



**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 20 mars 2019**

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations sous la responsabilité du laboratoire

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

## 1. INDUCTOS - Extension d'indication

**M<sup>me</sup> TRANCHE, pour la HAS.-** Nous pouvons faire entrer M. Daubert. Personne n'a à quitter la salle.

**[REDACTED], pour la HAS.-** INDUCTOS, c'est de la dibotermine alfa. C'est une protéine ostéo-inductrice (qui induit la formation de nouveau tissu osseux au site d'implantation). Il a le statut de médicament en Europe mais le statut de dispositif médical aux États-Unis, pour des raisons réglementaires.

Il a deux indications AMM : le traitement chirurgical de la fracture ouverte du tibia et la discopathie dégénérative lombaire.

L'évaluation d'aujourd'hui ne porte que sur la deuxième indication et concerne une modification du libellé d'AMM depuis décembre 2014 dans le traitement de la discopathie lombaire par arthrodèse lombaire.

Je rappelle brièvement le traitement chirurgical de la lombalgie. Il est précisé par une recommandation de la HAS de 2015. En cas d'échec du traitement non chirurgical conduit de manière optimale, un traitement chirurgical par arthrodèse ou prothèse discale peut être envisagé. L'arthrodèse vise à obtenir une fusion osseuse entre deux vertèbres. Il y a trois étapes. Il y a la discectomie (retrait du disque altéré). On remplace par un implant pour garder la hauteur discale. Enfin, la fusion est faite pour maintenir l'anatomie à l'aide d'un greffon osseux ou d'un substitut osseux tel qu'INDUCTOS. Les autres substituts osseux sont aussi disponibles en France et ont le statut de dispositifs médicaux, donc ont été examinés par la CNEDiMTS.

Pour obtenir la fusion, la technique de référence c'est autogreffe par prélèvement de la crête iliaque. Quand la qualité ou la quantité de l'os n'est pas suffisante, on a recours aux substituts osseux, dont INDUCTOS fait partie.

INDUCTOS a déjà été examiné par la Commission dans l'indication traitement de la discopathie dégénérative lombaire par arthrodèse lombaire, mais uniquement antérieure en alternative à l'autogreffe.

Je rappelle les évaluations antérieures. On l'a vu en 2006. La Commission avait estimé que le SMR était modéré et l'ASMR V. Le dossier reposait sur une étude ouverte de non-infériorité de phase III par rapport à l'autogreffe osseuse. Le critère principal était un taux de succès global à deux ans. Une supériorité était prévue au protocole mais n'a pas été démontrée.

Le SMR avait été jugé modéré, car il y avait une controverse sur l'efficacité de la technique d'arthrodèse dans la prise en charge de la lombalgie. Il y avait notamment une méta-analyse Cochrane de 2005 qui ne permettait pas de conclure à l'efficacité de l'arthrodèse dans la prise

en charge de la lombalgie. Il y avait une revue de l'ANAES de 2000 qui considérait que le niveau de preuve n'était pas établi.

Depuis, comme je l'ai dit, les recommandations ont évolué. La dernière recommandation de la HAS de 2015 considère qu'il y a une place pour l'arthrodèse dans le traitement de la lombalgie.

La Commission a revu le produit en 2015. Elle a conclu que le SMR était faible et l'ASMR V. Elle avait pris en compte des méta-analyses confirmant qu'il n'y avait pas de supériorité démontrée par rapport à l'autogreffe osseuse, mais ces méta-analyses avaient surtout mis en évidence une incidence de cancer plus élevée mais dont l'imputabilité n'était pas établie. Les données étaient interprétées avec prudence. Il y avait pas mal de biais, de facteurs de confusion dans ces méta-analyses.

Aujourd'hui, nous réexaminons INDUCTOS, car depuis ces évaluations, le libellé d'AMM a été modifié. L'utilisation est étendue à tous les types d'arthrodèse lombaire intersomatique et pas uniquement par voie d'abord antérieure. Il peut être utilisé en association avec un ou plusieurs implants dès lors qu'ils sont marqués CE, alors qu'avant, c'était uniquement avec un implant LT-CAGE. L'arthrodèse concerne toute la région lombaire sur un seul niveau alors qu'antérieurement, c'était limité à L4-S1. En pratique, la voie antérieure, qui est la seule validée était en fait peu utilisée. Pour plus de 80 % des interventions, c'était la voie postérieure. Ces modifications visent à être conformes à ce qui était pratiqué, en pratique clinique.

Dans le dossier, il n'y a aucune nouvelle étude de phase III réalisée depuis. Le laboratoire a réalisé une méta-analyse sur données individuelles de toutes les études disponibles dans l'arthrodèse lombaire. Il a fait une recherche de la littérature qui lui a permis d'identifier une étude monocentrique belge.

Les résultats de la méta-analyse suggèrent que le taux de fusion évalué par radiographie à deux ans postopératoire est statistiquement plus important avec INDUCTOS (80 %) qu'avec l'autogreffe osseuse (73 %), mais avec un « funnel plot » asymétrique. On n'a aucune amélioration des paramètres cliniques : douleur, handicap, taux de reprise chirurgicale. En fait, cette méta-analyse est à interpréter avec prudence. Nous n'avons que des études de faible niveau de preuve : études de phase I, études phase II prématurément arrêtées... Il n'y a que l'étude de phase III qui a déjà été examinée par la Commission en 2006 qui est de niveau de preuve correct.

L'étude belge confirme qu'il n'y a pas de différence entre INDUCTOS et l'autogreffe sur les paramètres cliniques. Elle est réalisée par voie postérieure. Dans cette étude, nous avons des cas d'ostéolyse plus fréquents avec INDUCTOS qu'avec autogreffe.

Je rappelle les risques importants identifiés surveillés dans le cadre du PGR : l'ossification ectopique, l'ostéolyse et la collection liquidienne. Parmi les risques potentiels intégrés dans le PGA, il y a les cancers. Dans leurs données de pharmacovigilance, il y a des cas de tumeurs malignes rapportés, mais ils sont hétérogènes. Il n'y a pas de type de tumeur spécifique.

Presque tous les organes sont concernés. L'imputabilité ne peut pas être établie sur ces données.

En conclusion, le niveau de preuve des nouvelles données fournies est faible. On ne peut retenir que la conclusion de l'étude de phase III déjà examinée par la Commission : INDUCTOS est non inférieur à l'autogreffe osseuse. Les nouvelles données apportent surtout des données descriptives sur l'utilisation avec divers apport chirurgical et divers implants. C'est conforme au niveau libellé d'AMM validé.

Les revendications du laboratoire sur ces données : il revendique de passer du SMR faible à SMR important. Son principal argument, c'est le différentiel avec les dispositifs médicaux. Tous les substituts osseux ayant le statut de dispositif médical ont été examinés par la CNEDiMTS dans un rapport de 2013. Ils ont reconnu dans le rapport qu'il n'y a aucune donnée de littérature attestant du niveau de preuve, de l'efficacité du traitement, mais ils se sont basés sur un consensus d'experts formalisé. Tous ces produits ont un service attendu suffisant. Ils sont inscrits sur la liste en sus. Ils ont même eu un ISP reconnu. C'est vraiment par analogie avec les dispositifs médicaux que le laboratoire sollicite pour INDUCTOS un SMR important et un ISP.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Avec en plus une extension d'indication (modification de voie d'abord). Aymeric, tu veux dire quelque chose ?

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- C'est un dossier un peu compliqué. En termes de boutade, il faut d'abord considérer que l'arthrodèse est un traitement utile pour évaluer le médicament ! C'est plus une boutade, puisqu'il y a certaines indications très restreintes avec beaucoup de précautions pour éventuellement améliorer le patient. Dans les recommandations de la HAS de 2015, tout cela est très prudent et c'est placé en traitement de dernier recours quand on a épuisé les autres traitements, fait un séjour, une rééducation... Dans l'AMM quand on dit échec du traitement médical pendant, je trouve que la durée de six mois est courte pour se lancer dans cette chirurgie qui peut avoir des résultats et une place mais dans un nombre restreint avec beaucoup de précautions sur la sélection des patients et la présentation clinique.

Les données que nous avons évaluées en 2015 n'ont pas beaucoup évolué. Dans l'arthrodèse, le facteur le plus important de réussite, c'est l'obtention de cette fusion osseuse. On imagine toujours l'arthrodèse en voyant les vis sur une radiologie, mais ce matériel d'ostéosynthèse ne vient là que pour permettre une fusion osseuse. Ce sera le facteur de réussite. La fusion osseuse, c'est important. Habituellement, et de façon ancienne, on prend un bout de crête iliaque et on fait une autogreffe osseuse pour obtenir la fusion des deux disques. Cela a le désavantage de devoir ajouter un temps opératoire à un autre site en termes de position du patient et des douleurs postopératoires immédiates parfois plus gênantes que l'opération elle-même avec une boiterie. C'est pourquoi il y a des substituts osseux, dont l'INDUCTOS.

Certains substituts sont un peu inertes et peuvent être ajoutés à l'autogreffe osseuse. INDUCTOS a la particularité de stimuler l'ostéo-formation. Cela stimule l'os localement avec parfois des complications, puisqu'il y a des cas d'ostéolyse décrits au début d'essai pour un problème de dosage du médicament. Des chirurgiens avaient tendance à se dire : « Plus il y en

a, plus cela va fusionner. » Et c'était l'inverse qui se passait. Puis il y avait des problèmes de production osseuse ectopique en cas de mauvaise position ou d'écoulement, créant des conflits discoradiculaires.

Les données n'ont pas beaucoup évolué par rapport à 2015. La fusion osseuse est obtenue de façon comparable à ce que nous avons avec l'autogreffe. Nous avons peu de données cliniques qui montreraient une différence en termes d'objectif. Les données cliniques sont des accessoires dans ce dossier depuis le début. Pour moi, en termes de SMR et d'ASMR, je ne vois pas vraiment de raison de modifier l'avis de 2004. Il n'y a pas de nouvelles données permettant de modifier l'avis.

Dans ces cas « bizarroïdes » où il y a des médicaments et des dispositifs médicaux, on parle toujours d'équité. Mais ce n'est pas le rôle de notre commission de juger cela. On doit de l'équité à tous les médicaments que l'on évalue, pas par rapport aux médicaments évalués dans une autre commission avec des grilles différentes. Pour la CNEDiMTS, c'est tout au rien. C'est 0 ou 65 % de remboursement. Nous avons un SMR. L'équité est un problème du Ministère qui ne doit pas influencer notre jugement.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Tout à fait. Il n'y a aucun problème.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je reviens sur le plan expérimental de l'étude phase III non-infériorité. Dans les non-infériorités, il faut examiner la marge de non-infériorité. Là, elle était proposée à 15 % en succès global. Ce n'est pas complètement négligeable. Est-ce habituel dans cette situation d'avoir des études de non-infériorité avec des marges de 15 % ? Est-ce une recommandation ou une étude comme cela ? Qu'est-ce que tu penses des 15 % ? Est-il raisonnable de dire que 15 % de différence, c'est négligeable entre deux thérapies ?

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- En rhumatologie, la marge de 15 % est assez fréquente. Je ne sais pas pour les études de chirurgie. Le 15 % consenti est dans des zones assez fréquentes. Il n'y a pas de recommandation précise. C'est souvent un choix de la firme.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Dans l'étude de phase III, le critère d'évaluation principal est un critère composite avec des critères intermédiaires essentiellement radiologiques les effets secondaires et un critère de qualité de vie. Quelles sont sa fiabilité, sa pertinence réelle ? D'autant que dans les critères secondaires, il y a la douleur dorsale à 24 mois. Les gens se sont opérés parce qu'ils ont mal au dos. Cela doit être la principale motivation. Or la non-infériorité n'est pas atteinte pour la douleur dorsale à 24 mois. Cela m'interpelle beaucoup sur la démonstration de l'intérêt de ce produit. Ne faut-il pas réserver son utilisation pour les patients chez lesquels il n'y a pas assez de réserve osseuse pour faire une greffe osseuse en seconde intention ?

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- C'est toute la difficulté d'avoir des données de la littérature fiables en termes d'évolution du patient post-arthrodèse. Je ne vois que les échecs de l'arthrodèse. J'ai peut-être une vision biaisée, mais nous avons quand même beaucoup de patients qui sont non améliorés, voire aggravés, après une arthrodèse, parfois par des indications mal posées ou des contextes psychosociaux qui auraient dû faire reculer les chirurgiens et l'indication.

Pour la lombalgie, surtout isolée sur une discopathie, la décision chirurgicale est très dure. Si nous regardons les données sur l'autogreffe, on évalue une technique, et le critère principal n'est pas clinique : est-ce que cela fusionne ou pas ? C'est la faiblesse du dossier depuis le départ. C'est pourquoi il a eu un SMR faible : OK, ça fusionne, mais quel bénéfice pour le patient ? Quel bénéfice global ? Nous manquons de datas pour appuyer une démarche clinique.

Faut-il le réserver aux échecs de l'autogreffe ? Pour l'instant, ils l'utilisent comme nous, notamment surtout pour des questions de coûts. C'est un traitement un peu onéreux. Ce n'est pas illogique.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est un traitement qu'il convient de laisser à la disposition des

**[REDACTED], pour la HAS.**- Des neurochirurgiens et des chirurgiens orthopédistes.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Et rhumatologues.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Non ! C'est un traitement purement des chirurgiens.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Le traitement, oui.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Dans la stratégie thérapeutique, bien entendu. Comme je le disais en préambule, la décision de l'arthrodèse, c'est vraiment le dernier recours après de longs mois d'échec thérapeutique, une évaluation psychologique, un séjour en centre de rééducation avec quelques critères d'imagerie qui sont des facteurs pronostiques comme des disques inflammatoires qui peuvent être un facteur de bonne évolution. Il est sûr que dans le parcours de soin, ils doivent avoir vu le rhumatologue avant.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- D'un point de vue médico-administratif, notre avis va influencer l'avis de la CNEDiMTS ?

**M. LE PRÉSIDENT.**- Non.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Ce sont deux procédures complémentaires indépendantes.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Parfois, cela pose problème, car cela se télescope, mais là, nous donnons notre avis qui est beaucoup plus fin. Je suis volontairement provocant. Nous avons plusieurs niveaux. Nous avons un avis beaucoup plus gradué. C'est ce que je voulais dire. Il est plus facile de m'exprimer comme cela.

**M. le D<sup>r</sup> VANIER.**- On revoit pour une extension d'indication par rapport à plus de voies d'abord qu'avant. Outre les remarques déjà faites sur l'étude de phase III de non-infériorité, sur la méta-analyse, nous avons la sensation qu'il n'y a que l'étude de phase III par rapport à la voie antérieure et toutes les autres études sont de faible niveau de preuve. Serait-il possible de dissocier le vote entre l'abord antérieur et les autres abords ? Pour les autres abords, il n'y a pas vraiment de données.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Le problème existentiel, c'est que l'AMM a été donnée pour valider tout ce que faisaient les chirurgiens depuis des années. La voie antérieure est une voie d'abord « mineure ». Elle a l'avantage d'être un peu moins invasive sur le plan chirurgical. Elle peut concerner, surtout sur le dernier étage lombaire, L4-L5. Il n'y a pas d'éventuel conflit disco-radicaire par-derrière, puisque c'est par voie d'abord. C'est de la lombalgie isolée, sans conflit disco-radicaire, sans irritation radicaire, avec une voie un peu invasive. Elle est pratiquée de façon plus marginale que les voies postérieures. Depuis que l'INDUCTOS est disponible, les chirurgiens l'utilisaient indifféremment.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Dans l'évaluation de la CNEDiMTS, nous avons été arrêtés par des substituts osseux qui contenaient des antibiotiques à libération lente. Ce n'est pas le cas là.

██████████ pour la HAS.- Non.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Je me souviens de l'évaluation de 2013. Le niveau de preuve de ces dispositifs est très limité. Je ne sais pas si l'arthrodèse a de hauts niveaux de preuve. Je suis surpris que ce soit une alternative. Je pensais que c'était chez des gens qui ne peuvent pas avoir ce qui est dans la pratique de l'art, l'arthrodèse, même si tu la critiques. Là, c'est sur le même plan. Quand un patient à cette pathologie, on fait soit INDUCTOS soit l'arthrodèse. N'est-ce pas choquant avec un dispositif qui amène d'un produit exogène (c'est du collagène bovin) sur un faible niveau de preuve ? Je ne sais pas si le binaire oui ou non, de la CNEDiMTS est peut-être aussi sage que le 1, 2, 3, et 4.

██████████, pour la HAS.- Le libellé en alternative est parce que c'est une étude de phase III qui démontre qu'il est non inférieur. C'est pourquoi il est libellé en alternative. Dans le dossier CNEDiMTS, ceux qui sont substituts osseux, on parle de produits d'origine synthétique (céramique, hydroxyapatite, etc.). Il n'y a pas aucune donnée. Là, il a le statut de médicament. Il a un plan de gestion de risque et une étude de phase III, et les autres n'ont aucune étude.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Les chirurgiens vont répondre à cela que cela fait un temps opératoire en plus sur une position un peu différente de faire un prélèvement de crête iliaque. Cela fait des douleurs post-opératoires. Je me fais l'avocat du « diable ». Je fais la réponse des chirurgiens orthopédistes.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous avons bien discuté. Il y a un intérêt probable avec un Service Médical Rendu modéré, compte tenu de ce que nous avons dit. Nous passons au vote.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Dans quelle indication ? Est-ce en alternative ou en l'absence d'autres alternatives ?

**M. LE PRÉSIDENT.**- Rien n'est précisé.

██████████ pour la HAS.- Si, l'AMM est en alternative. L'indication retenue par la CNEDiMTS pour les dispositifs, c'est : lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes. On a deux options : soit nous gardons, comme dans les évaluations précédentes,

l'AMM donc en alternative à l'autogreffe, soit nous considérons que cela n'a un intérêt que quand on ne peut pas faire de prélèvement de crête iliaque. Il y a les deux options. Vous pouvez voter.

C'est totalement différent pour le laboratoire, c'est sûr.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est notre choix. Nous voulons plutôt limiter. La deuxième option est plus limitative.

**[REDACTED], pour la HAS.**- C'est arthrodèse lombaire inter-somatique chez les patients ayant une discopathie dégénérative ayant suivi un traitement non chirurgical lorsque des solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Cela te conviendrait ?

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Oui.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- « Ne sont pas applicables ou suffisantes. » Si c'est « ne sont pas suffisantes », cela veut dire que c'est un échec. Dans ce cas, pouvons-nous avoir recours à ce type de traitement ?

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Cela dépend du substitut duquel on parle. Dans les autres substituts, nous pouvons les adjoindre à l'autogreffe. Quand nous considérons que le prélèvement d'autogreffe n'est pas suffisamment de bonne qualité, on peut rajouter des phosphates de calcium. Le substitut dans les autres dispositifs marche « dans le même temps ». C'est un traitement adjuvant de l'autogreffe en même temps. En revanche, pour l'INDUCTOS, c'est soit l'un soit l'autre. On ne fait pas autogreffe plus INDUCTOS. On ne fait qu'INDUCTOS.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.**- On ne s'en rend compte qu'en per opératoire. En pratique, le chirurgien prélève la crête iliaque et il se rend compte qu'il n'y a pas assez d'os.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- En pratique, l'INDUCTOS, c'est plutôt un choix préopératoire et pour les autres substituts, cela peut être un choix péri-opératoire de la qualité du greffon.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.**- Il y a toujours une alternative à l'INDUCTOS.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Oui, il y a toujours une alternative à l'INDUCTOS. Pendant quelques années, il y a eu des problèmes de production, il n'était pas disponible, et cela n'a pas créé un défaut sanitaire énorme.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.**- Les données de vente sont parlantes. Quand c'est redevenu disponible, cela avait diminué par 50 par rapport à avant l'indisponibilité.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il est plus normal de dire « non applicable ».

Nous votons avec le libellé réductif. Le laboratoire demande SMR important ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR faible : 16 voix

SMR insuffisant : 6 voix

ASMR V : 19 voix

Abstention : 3

Merci.

██████████, pour la HAS.- Il y avait une étude post-inscription demandée en 2015. Je voulais savoir si vous souhaitiez maintenir la demande d'étude. C'était pour décrire les caractéristiques des patients, les motifs d'utilisation, l'évolution des patients dans le temps et surtout les effets indésirables. Nous avons demandé l'étude en 2015.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Je crois qu'ils n'arrivent pas à mettre de gens dans l'étude.

██████████, pour la HAS.- Oui, ils n'arrivent pas à mettre de gens dans l'étude dans le tibia, et quand nous les avons revus, nous avons demandé la discopathie où ils sont plus utilisés. Comme nous maintenons le SMR faible, est-ce que nous maintenons la demande d'étude ou vous estimez ?

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je ne sais pas si c'est très utile. Merci beaucoup.