



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

04 avril 2007

CONCLUSIONS	
Nom :	OSTIM , substitut synthétique de l'os, injectable
Modèles et références retenus :	OSTIM 35%; seringue de 5 cm ³ , avec canule OSTIM 35%; seringue de 2 cm ³ , avec aiguille OSTIM 35%; seringue de 1 cm ³ , avec aiguille
Fabricant	OSARTIS GmbH
Demandeur	FH ORTHOPEDICS
Données disponibles :	Une étude observationnelle multicentrique non comparative sur 74 patients implantés avec le substitut OSTIM dans 5 indications différentes.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt du substitut osseux OSTIM pour le comblement de petits volumes cavitaires - l'intérêt de santé publique en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse
Indications :	Comblement de perte de substance dans les cas suivants : - Fractures métaphysaires - Curetages de tumeur bénigne - Ostéotomies métaphysaires - Arthrodèses (pied, cheville et rachis)
Eléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	- Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant - Le substitut osseux OSTIM doit être utilisé pour des comblements de petit volume cavitaires ($\leq 5 \text{ cm}^3$) - Le substitut osseux OSTIM ne doit pas être placé au contact direct de la peau, ni à proximité d'une articulation
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux substituts osseux synthétiques de l'os composés d'hydroxyapatite pure (>95%)
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 :	Absence de données permettant de déterminer la population cible

Avis 1 définitif

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

OSTIM 35%; seringue de 5 cm³, avec canule

OSTIM 35%; seringue de 2 cm³, avec aiguille

OSTIM 35%; seringue de 1 cm³, avec aiguille

■ Conditionnement

Le substitut osseux OSTIM est conditionné dans une seringue prête à l'emploi, protégée par un emballage et stérilisée par rayons gamma.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les comblements de pertes 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.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription.

La prise en charge est assurée pour les substituts synthétiques en hydroxyapatite pure (>95%). Etant composé de 35% d'hydroxyapatite, le substitut OSTIM ne peut pas être inscrit sous la description générique correspondant à l'hydroxyapatite pure.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par l'organisme la LGA InterCert (n°1275) en 2003.

■ Description

OSTIM est un substitut synthétique de l'os appartenant à la catégorie des phosphates de calcium. Il est composé d'eau (65%) et de nanocristaux d'hydroxyapatite (35%).

OSTIM se présente sous la forme d'une pâte visqueuse, sans résistance mécanique.

■ Fonctions assurées

Le substitut osseux OSTIM 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.

OSTIM 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.

■ Acte ou prestation associée

Les actes, au cours desquels des greffes osseuses sont réalisées, sont pris en charge à la CCAM.

Service Attendu

1. Intérêt du produit

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

Les éléments de preuve clinique reposent sur le suivi à 6 mois de 74 patients implantés avec le substitut osseux OSTIM dans 5 des 7 indications revendiquées par le fabricant :

- 20 arthrodèses du pied et de la cheville et 6 arthrodèses du rachis,
- 20 ostéotomies d'ouverture,
- 12 fractures métaphysaires,
- 6 tumeurs osseuses bénignes,
- 5 fractures du fémur sur tige fémorale descellée.

L'analyse porte sur 69 des 74 patients inclus. Les motifs des perdus de vue ne sont pas rapportés. Le critère de jugement de l'efficacité du substitut OSTIM n'est pas défini a priori.

Les observations portent sur :

- le comblement osseux : jugé complet dans 49 cas sur 69 et incomplet dans 20 cas,
- la consolidation osseuse, évaluée complète dans 66 cas et incomplète dans 3 cas sur 69,
- l'intégration osseuse, reposant sur les éléments radiologiques suivants :
 - o Présence de liseré à l'interface greffon/os receveur (oui/non),
 - o Densification de la zone comblée (densifiée/non densifiée),
 - o Aspect de l'os cortical (normal/anormal)
 - o Aspect de l'os spongieux (normal/porotique).

L'ensemble de ces résultats sont reportés dans le tableau en annexe.

Il n'est pas précisé si la lecture des clichés radiologiques et l'évaluation des résultats sont effectués par un évaluateur indépendant.

En conclusion, cette étude possède un faible niveau de preuve. Il s'agit d'une étude observationnelle montrant que le substitut OSTIM permet un comblement osseux et ne présente pas d'effets indésirables majeurs. Le rapport effet thérapeutique/risque est comparable à celui des substituts osseux en hydroxyapatite pure.

L'indication de reprise sur tige fémorale descellée n'est pas retenue pour l'utilisation du substitut OSTIM. En effet, la proximité avec la surface articulaire prothétique présente le risque de passage du substitut osseux vers l'articulation.

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 xénogreffes et les substituts synthétiques.

Le substitut osseux OSTIM 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 OSTIM peut faciliter le comblement de petits volumes cavitaires.

Le substitut osseux synthétique OSTIM présente 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 : fractures métaphysaires, comblement après curetage de tumeurs bénignes, ostéotomies métaphysaires et arthrodèses (pied, cheville et rachis).

2. Intérêt de santé publique attendu

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 constituent pas l'objet principal des interventions au cours desquelles ils sont utilisés.

2.3 Impact

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

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu du substitut osseux OSTIM est suffisant pour 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 retenues.

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

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

Amélioration du Service Attendu

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (V) par rapport aux substituts osseux synthétiques composés d'hydroxyapatite pure.

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 fiables permettant d'évaluer la population cible.

Le substitut osseux OSTIM peut être utilisé au cours d'actes d'ostéotomies métaphysaires, de réduction de fractures métaphysaires, de curetage de tumeurs osseuse bénignes et d'arthrodèses de cheville, pied et rachis. Il est difficile d'évaluer la population cible car d'une part ces actes recouvrent des indications très larges et d'autre part, le substitut osseux OSTIM ne peut être utilisé que dans des conditions précises : le comblement de petites cavités osseuses, situations cliniques pour lesquelles il n'existe pas de données épidémiologiques.

Lors du suivi clinique réalisé sur OSTIM, les indications les plus fréquentes (40/69 cas) sont les ostéotomies et les arthrodèses de la cheville et du pied.

A titre indicatif, dans la classification CCAM, les données du PMSI communiquées pour les établissements privés et publics en 2005 sont les suivantes :

- Ostéotomies du fémur : 2 486 actes
- Ostéotomies des os de la jambe : 44 677
- Arthrodèses du pied : 8 327
- Arthrodèses de la cheville : 488

Au total, cela représente 56 000 actes. Le nombre d'actes où les conditions d'utilisation du substitut OSTIM sont réunies, n'est pas connu.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Mainard D, Schwartz C, Philippe M. OSTIM : Un substitut osseux issu de la nanotechnologie. Résultats préliminaires de 69 cas. Non publié
Type de l'étude	Etude prospective non comparative multicentrique
Date et durée de l'étude	Période d'inclusions : 01 février 2005 – 01 Septembre 2005 Durée de suivi minimum : 6 mois Date de fin d'étude : 28 février 2006
Objectifs de l'étude	1. Observer à court terme si l'utilisation du substitut osseux OSTIM : n'entraînait pas de complications permettait une reconstruction osseuse efficace 2. Valider ou non les indications 3. Enoncer les conseils d'utilisations
METHODE	
Critères d'inclusion	arthrodèses du pied et de la cheville ostéotomies d'ouverture quelqu'en soit le siège fractures métaphysaires tumeurs osseuses bénignes fractures corticales sur tige fémorale de hanche arthrodèses du rachis
Cadre et lieu de l'étude	6 centres en France
Produits étudiés	Substitut osseux OSTIM
Critère de jugement principal	aucun
Taille de l'échantillon	74 patients inclus
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	Pas de traitement statistique des données
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	69 patients analysés
Durée du suivi	5 perdus de vue, motifs non précisés Le suivi est de minimum 6 mois Le suivi moyen n'est pas précisé
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	38 hommes et 31 femmes Age moyen : 52 ans [étendue : 17 – 93] Indications : 20 arthrodèses du pied et de la cheville (29%) 20 ostéotomies d'ouverture (29%) 12 fractures métaphysaires (17,4%) 6 tumeurs osseuses bénignes (8,7%) 5 fractures du fémur sur tige fémorale descendue (7,2%) 6 arthrodèses du rachis (8,7%)
Résultats	Comblement : complet (49), incomplet (20) Consolidation : oui (69) dont 3 cas où elle est incomplète, non (0) Temps de consolidation : entre 1 mois (arthrodèses du pied) et 2 mois (ostéotomies métaphysaires de tibia) Intégration osseuse : ✓ Présence de liserés : oui (9), non (60) ✓ Densification de la zone injectée : zone densifiée (63), zone scléreuse ou raréfiée (6) ✓ Os cortical : normal (51/63), anormal (12/63) ✓ Os spongieux : normal (47/63), porotique (16/63)
Effets secondaires	3 cas de complications (4,3%) : réaction inflammatoire locale avec écoulement séreux par la plaie opératoire entraînant un retard de cicatrisation, 1 fois lors d'ostéotomie d'ouverture du tibia et 2 fois lors d'arthrodèse du pied.