

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

10 mars 2020

*Faisant suite à l'examen du 25 février 2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis
le 10 mars 2020*

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

Demandeur / Fabricant : NORAKER (France)

Indiquer modèles et références retenus (cf. page 3)

Indications retenues :	Apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s) :	Les autres substituts osseux inscrits sur la LPPR
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux autres substituts osseux inscrits sur la LPPR
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données non spécifiques :</u> Le rapport d'évaluation technologique de la HAS et l'avis de la CNEDiMTS, relatif aux substituts osseux. <u>Données spécifiques :</u> - Une étude clinique post-marché, rétrospective, observationnelle, descriptive, bicentrique sur 330 patients (398 arthrodèses), suivis jusqu'à 12 mois. - Les résultats intermédiaires d'une étude clinique prospective, observationnelle, monocentrique (France, multi-opérateur), sur 31 patients suivis jusqu'à 24 mois (suivi disponible à 10 mois).
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles définies sur la LPPR, à savoir : - Les conditions précises dans lesquelles la résorption et la résistance à la compression des biomatériaux ont été évaluées doivent être renseignées. L'absence de résistance à la compression doit également être documentée, le cas échéant. - Le conditionnement doit faire mention du volume final de comblement exprimé en cm³ et non du volume ou de la masse de poudre. Celles définies sur la LPPR, à savoir : - Précautions d'emploi : Le recours aux substituts osseux est proscrit en milieu septique, dans l'os irradié (selon des critères radiologiques indiquant une ostéo-nécrose), en cas de brèche méningée dans la chirurgie crânio-rachidienne. Une mise en garde sur leur utilisation est de rigueur chez les patients traités par biphosphonates et dans les situations cliniques particulières (tumeur, chimiothérapie en cours, immunodéficience, diabète non équilibré, allergies,...). - Conditions de prise en charge : Le chirurgien doit utiliser le conditionnement optimal en termes de volume et de forme. A défaut, le recours à plusieurs unités de substituts osseux doit être envisageable, en quantité la plus restreinte possible, en fonction du volume à combler.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	En l'absence de données épidémiologiques, la population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe des substituts osseux était de l'ordre de 35 000 patients en 2013. Le nombre de substituts osseux remboursés est en croissance constante (moins de 10% par an) depuis 2011, suggérant une augmentation de cette population rejointe.

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 pour les substituts osseux, 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 à la suite de 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

Deuxième 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 substances osseuses.

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

03.4. ACTES

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 DE L'AVIS/DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

S'appuyant sur le rapport¹ d'évaluation technologique relatif aux substituts osseux, la Commission a précisé, dans son avis du 28 mai 2013², les indications générales des substituts osseux. La prise en charge est assurée dans le cas d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

¹ Rapport d'évaluation relatif aux substituts osseux. HAS mai 2013. www.has-sante.fr

² Avis CNEDIMTS du 28 mai 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/substituts_osseux_28_mai_2013_dm_eval3_avis.pdf

Les spécifications techniques minimales générales des descriptions génériques définies par la Commission 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)].

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

Pour une inscription sous nom de marque, 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.

Dans son avis du 04 décembre 2018³, la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant en réponse à une première demande d'inscription relative à GLASSBONE INJECTABLE PUTTY. Aucune donnée clinique spécifique n'était fournie.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données cliniques non spécifiques portent sur des études relatives au produit GLASSBONE (version granules), à savoir :

- 1 étude⁴ contrôlée randomisée monocentrique ;
- 2 séries de cas rétrospectives^{5,6}.

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

La demande repose sur 3 études cliniques spécifiques, parmi lesquelles l'étude non publiée Al Tamami *et al.*⁷ n'est pas retenue en l'absence de protocole et de rapport d'étude.

Etude Darnis *et al.*⁸:

Il s'agit d'une étude clinique post-marché, observationnelle, descriptive, bicentrique (2 centres en France), avec recueil rétrospectif des données de patients opérés entre septembre 2017 et janvier 2019. Elle vise à évaluer en vie réelle la tolérance du substitut

³ Avis de la Commission du 04 décembre 2018 relatif à GLASSBONE INJECTABLE PUTTY, substitut osseux synthétique injectable. HAS, 2018. www.has-sante.fr

⁴ 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

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

⁶ Barrey C, Broussolle T. Clinical and radiographic evaluation of bioactive glass in posterior cervical and lumbar spinal fusion. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2019 Dec;29(8):1623-1629

⁷ Al Tamami N., Fieux M., Zaouche S., Tringali S. Preliminary results on the tolerability of bioactive synthetic bone substitute 45S5 in cholesteatoma surgery. Non publié.

⁸ Darnis A., Barrey C., Sassi D., Freitas Olim E., Afathi M., Silvestre C. Results of Glassbone Injectable Putty in spine surgery: evaluation of tolerance and performances at 12 months. White paper 2019

osseux GLASSBONE INJECTABLE PUTTY dans le cadre de pathologies dégénératives du rachis. Le critère de jugement principal est le taux de complications à 6 mois et/ou 12 mois.

Les principaux résultats rapportent que 330 patients (398 arthrodèses) âgés en moyenne de 57 ans [18-82] ont été inclus. Les principales pathologies concernées sont les discopathies dégénératives (n=136) et les déformations dégénératives (n=88). Aucune complication neurologique ou générale n'a été observée. En post-chirurgie, 23 complications immédiates ont été rapportées (nombre de patients non renseigné dans le rapport d'étude) :

- 13 infections (3,9%) ;
- 1 inflammation (1%) ;
- 7 complications mécaniques (non précisées - 2,1%) ;
- 2 hématomes (2%).

Au cours du suivi clinique, 20 complications mécaniques ont été rapportées (6%, dont reprise d'arthrodèse, ablation de vis, prolongation de matériel). Par ailleurs, 6 pseudarthroses (2%) ont été observées. Aucune infection tardive ou complication neurologique n'a été rapportée.

L'ensemble des complications ont été jugées comme en lien avec la pratique chirurgicale et non avec le produit GLASSBONE INJECTABLE PUTTY.

D'un point de vue méthodologique, le caractère rétrospectif de l'étude constitue sa principale limite. La répartition des patients au sein des 2 centres n'est pas précisée. La durée moyenne de suivi n'est pas renseignée. Par ailleurs, le rapport d'étude ne renseigne pas le nombre de patients analysés au cours du suivi clinique et des données sont manquantes (120 radiographies disponibles pour les 330 patients).

Etude Straub et al.⁹:

Il s'agit d'une étude clinique, observationnelle, monocentrique (France, multi-opérateur), avec recueil prospectif des données de patients opérés entre janvier 2018 et juillet 2019. Les critères d'inclusion portent sur des patients adultes et nécessitant un renfort parodontal minéralisé (RPM)¹⁰. Le produit de comblement utilisé est GLASSBONE INJECTABLE PUTTY. L'objectif de cette étude est d'évaluer les modifications quantitatives du support parodontal après RPM. Etant en cours, les résultats finaux ne sont pas disponibles (rapport d'étude intermédiaire transmis).

Le critère de jugement principal est la mesure de l'épaisseur de l'os alvéolaire (en mm) dans la zone de renfort à mi-hauteur radiculaire. Il est mesuré à 8-12 mois après intervention en dehors d'un traitement orthodontique et à 18-24 mois si un traitement orthodontique est en cours.

Les principaux résultats rapportent que 31 patients (âgés en moyenne de 32,5 ans [18-54]) ont été inclus. Au dernier suivi disponible, à 10 mois, 19/31 patients ont terminé leur suivi (janvier 2020 pour les autres). Aucun perdu de vue n'a été rapporté. Les résultats relatifs au critère de jugement principal ne sont pas rapportés.

D'un point de vue méthodologique, il s'agit d'une série de cas, menée sur un faible effectif (31 patients inclus). Aucune information n'est apportée sur la représentativité de ces patients par rapport aux patients traités dans le centre sur la période prise en compte. L'analyse intermédiaire transmise n'est pas prévue au protocole. Elle ne rapporte pas les données relatives au critère de jugement principal sur l'efficacité du renfort minéralisé. Cette étude est menée en chirurgie dentaire, indication non représentative des situations cliniques larges couvertes par l'indication revendiquée et du champ de la LPPR.

⁹ Modifications quantitatives du support parodontal par renfort parodontal minéralisé avec le substitut osseux GLASSBONE INJECTABLE PUTTY, avec ou sans traitement orthodontique. HCL Lyon Sud. Investigateur principal : Dr Straub B. Rapport intermédiaire. Septembre 2019

¹⁰ Renfort parodontal minéralisé (RPM) : techniques de chirurgie parodontale qui consiste à réaliser une corticotomie avec apport de substitut osseux au niveau alvéolaire, dans le but d'augmenter l'épaisseur de l'os alvéolaire pour renforcer le parodonte du patient.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables survenus dans l'étude Darnis *et al.*⁹, relevant du critère de jugement principal, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données spécifiques (cf. *supra*).

Dans le rapport intermédiaire de l'étude Straub *et al.*⁹, les événements suivants ont été observés :

- En per-opératoire : 2 hématomes ;
- A 8 ou 15 jours (selon les patients) : 5 cas d'inflammation ;
- A 2 mois : 4 cas de légère inflammation liée à la plaque dentaire et au tartre.

Les cas d'inflammation rapportés sont jugés comme sans lien avec le produit GLASSBONE INJECTABLE PUTTY.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun événement sur plus de 9 000 unités vendues en France et à l'étranger depuis le début de sa commercialisation (31 août 2017).

Au total, par rapport à la première demande d'inscription, 2 études cliniques spécifiques du produit GLASSBONE INJECTABLE PUTTY sont retenues. L'étude Darnis et al, menée en chirurgie du rachis, est de type exploratoire. La seconde étude, en cours, est conduite en chirurgie dentaire, indication non représentative des situations larges de comblement relevant d'une prise en charge dans le cadre de la LPPR, celle-ci ne couvrant pas les dispositifs médicaux utilisés par un chirurgien-dentiste. Ces 2 études rapportent toutefois une utilisation dans le comblement osseux sans complication liée à GLASSBONE INJECTABLE PUTTY.

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 et les substituts synthétiques. La prise en charge est assurée lors d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

Le substitut osseux GLASSBONE INJECTABLE PUTTY occupe la même place dans la stratégie thérapeutique que les autres substituts osseux inscrits sur la LPPR.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Aucune donnée clinique ne permet de comparer GLASSBONE INJECTABLE PUTTY aux autres substituts osseux. Néanmoins, la Commission estime que l'intérêt de GLASSBONE INJECTABLE PUTTY est celui d'un substitut osseux inscrit sur la LPPR.

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. ÉPIDÉMIOLOGIE 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 tels que GLASSBONE INJECTABLE PUTTY, a un intérêt pour la santé publique en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu par GLASSBONE INJECTABLE PUTTY 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.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Celles définies sur la LPPR, à savoir :

- Les conditions précises dans lesquelles la résorption et la résistance à la compression des biomatériaux ont été évaluées doivent être renseignées. L'absence de résistance à la compression doit également être documentée, le cas échéant.
- Le conditionnement doit faire mention du volume final de comblement exprimé en cm³ et non du volume ou de la masse de poudre.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles définies sur la LPPR, à savoir :

- Précautions d'emploi :

Le recours aux substituts osseux est proscrit en milieu septique, dans l'os irradié (selon des critères radiologiques indiquant une ostéo-nécrose), en cas de brèche méningée dans la chirurgie crânio-rachidienne.

Une mise en garde sur leur utilisation est de rigueur chez les patients traités par biphosphonates et dans les situations cliniques particulières (tumeur, chimiothérapie en cours, immunodéficience, diabète non équilibré, allergies,...).

- Conditions de prise en charge :

Le chirurgien doit utiliser le conditionnement optimal en termes de volume et de forme. A défaut, le recours à plusieurs unités de substituts osseux doit être envisageable, en quantité la plus restreinte possible, en fonction du volume à combler

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

La Commission a retenu comme compareurs les autres substituts osseux inscrits à la LPPR, qu'ils soient d'origine synthétique ou issus de dérivés d'origine animale compte tenu de la stratégie thérapeutique du comblement osseux.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Aucune étude clinique comparant GLASSBONE INJECTABLE PUTTY à un autre substitut osseux n'a été fournie.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux autres substituts osseux inscrits sur la LPPR.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

En l'absence de données épidémiologiques, la population cible ne peut être estimée.

Lors de la réévaluation de cette catégorie de produits en 2013, la population rejointe des substituts osseux était estimée **de l'ordre de 35 000 patients par an**. Toutefois, ce nombre est sous-estimé du fait de l'absence de données de remboursement en chirurgie dentaire.

A noter, le nombre de substituts osseux remboursés est en croissance constante (moins de 10% par an) depuis 2011 (tableau ci-dessous)¹¹ :

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Secteur Ex-DG	12 733	13 642	13 608	14 224	14 627	15 767	15 742	16 161
Secteur Ex-OQN	22 268	23 706	24 203	23 781	24 672	27 263	29 629	30 065
TOTAL	35 001	37 348	37 811	38 005	39 299	43 030	45 371	46 226
Augmentation par rapport à l'année n-1		+7%	+1%	+1%	+3%	+9%	+5%	+2%

¹¹ Source ATIH : Scan santé - <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus> [consulté le 27/02/2020]

La population cible ne peut être estimée au vu de l'hétérogénéité des situations cliniques pour lesquelles un comblement osseux peut être nécessaire. A titre informatif, la population rejointe des substituts osseux était de l'ordre de 35 000 patients en 2013. Le nombre de substituts osseux remboursés est en croissance constante (moins de 10% par an) depuis 2011, suggérant une augmentation de cette population rejointe.