

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
04 décembre 2018

Faisant suite à l'examen du 22/10/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 06/11/2018.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 04/12/2018. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 04/12/2018.

CONCLUSIONS**GLASSBONE INJECTABLE PUTTY, substitut osseux synthétique injectable**

Demandeur / Fabricant : NORAKER (France)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indications revendiquées :	Apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de GLASSBONE INJECTABLE PUTTY.

Données analysées :	Aucune donnée clinique spécifique de GLASSBONE INJECTABLE PUTTY.
---------------------	--

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et référence proposés par le demandeur sont les suivants :

Référence	Désignation	Granulométrie (mm)	Volume final (cm ³)
GB-IP1.0	GLASSBONE INJECTABLE PUTTY (GB-IP)	0,09 à 0,71 mm	1
GB-IP2.5			2,5
GB-IP5.0			5
GB-IP10			10

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile, seringue pré-remplie conditionnée dans un double sachet thermoscellé, le tout inséré dans une boîte cartonnée.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications recommandées par la CNEDiMTS en 2013, à savoir : apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les comparateurs proposés sont les suivants :

- Comparateurs dans la LPPR actuelle : substituts osseux synthétiques déjà inscrits sur la LPPR,
- Comparateurs retenus par la Commission suite à son avis du 28 mai 2013 relatif à la révision des descriptions génériques des substituts osseux : les différentes descriptions génériques relatives aux substituts osseux synthétiques.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Première demande d'inscription sous nom de marque sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le LNE/G-MED (n° 0459), France.

03.2. DESCRIPTION

GLASSBONE INJECTABLE PUTTY est un substitut osseux résorbable, d'origine synthétique.

Il est constitué à 70% de granules de verre bioactif 45S5 (granulométries de 0,09-0,71 mm) et à 30% d'un liant polymère de polyéthylène glycol (PEG) / glycérol, qui vise à faciliter l'injection du produit.

Le demandeur souligne que 1 cm³ de GLASSBONE INJECTABLE PUTTY contient 1g de verre bioactif 45S5, correspondant à autant de produit que dans 1 cm³ de GLASSBONE (version granules).

La composition du verre bioactif 45S5 est la suivante :

- Oxyde de silicium (SiO₂) : 45%,
- Oxyde de sodium (Na₂O) : 24,5%,
- Oxyde de calcium (CaO) : 24,5%,
- Oxyde de phosphore (P₂O₅) : 6%.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

GLASSBONE INJECTABLE PUTTY est un substitut osseux de la classe des bioverres, indiqué dans le comblement ou la reconstruction des pertes de substance osseuse.

Les propriétés biomécaniques de GLASSBONE INJECTABLE PUTTY ne lui confèrent pas de résistance mécanique.

03.4. ACTE(S) ASSOCIE(ES)

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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

- Révision des substituts osseux : avis du 28 mai 2013

L'arrêté du 20 mars 2009¹, publié au journal officiel du 25 mars 2009, a fixé, au titre de l'année 2011, les descriptions génériques correspondant aux « substituts osseux » comme devant faire l'objet d'un examen en vue du renouvellement de leur inscription.

S'appuyant sur le rapport² d'évaluation technologique relatif aux substituts osseux, la Commission a recommandé, par avis du 28 mai 2013³, une actualisation de la nomenclature des substituts osseux inscrits à la LPPR. Elle en a précisé leurs indications générales. La prise en charge est assurée dans le cas d'un apport osseux de substitution (comblement,

¹ Arrêté du 20 mars 2009 fixant pour l'année 2011, par catégorie homogène de produits et prestations, les descriptions génériques devant faire l'objet d'un examen en vue du renouvellement de leur inscription conformément à l'article 27 du décret n° 2004-1419 du 23 décembre 2004 relatif à la prise en charge des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République Française le 25/03/2009. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

² Rapport d'évaluation relatif aux substituts osseux. HAS mai 2013. www.has-sante.fr

³ Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013, relatif aux substituts osseux. HAS. 2013. <http://www.has-sante.fr>

reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

La Commission s'est prononcée, selon les caractéristiques des substituts osseux, soit pour la création de descriptions génériques définies notamment par des spécifications techniques précises, soit pour une inscription sous nom de marque.

Les spécifications techniques minimales générales des descriptions génériques définies pour les substituts osseux synthétiques incluent ceux composés **exclusivement** d'un ou plusieurs des biomatériau(x) suivant(s), hors phase aqueuse :

- hydroxyapatite (HAP) ;
- phosphate tricalcique β (TCP β) ;
- phosphate dicalcique (DCP) ;
- phosphate dicalcique dihydraté (DCPD) ;
- phosphate de calcium tétracalcique (TTCP) ;
- sulfate de calcium (CaSO₄) ;
- carbonate de calcium (CaCO₃) ;
- **bioverres** [oxydes de silicium (SiO₂), de sodium (Na₂O), de calcium (CaO), de phosphore (P₂O₅)].

Pour une inscription sous nom de marque, la commission a précisé qu'au minimum une étude observationnelle bien menée est attendue, avec un critère de jugement en accord avec l'indication revendiquée et un suivi de 6 à 24 mois, selon la situation clinique concernée.

La proposition de nomenclature n'a pas fait l'objet de publication au journal officiel au jour de cet avis, que ce soit pour les substituts d'origine synthétique ou pour ceux contenant des dérivés d'origine animale.

▪ avis du 29 mai 2018⁴ relatif à GLASSBONE GBD :

La Commission a rendu un avis sur le produit GLASSBONE GBD, composé exclusivement de granules de verre bioactif 45S5 résorbable. Ce produit répond aux spécifications techniques minimales des lignes génériques recommandées par la Commission. Celle-ci s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V (absence) par rapport aux substituts osseux synthétiques et aux substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale, déjà inscrits sur la LPPR.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

La demande repose sur :

- 2 séries de cas rétrospectives portant sur l'utilisation de GLASSBONE (version granules) dans la gingivopériostoplastie⁵ et a chirurgie du rachis⁶ ;
- le protocole⁷ d'une étude clinique observationnelle monocentrique (France) utilisant GLASSBONE (version granules) dans le cadre des reprises d'arthroplastie de hanche ;
- une étude⁸ contrôlée randomisée monocentrique spécifique de GLASSBONE (version granules) ;
- 9 études cliniques comparatives, dont 8 études contrôlées randomisées : Lindfors *et al.* 2010⁹, Lindfors *et al.* 2008¹⁰, Lindfors *et al.* 2007¹¹, Sun *et al.* 2009¹², Heikkilä *et al.* 2011¹³,

⁴ Avis CNEDiMTS du 29 mai 2018, relatif à GLASSBONE, substitut osseux synthétique. HAS. 2018. <http://www.has-sante.fr>

⁵ Adam S, Sama HD, Dégardin N, Gallucci A, Bellot-Samson V, Bardot J. The gingivo periosto plastic surgery with osseous substitute: Technique and first results. Ann Chir Plast Esthet. 2016 Aug;61(4):257-62

⁶ Etude rétrospective monocentrique non publiée, menée par le Pr Barrey (protocole et rapport d'étude non transmis)

⁷ Reprise de prothèse de hanche avec un défaut acétabulaire faible à modéré : comblement avec le substitut osseux GLASSBONE granule. NORAKER. Version 1.2 du 22/03/2018

⁸ Bahammam MA. Effectiveness of bovine-derived xenograft versus bioactive glass with periodontally accelerated osteogenic orthodontics in adults: a randomized, controlled clinical trial. BMC Oral Health. 2016 Nov 30;16(1):126

Pernaa et al. 2011¹⁴, Hao et al. 2004¹⁵, Rantakokko et al. 2012¹⁶, Frantzen et al. 2011¹⁷, portant sur plusieurs substituts osseux composés de verre bioactifs utilisés en chirurgie (tumeurs osseuses bénignes, fractures tibiales, notamment).

L'ensemble de ces études avait été fourni lors de la demande d'inscription du produit GLASSBONE (version granules). Elles ne sont pas retenues en raison de leur caractère non spécifique, ne permettant pas de démontrer l'intérêt propre de GLASSBONE INJECTABLE PUTTY.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Le substitut osseux GLASSBONE INJECTABLE PUTTY contient un polymère. Il ne répond pas aux spécifications techniques minimales des lignes génériques recommandées par la Commission.

Aucune donnée clinique spécifique de GLASSBONE INJECTABLE PUTTY n'est disponible. Un protocole d'une étude clinique observationnelle utilisant GLASSBONE INJECTABLE PUTTY (70% GLASSBONE / 30% polymère) est fourni. Cette étude vise à évaluer la performance et la sécurité du produit dans le renfort parodontal minéralisé chez des patients adultes sous traitement orthodontique. Cette étude étant en cours, les résultats ne sont pas disponibles (rapport d'étude non transmis).

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun événement sur les 724 unités vendues en France et à l'étranger depuis le début de sa commercialisation (31 août 2017) au 13 juin 2018.

Au total concernant GLASSBONE INJECTABLE PUTTY, aucune donnée clinique spécifique n'est disponible. Ce produit, composé de bioverre auquel est ajouté un polymère, ne répond pas aux spécifications techniques minimales des substituts osseux pour lesquels la Commission a recommandé l'inscription sous descriptions génériques en 2013.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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. La prise en charge est assurée lors d'un apport osseux de

⁹ Lindfors NC, Koski I, Heikkilä JT, Mattila K, Aho AJ. A prospective randomized 14-year follow-up study of bioactive glass and autogenous bone as bone graft substitutes in benign bone tumors. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2010 Jul;94(1):157-64

¹⁰ Lindfors NC, Heikkilä JT, Koski I, Mattila K, Aho AJ. Bioactive glass and autogenous bone as bone graft substitutes in benign bone tumors. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2009 Jul;90(1):131-6

¹¹ Lindfors NC, Heikkilä JT, Aho AJ. Long-term evaluation of blood silicon and osteocalcin in operatively treated patients with benign bone tumors using bioactive glass and autogenous bone. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2008 Oct;87(1):73-6

¹² Sun JY, Hao SC, Sun RB, Yang YS. Treatment of high-energy tibial shaft fractures with internal fixation and early prophylactic NovaBone grafting. Orthop Surg. 2009 Feb;1(1):17-21

¹³ Heikkilä JT, Kukkonen J, Aho AJ, Moisander S, Kyrrönen T, Mattila K. Bioactive glass granules: a suitable bone substitute material in the operative treatment of depressed lateral tibial plateau fractures: a prospective, randomized 1 year follow-up study. J Mater Sci Mater Med. 2011 Apr;22(4):1073-80

¹⁴ Pernaa K, Koski I, Mattila K, Gullichsen E, Heikkilä J, Aho A, Lindfors N. Bioactive glass S53P4 and autograft bone in treatment of depressed tibial plateau fractures - a prospective randomized 11-year follow-up. J Long Term Eff Med Implants. 2011;21(2):139-48

¹⁵ Hao S, Sun J, Wang Y, Wu J. The clinical evaluation of NovaBone for the treatment of tibial fractures. Jiangsu Med. Feb 2004; 30 (2): 84

¹⁶ Rantakokko J, Frantzen JP, Heinänen J, Kajander S, Kotilainen E, Gullichsen E, Lindfors NC. Posterolateral spondylodesis using bioactive glass S53P4 and autogenous bone in instrumented unstable lumbar spine burst fractures. A prospective 10-year follow-up study. Scand J Surg. 2012;101(1):66-71

¹⁷ Frantzen J, Rantakokko J, Aro HT, Heinänen J, Kajander S, Gullichsen E, Kotilainen E, Lindfors NC. Instrumented spondylodesis in degenerative spondylolisthesis with bioactive glass and autologous bone: a prospective 11-year follow-up. J Spinal Disord Tech. 2011 Oct;24(7):455-61

substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

L'absence de donnée clinique spécifique de GLASSBONE INJECTABLE PUTTY ne permet pas d'établir sa place dans les stratégies thérapeutiques relevant de l'utilisation des substituts osseux.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

En l'absence de données spécifiques, l'intérêt de GLASSBONE INJECTABLE PUTTY ne peut être déterminé dans le comblement de perte de substance osseuse.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les substituts osseux sont utilisés dans le cas d'un apport osseux de substitution dans des pathologies diverses qui entraînent toutes une atteinte importante de la qualité de la vie des patients.

Les affections concernées par les substituts de l'os, notamment ostéoarticulaires, sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE 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.

04.2.3. IMPACT

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'apport osseux de substitution, apporté par l'ensemble des substituts osseux, a un intérêt pour la santé publique en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse. L'intérêt thérapeutique propre à GLASSBONE INJECTABLE PUTTY ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription de GLASSBONE INJECTABLE PUTTY sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.