première fois par la Commission en 2007, avec pour nom commercial OSTIM. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 19 décembre 2007 (Journal officiel du 28 décembre 2007).

Caractéristiques du produit

■ Marquage CE

Classe III, notification par la Société Nationale de Certification et d'Homologation, SNCH (n°0499), Luxembourg.

■ Description

OSTIBONE est un substitut synthétique de l'os appartenant à la catégorie des phosphates de calcium. Il se présente sous la forme d'un gel composé d'eau (66%-74%) et de nanocristaux d'hydroxyapatite (26%-34%).

Le produit final reste sous la forme d'une pâte visqueuse, sans résistance mécanique.

¹ Arrêté du 19 décembre 2007 relatif à l'inscription du substitut osseux synthétique injectable OSTIM de la société FH ORTHOPEDICS au chapitre Ier du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française 28 décembre 2007. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 13 septembre 2012]

■ Fonctions assurées

Le substitut osseux OSTIBONE a une fonction de comblement de perte osseuse. Il est injecté dans le site à combler ou modelé au doigt avant d'être déposé dans le site. Après implantation, il reçoit la repousse osseuse par invasion vasculaire et cellulaire à partir de l'os receveur et se résorbe progressivement pour laisser place à l'os néoformé.

OSTIBONE n'a pas de résistance mécanique et ne durcit pas après implantation. Le site d'implantation doit donc impérativement être stable. Si l'os adjacent n'a pas une résistance suffisante, un système d'ostéosynthèse doit être utilisé.

■ Actes associés

Les actes, au cours desquels des greffes osseuses sont réalisées sont multiples et varient en fonction de l'indication de comblement.

Service Rendu

1. Intérêt du produit

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

1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 04 avril 2007², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux substituts osseux synthétiques de l'os composés d'hydroxyapatite (>95%), sur la base d'une étude observationnelle multicentrique non comparative menée sur 74 patients suivis 6 mois.

1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES DU DISPOSITIF

Le dossier médico-technique repose sur 2 études non publiées, spécifiques du substitut osseux OSTIM ou NANOGE (produit identique à OSTIM, distribué par la société TEKNIMED).

La première étude transmise est prospective, multicentrique, non comparative et porte sur des patients suivis de 1 à 8 ans, ayant reçu le substitut osseux OSTIBONE (= OSTIM) entre 2004 et 2009. Sur les 67 patients inclus dans cette étude, 39 ont été repris de l'étude transmise lors de la demande d'inscription d'OSTIM. L'objectif de cette étude est de confirmer l'efficacité du substitut osseux OSTIBONE à long terme dans les indications retenues sur la LPPR.

Le critère de jugement principal est le comblement de la perte de substance osseuse par analyse visuelle des radiographies et la résorption du substitut d'au moins 50% à 5 ans. L'analyse porte sur 38 patients et a été réalisée en sous-groupes : 20 avec un recul de 5 ans minimum et 18 avec un recul de 1 à 4 ans.

Chez les 20 patients à 5 ans, les données rapportent 13 résorptions totales et 7 résorptions partielles. L'aspect de la zone injectée est considéré comme normal chez 18 patients. Chez les 18 patients suivis de 1 à 4 ans, les données rapportent un comblement total de la perte de substance osseuse et une résorption totale à 1 an.

Les résultats rapportent que tous les patients ont une résorption du substitut d'au moins 50% à 5 ans.

En termes de complications, l'étude rapporte un événement indésirable : il s'agit d'un cas de pseudarthrose observé dans le site du rachis, traité sans ostéosynthèse.

Les limites principales de cette étude, de faible niveau de preuve, sont le faible effectif et le caractère qualitatif, ce qui rend l'interprétation des données délicate. Les données ont été

² Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations du 04 avril 2007 relatif à OSTIM, substitut synthétique de l'os, injectable. HAS ; 2007. <http://www.has-sante.fr>

analysées selon 2 sous-groupes définis par la durée de suivi. De nombreuses données sont manquantes. La majorité des patients (20 sur 38), proviennent d'une étude précédemment décrite, ce qui constitue potentiellement un biais de sélection.

Les résultats intermédiaires d'une seconde étude prospective, multicentrique, non comparative ont également été transmis. Elle porte sur le substitut osseux NANOGE, qui est l'équivalent du produit OSTIM distribué par une autre société. La population d'étude compte 29 patients inclus entre septembre 2009 et septembre 2011, et suivis de 3 mois à 1 an. L'objectif de cette étude est de déterminer l'efficacité du substitut osseux et la satisfaction des chirurgiens. Le rapport d'étude fourni ne précise pas le critère de jugement principal. Il s'agit d'une analyse qualitative des données radiologiques de patients opérés dans les indications retenues sur la LPPR.

Les résultats, rapportés en fonction de l'indication, suggèrent une consolidation satisfaisante, avec une résorption en cours ou complète selon les cas et le suivi (données chiffrées manquantes).

En termes de complications, un événement indésirable est rapporté chez 3 patients : une mauvaise consolidation de la fracture, une pseudarthrose, des douleurs résiduelles.

Les limites principales de cette étude, de faible niveau de preuve, sont le faible effectif et le caractère qualitatif. Le rapport d'étude ne décrit pas les données chiffrées, ce qui rend l'interprétation des données délicate.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'autogreffe est le matériau de comblement osseux de référence. Néanmoins, du fait des inconvénients liés à son prélèvement (quantité d'os limitée, morbidité liée à la prise de greffe), des substituts osseux peuvent être utilisés comme les allogreffes, les xélogreffes et les substituts synthétiques.

Le substitut osseux OSTIBONE occupe la même place dans la stratégie thérapeutique que les autres substituts synthétiques de l'os inscrits sur la LPPR. Ces substituts sont disponibles sous forme de blocs, de granulés ou de poudre. La présentation sous forme de pâte injectable du substitut OSTIBONE peut faciliter le comblement de petits volumes cavitaires.

Au total, compte tenu de l'absence de données cliniques comparant OSTIBONE aux autres substituts osseux synthétiques composés d'hydroxyapatite pure, la Commission estime que son intérêt est celui d'un substitut osseux de même nature inscrit sur la LPPR.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Les substituts osseux sont utilisés pour combler des pertes osseuses dans des pathologies diverses, mais qui sont toutes liées à une atteinte importante de la qualité de la vie des patients.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

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

2.3 Impact

OSTIBONE répond à un besoin couvert par l'autogreffe, l'allogreffe et les autres substituts osseux synthétiques inscrits sur la LPPR.

Le substitut osseux synthétique OSTIBONE a un intérêt pour le comblement de petits volumes cavitaires ($\leq 5 \text{ cm}^3$) dans les indications suivantes ayant fait l'objet d'un suivi clinique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé estime que le Service Rendu du substitut osseux OSTIBONE est suffisant pour le renouvellement l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans les indications suivantes : fractures métaphysaires, comblement après curetage de tumeurs bénignes, ostéotomies métaphysaires et arthrodèses (pied, cheville et rachis).

Eléments conditionnant le Service Rendu

■ Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

■ Modalités d'utilisation et de prescription

- Le substitut osseux OSTIBONE ne doit être utilisé que pour le comblement de petits volumes cavitaires ($\leq 5 \text{ cm}^3$).
- Le substitut osseux OSTIBONE ne doit pas être placé au contact direct de la peau ni à proximité d'une articulation.

Amélioration du Service Rendu

■ Comparateur retenu

Substituts osseux synthétiques de l'os déjà inscrits sur la LPPR, composés d'hydroxyapatite pure (>95%).

■ Niveau d'ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison d'OSTIBONE avec les autres substituts osseux synthétiques.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (V) par rapport aux substituts osseux synthétiques déjà inscrits sur la LPPR, composés d'hydroxyapatite pure (>95%).

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription proposée :

5 ans

Population cible

La Commission ne dispose pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la population cible.