

Avis de la Commission

24 septembre 2003

Cet avis est consécutif à la recommandation de la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations relative aux lignes génériques des substituts synthétiques de l'os du 5 février 2003 modifiée le 26 mars 2003.

Dispositif : VITOSS[®] SCAFFOLD, substitut synthétique de l'os

Modèles : En blocs (forme cylindrique) emballés en double sachet stérile :

CODE	VOLUME NET
2102-0013	1,2 cm ³ (1 bloc) : Ø = 9mm, h = 23mm
2102-0000	10 cm ³ (9 blocs) : Ø = 9mm, h = 23mm
2102-0001	20 cm ³ (18 blocs) : Ø = 9mm, h = 23mm

En petites pièces contenues dans des flacons en double sachet stérile :

CODE	VOLUME NET
2102-0014	5 cm ³ , taille = 1 à 4mm
2102-0003	10 cm ³ , taille = 1 à 4mm

Fabricant : ORTHOVITA Inc (USA)

Demandeur : ORTHOVITA EUROPE (Belgique)

Nature de la demande

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

Secrétariat de la Commission : AFSSaPS – Unité des Dispositifs Médicaux

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

Classe III, notification par TNO Certification (Pays-Bas) , N°0336.

■ Description

Substitut synthétique de l'os composé de phosphate tricalcique pur (>95%).

■ Fonctions assurées

Comblement osseux, ou renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Renforcement d'une structure osseuse ou comblement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstruction du stock osseux

■ Modalités d'utilisation

Contre-indication :

- Fracture du cartilage de conjugaison,
- Déficits des segments osseux,
- Situations où le site chirurgical peut être soumis à l'impact ou au stress excessif, y compris les circonstances dépassant la résistance mécanique du matériel prothétique ostéo-articulaire,
- Gêne vasculaire significative à proximité du site de greffe osseuse,
- Sites infectés,
- Cas où la stabilisation du site défectueux n'est pas possible,
- Cas où la couverture per-opératoire des tissus mous n'est pas prévue ou pas possible,
- Contact direct avec l'espace intra-articulaire,
- Cas où la greffe osseuse n'est pas conseillée.

Précaution d'emploi :

- La radio-opacité de VITOSS[®], soumis aux rayons X, peut masquer des pathologies sous-jacentes et doit être prise en compte lors de la lecture des radiographies,
- VITOSS[®] ne doit pas être employé comme support pour des vis de fixation,
- VITOSS[®] ne doit pas être employé pour réparer les déficits osseux dans les endroits où la couverture des tissus mous n'est pas possible.

Durée de vie :

- Durée de conservation de 3 ans.

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

Les substituts osseux sont utilisés, en alternative ou en complément aux autogreffes, pour combler une perte de substance osseuse, notamment en cas de pathologie ostéo-articulaire nécessitant soit une reconstruction, soit une consolidation, soit une fusion osseuse, lorsque celles-ci paraissent difficiles sans apport osseux supplémentaire.

Les substituts osseux sont indiqués dans des pathologies multiples et de gravité variable.

Les affections concernées par les substituts osseux, notamment ostéo-articulaires, sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

2 Rapport performances/risques

5 études sécurité-efficacité sont fournies dans le dossier. Elles sont toutes spécifiques de VITOSS[®].

□ Etude ¹ de Szpalski et al, 2002, niveaux de preuve ² 5

Objectif : Evaluer l'efficacité et l'innocuité de VITOSS[®] chez l'homme

Méthodologie : Etude de cas

Indications : Fracture d'un membre, ostéoporose, prothèse de genou

Critères d'inclusion : Patient ayant eu une ostéosynthèse du membre fracturé, ostéotomie ou remplacement de prothèse du genou

Critères d'exclusion : Non documenté

Nombre de sujets inclus : 9 (âgés de 20 à 87 ans)

Durée de suivi : 3 mois

Critères de jugement :

- Performance : Délai de guérison
Qualité de réparation sur radiographie à 6 semaines et 3 mois
- Risques : Effets indésirables observés

¹ Szpalski et al. Revue de chirurgie Orthopédique et réparatrice de l'appareil moteur. 2002; vol 8 : 2S166. Poster.

² Niveaux de preuve scientifique de la littérature

<u>Niveau de preuve scientifique de la littérature</u>
<u>Niveau 1</u> - Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles) - Méta-analyse
<u>Niveau 2</u> - Essais comparatifs randomisés peu puissants (risque alpha et bêta élevés)
<u>Niveau 3</u> - Essais comparatifs contemporains non randomisés - Etudes de cohorte
<u>Niveau 4</u> - Essais comparatifs avec série historique
<u>Niveau 5</u> - Série de cas

Résultats :

Critères de jugement	Groupe VITOSS [®]
Délai de guérison et qualité de réparation évalués sur radiographie à 6 semaines et 3 mois	– Une marche avec appui total a été autorisée à 8 semaines, chez 8 patients avec perte osseuse au niveau du membre inférieur – 1 patient avec pseudoarthrose des 2 os de l'avant-bras et fracture de matériel d'ostéosynthèse a guéri sans complication après reprise et greffe de VITOSS[®] – Disparition progressive de la trame triphosphocalcique observée sur radiographie chez les 9 patients : quasi totale à 3 mois
Effets indésirables	– Pas d'effet indésirable observé

❑ Etude ³ Le Huec et al, 2002, niveaux de preuve ² 5

Objectif : Evaluer si les complications provoquées par la prise du greffon au niveau de la crête iliaque peuvent diminuer par la mise en place de VITOSS[®] dans la zone de prélèvement. Evaluer la régénération de l'os et la résorption de VITOSS[®]

Méthodologie : Etude de cas

Indications : Pathologie rachidienne

Critères d'inclusion : Patients opérés d'une pathologie rachidienne ayant reçu VITOSS[®] pour le comblement d'un prélèvement cortico-spongieux unicortical au niveau de la crête iliaque antérieure et postérieure

Critères d'exclusion : *Non documenté*

Nombre de sujets inclus : 20

Durée de suivi : 12 mois

Critères de jugement :

- Performances : Régénération osseuse et résorption du tissu osseux évaluées par examen tomodensitométrique à 6 et 12 mois (1 biopsie chirurgicale chez 1 patient) / examen histologique
- Risques : Complications

Résultats :

Critères de jugement	Groupe VITOSS [®]
Régénération osseuse et résorption du tissu osseux évaluées par examen tomodensitométrique à 6 et 12 mois (1 biopsie chirurgicale chez 1 patient) / examen histologique	– Mesure de la densité minérale au centre et autour du site de prélèvement montrant 50% de comblement du déficit en moyenne – 5 patients présentaient un comblement entre 80 et 100% – 5 patients présentaient un comblement de très faible volume – 10 patients présentaient un comblement partiel de la zone de prélèvement – Régénération osseuse importante d'après l'analyse microscopique – Douleur moyenne de 1,6 sur une échelle visuelle analogique durant 10 à 12 mois de suivi – A 12 mois, seul 1 patient prenait de manière épisodique des antalgiques
Complications	– Aucun hématome post-opératoire retrouvé – Aucune infection

³ Le Huec JC. Revue de chirurgie Orthopédique et réparatrice de l'appareil moteur, 2002 ; vol 8 : 2S169. Poster

❑ **Etude⁴ Hinz P, 2002, niveaux de preuve² 5**

Objectif : Evaluation radiographique et/ou histologique de VITOSS[®] administré après traumatismes

Méthodologie : Etude de cas

Indications : Fracture du radius, fracture du plateau tibial, fracture de la base de la tête de l'humérus, fracture du calcanéum

Critères d'inclusion : Fracture entraînant un déficit osseux comblé par VITOSS[®]

Critères d'exclusion : *Non documenté*

Nombre de sujets inclus : 6

Durée de suivi : 9 mois

Critères de jugement :

- Performances : Evaluation radiologique et/ou histologique de la résorption de VITOSS[®] et de la régénération osseuse
- Risques : *Non documenté*

Résultats :

Critères de jugement	Groupe VITOSS [®]
Evaluation radiologique et/ou histologique de la résorption de VITOSS [®] et de la régénération osseuse	- Patient 1 : Site de prélèvement, tibia proximal, pour greffe autologue après fracture du radius. L'os reformé du site donneur était consolidé à 7 mois et l'implant résorbé - Patient 2 : Fracture tibiale. Comblement du déficit osseux résultant. A 4 mois le nouvel os est comblé et consolidé - Patient 3 : Comblement de la tête humérale. A 23 mois, la fracture est consolidée - Patient 4 : Réparation après fracture calcanéum. Le patient est capable de s'appuyer de tout son poids sur le membre. Une douleur est persistante lors de marche prolongée et la mobilité articulaire est limitée - Patient 5 : Réparation après fracture calcanéum. Dislocation et destruction plus importante que pour le patient 4. Le patient est capable de s'appuyer de tout son poids sur le membre. Une douleur est persistante lors de la marche prolongée et la mobilité articulaire est limitée – Patient 6 : Réparation après fracture des 2 calcanéums. A 7 mois consolidation des fractures et maintien des réductions. A 9 mois, biopsie du calcanéum dont l'analyse montre une guérison avec présence d'os neuf dans les régions où VITOSS[®] a été placé

⁴ Hinz. Orthopedics. 2002 ; vol 25 number 5 : S597 – S600

❑ **Etude⁵ Meadows, 2002, niveaux de preuve² 5**

Objectif : Evaluer l'efficacité, la sécurité de VITOSS[®] dans l'arthrodèse intervertébrale, le recours de la greffe osseuse d'origine iliaque, le niveau de douleur du site donneur (crête iliaque)

Méthodologie : Etude prospective ouverte

Indications : Pathologie rachidienne nécessitant une arthrodèse

Critères d'inclusion : Présence d'une douleur dans le bas du dos due à des conditions de dégénérescence de la colonne vertébrale nécessitant une laminectomie de décompression suivie de fusion intertransverse postérolatérale bilatérale ou de fusion postérieure des corps vertébraux

Critères d'exclusion : *Non documenté*

Nombre de sujets inclus : 50

Durée de suivi : 6 mois

Critères de jugement :

- Performances : Suivi clinique et radiologique évaluant l'efficacité et sécurité de la fusion
le recours à l'autogreffe osseuse iliaque
le niveau de douleur du site donneur (crête iliaque)
- Risques : Complications

Résultats :

Critères de jugement	Groupe VITOSS [®]
Efficacité et sécurité de la fusion / recours à l'autogreffe osseuse iliaque / niveau de douleur du site donneur (crête iliaque). Suivi clinique et radiologique	- Progression de la consolidation chez tous les patients. <i>Non documentée</i> - Recours à l'autogreffe osseuse iliaque : évitée complètement chez 7 (14%) - Douleur : incidence et intensité de la douleur au niveau du site donneur abaissée (seuls 3 patients indiquaient une douleur au niveau du site donneur)
Complications	- Complications : observées chez 21 patients

❑ **Etude⁶ Linovitz R et al, 2002, niveaux de preuve² 5**

Objectif : Evaluation de VITOSS[®] lors des fusions des corps vertébraux dans le traitement de pathologie dégénérative discale lombaire

Méthodologie : Etude de cas

Indications : Dégénérescence discale chez 6 patients, 1 spondylolisthésis

Critères d'inclusion : Patient ayant subi une fusion des corps vertébraux avec VITOSS[®]

Critères d'exclusion : *Non documenté*

Nombre de sujets inclus : 7

Durée de suivi : 6 mois

Critères de jugement :

- Performances : Solidité des fusions / Evaluation radiologique
- Risques : *Non documenté*

⁵ Meadow GR. Orthopedics. 2002 ; vol 25 number 5 : S579 – S584

⁶ Linovitz R. Orthopedics. 2002 ; vol 25 number 5 : S585 – S589.

Résultats :

Critères de jugement	Groupe VITOSS [®]
Solidité des fusions / Evaluation radiologique	- Fusions intervertébrales solides chez 7 patients traités entre 3 et 6 mois en post-opératoire - Aucun subside d'allogreffe, ni extrusion, fracture ou résorption - Aucune perte/déstabilisation de fixation pédiculaire observée

Les domaines d'application et la taille des essais sont très hétérogènes.

Au total, le rapport performances / risques de VITOSS[®] est comparable aux produits de la même catégorie et déjà admis au remboursement.

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

Lorsqu'un apport de tissus osseux est nécessaire, la greffe d'os autologue est la technique de référence, suivie des allogreffes. Les substituts synthétiques de l'os sont utilisés en alternative ou en association aux autogreffes et allogreffes lorsque celles-ci sont insuffisantes qualitativement ou quantitativement. Leur utilisation permet de diminuer ou d'éviter l'importance du prélèvement osseux autologue, essentiellement d'origine iliaque, dont la morbidité est connue.

Cette position d'appoint ou de recours est difficile à préciser (comme pour l'indication d'une autogreffe) car elle est dépendante d'autres éléments de la stratégie thérapeutique (type d'ostéosynthèse, ambition fonctionnelle, besoin de mobilisation précoce...).

Au total, VITOSS[®] se situe dans la stratégie thérapeutique au même niveau que les autres substituts synthétiques de l'os.

4 Intérêt pour la santé publique

Les affections concernées par les substituts osseux présentent un intérêt pour la santé publique, compte tenu de leur caractère de gravité, leur fréquence et leur coût.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu de VITOSS[®] 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.

III – Eléments conditionnant le service rendu

■ Indications

Comblement osseux, ou renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, sans ambition mécanique, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux.

■ Modalités de prescription et d'utilisation

Sans objet.

■ Spécifications techniques minimales

Sans objet.

IV – Amélioration du service rendu

Deux études cliniques comparatives sont fournies dans le dossier.

❑ Etude⁷ Liljenqvist U, 2002, niveaux de preuve² 2

Objectif : Evaluer l'efficacité de VITOSS[®] comme extenseur de l'autogreffe dans la correction postérieure de la scoliose idiopathique avec fusion vertébrale dans 2 groupes de patients

Méthodologie : Etude prospective, randomisée

– 1 groupe contrôle de 8 patients : autogreffe d'os prélevé localement + **greffon iliaque d'os spongieux seul ou d'os corticospongieux**

– 1 groupe de 7 patients VITOSS[®] : autogreffe d'os prélevé localement + 15ml ou 30ml de VITOSS[®]

Indications : Scoliose idiopathique avec fusion vertébrale

Critères d'inclusion : Scoliose à courbe simple ou double

Critères d'exclusion : *Non documenté*

Nombre de sujets inclus : 15

Durée de suivi : 12 mois

Stratégies comparées : Autogreffe osseuse seule.

Critères de jugement : Réduction de l'angle de la scoliose, pertes de sang intra-opératoires, durée d'intervention, complications.

Résultats :

Critères de jugement	Groupe VITOSS [®]	Groupe contrôle	Significativité
Réduction de l'angle de la scoliose	- de 66,3° à 31°	- de 66,5° à 24,1°	ND
Pertes de sang intra-opératoires	- 700ml	- 800ml	ND
Durée d'intervention	- 180 minutes	- 210 minutes	ND
Complications	- Pas de complication per-opératoire		

ND : Non documentée

❑ Etude⁸ Gunzburg R et al, 2002, niveaux de preuve² 2, (étude en cours : données de tolérance)

Objectif : Evaluer l'efficacité et l'innocuité de VITOSS[®] comme additif au matériel de greffe chez les patients ayant une fusion vertébrale.

Méthodologie : Etude prospective ouverte, randomisée incluant des patients ayant reçu de **l'os autologue** sur un des cotés et de l'os autologue supplémenté avec VITOSS[®] sur le côté opposé (ratio 1:1 basé sur le poids des matériaux) au niveau des joints facettes et des processus transversaux. **Indications :** Scoliose idiopathique avec fusion vertébrale

Critères d'inclusion : Patients nécessitant une fusion des corps vertébraux

Critères d'exclusion : *Non documentée*

Nombre de sujets inclus : 40

Durée de suivi : 12 mois

Stratégies comparées : Os autologue seul

Critères de jugement : Niveau de l'os mesuré au niveau des fusions évalué par tomographie. Scintigraphie, évaluations fonctionnelles et de qualité de vie, degré et succès de la fusion vertébrale

⁷ Liljenqvist U. International Meeting on Advanced Spine Techniques. May 2002. Montreux, Switzerland. Poster.

⁸ Gunzburg R. Orthopedics. 2002 ; vol 25 number 5 : S591 – S595.

Résultats : 11 patients analysés.

Critères de jugement	Groupe VITOSS [®]	Groupe contrôle	Significativité
Niveau de l'os mesuré au niveau des fusions évalué par tomographie	- Les résultats complets de cette évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de l'utilisation de VITOSS[®] dans la fusion vertébrale n'ont pas encore été publiés - Les résultats d'efficacité ne sont pas fournis - Pas d'effet indésirable observé		
Evaluations fonctionnelles et de qualité de vie			
Scintigraphie			
Degré et succès de la fusion vertébrale			

Les études comparatives fournies ne mettent pas en évidence le bénéfice clinique particulier de VITOSS[®] d'après les critères de jugement choisis par rapport aux substituts osseux de mêmes types.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (V) de VITOSS[®] par rapport aux autres substituts synthétiques de l'os inscrits.

VI – Population cible

Compte tenu du fait que les indications de comblement par les greffons ou les substituts osseux ne sont pas suffisamment précisées, l'estimation de la population cible n'est pas possible.

**RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D’EVALUATION
DES PRODUITS ET PRESTATIONS**

NOM :	VITOSS[®] , substitut synthétique de l’os
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications :	Comblement osseux, ou renforcement d’une perte de substance osseuse d’origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d’une reconstitution du stock osseux
Conditions de prescription et d’utilisation :	Sans objet
Spécifications techniques :	Sans objet
ASR :	Absence d’Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux substituts synthétiques de l’os inscrits
Type d’inscription :	Ligne générique (rubrique phosphate tricalcique pur)
Durée d’inscription :	Sans objet
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l’inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Non déterminée