

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

INDUCTOS (dibotermine alpha), protéine ostéo-inductrice

 **Intérêt clinique faible lorsque l'autogreffe n'est pas réalisable dans le traitement la discopathie dégénérative lombaire par arthrodèse lombaire intersomatique mais pas d'avantage clinique démontré.**

L'essentiel

- INDUCTOS a l'AMM en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire intersomatique sur un niveau chez les adultes ayant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non chirurgical pour cette maladie pendant au moins 6 mois. L'AMM d'INDUCTOS dans la discopathie dégénérative par arthrodèse lombaire intersomatique était antérieurement restreinte à la voie d'abord chirurgicale antérieure. Désormais, INDUCTOS peut être utilisé quelle que soit la voie d'abord chirurgicale, le niveau lombaire opéré et le type d'implants marqués CE.
- L'autogreffe par prélèvement de crête iliaque demeure le traitement de 1^{ère} intention.
- INDUCTOS n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'autogreffe osseuse sur les paramètres cliniques. Sa place est donc restreinte aux situations où l'autogreffe osseuse n'est pas réalisable.

Indications préexistantes*

INDUCTOS a aussi l'AMM dans le traitement des fractures du tibia chez l'adulte en tant que complément au traitement standard comprenant la réduction de la fracture ouverte et la fixation par enclouage centromédullaire sans alésage.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge de la lombalgie implique l'identification de sa cause et de ses facteurs de risque sur lesquels repose l'attitude thérapeutique. Le traitement physique fondé sur la rééducation (exercices d'étirement, renforcement musculaire, stabilisation du rachis, re-conditionnement cardio-respiratoire,...) associé à une prise en charge cognitivo-comportementale constitue la pierre angulaire du traitement de la lombalgie chronique commune. Les antalgiques (AINS ou autres) peuvent être utiles.
- Dans les échecs de traitement non chirurgical suivi pendant une durée optimale, un traitement chirurgical peut être envisagé. Le but de l'arthrodèse est d'obtenir une union entre deux vertèbres lombaires ou plus. Dans les cas où une arthrodèse lombaire est justifiée, le traitement de référence est l'autogreffe. La morbidité du site donneur et la quantité d'os disponible sont ses principales limites. Le recours à d'autres matériaux osseux (allogreffe ou substituts osseux d'origine synthétique ou animale) est envisagé dans le but de s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os autologue (douleur, inflammation, infection). De plus, les substituts osseux, dont les protéines morphogénétiques osseuses (INDUCTOS), sont utiles quand la qualité d'os autologue et/ou sa faible quantité ne permet pas le prélèvement.
- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
En l'absence de supériorité démontrée par rapport à l'autogreffe osseuse sur les paramètres cliniques, INDUCTOS a une place restreinte au traitement de la discopathie dégénérative par arthrodèse lombaire uniquement lorsque l'autogreffe osseuse n'est pas réalisable.

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Données cliniques

- Les résultats d'une méta-analyse non publiée sur données individuelles de patients ayant été inclus dans les études réalisées par le laboratoire ont suggéré que le taux de succès de la fusion évaluée par radiographie à 2 ans post-opératoire (co-critère principal de jugement) était statistiquement plus important avec INDUCTOS (83%) qu'avec l'autogreffe osseuse (72,8%), $RR = 1,13$, IC95% [1,02 ; 1,26] ; $p=0,02$, sans hétérogénéité mais avec un funnel plot asymétrique. Toutefois, le taux de succès de la fusion radiographique n'a pas été corrélé à une amélioration par rapport à la valeur basale des paramètres cliniques mesurés à travers l'ODI (douleur et handicap), la douleur dorsale et dans les jambes, le taux de reprise chirurgicale (pas de différence statistique entre les 2 groupes à 2 ans).

Dans une étude monocentrique effectuée par un chirurgien en Belgique avec des critères d'inclusion ne correspondant pas exclusivement aux indications AMM d'INDUCTOS (spondylolisthésis lytique ou dégénératif), aucune différence sur les paramètres cliniques n'a été montrée entre INDUCTOS et l'autogreffe osseuse chez 40 patients traités par arthrodèse lombaire par voie postérieure sur un seul niveau. La fusion sur l'imagerie a été obtenue dans les 2 groupes à 1 an. Les mesures de la densité osseuse et de la reconstruction intersomatique sur la base de l'échelle BTB (bridging trabecular bone dont le score dépend du pourcentage de la surface de contact traversée par l'os trabéculaire) ont été significativement en faveur du groupe autogreffe osseuse. Les ostéolyses ont été plus fréquentes avec INDUCTOS qu'avec l'autogreffe.

- Les risques importants identifiés surveillés dans le cadre du PGR sont : l'ossification ectopique, l'ostéolyse/la résorption osseuse augmentée et la collection liquidienne. Les données disponibles ont suggéré un risque d'ossification ectopique plus important lorsque l'approche chirurgicale postérieure est utilisée. Des cas de tumeurs potentiellement malignes issus de la pharmacovigilance ont été rapportés sans lien de cause à effet établi avec INDUCTOS. Par ailleurs, le risque d'erreur médicamenteuse et d'utilisation incorrecte a été ajouté au PGR.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par INDUCTOS est faible uniquement lorsque l'autogreffe osseuse n'est pas réalisable.
- INDUCTOS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge de la discopathie dégénérative.
- Avis favorable à la prise en charge dans la nouvelle indication à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 3 avril 2019 (CT-17325)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »