

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****AKTIBONE GRANULES**

Substitut osseux synthétique

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 24 octobre 2023

Faisant suite à l'examen du 24 octobre 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 24 octobre 2023.

Demandeur / Fabricant : NORAKER (France)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	Apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Substituts osseux synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale déjà inscrits sur la LPPR.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque. La Commission souligne toutefois qu'elle a recommandé en 2013 une inscription sous descriptions génériques pour ce type de substitut osseux.
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Données non spécifiques : – Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013 relatif à la révision des conditions d'inscription des substituts osseux. Données spécifiques : Le demandeur atteste qu'AKTIBONE GRANULES est identique au substitut osseux GLASSBONE GRANULES, déjà inscrit sur la LPPR et que seul le nom de marque change. – une étude prospective monocentrique ayant pour objectif d'évaluer si l'utilisation de GLASSBONE GRANULES est une alternative acceptable au prélèvement d'os de la crête iliaque dans le traitement des fentes alvéolaires, chez cinquante-cinq patients suivis 1 an ; – une étude contrôlée randomisée monocentrique dont l'objectif est d'évaluer le potentiel ostéo-inducteur du verre bioactif sous forme

	d'os collant pour combler des défauts osseux après énucléation de lésions kystiques maxillaires d'un diamètre supérieur à 2 x 2 cm, chez vingt-quatre patients, suivis 6 mois. – deux études non publiées observationnelles rétrospectives mono-centriques dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance de GLASSBONE GRANULES chez deux-cent vingt-sept patients opérés du rachis lombaire ou cervical, avec un suivi minimum de 6 mois ; – une étude non publiée observationnelle rétrospective multicentrique dont l'objectif est d'évaluer le taux de cicatrisation osseuse après comblement avec GLASSBONE GRANULES dans les pathologies de tumeurs osseuses bénignes, chez trente-six patients avec un suivi minimum de 6 mois.
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques	Celles recommandées par la Commission par avis du 28 mai 2013, dans le cadre de la réévaluation des descriptions génériques : – 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.
– Modalités de prescription et d'utilisation	Celles mentionnées au chapitre 5.2.
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	Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans les indications retenues. La population cible ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, le nombre de patients traités par un ou plusieurs substitut(s) osseux ayant bénéficié d'un remboursement est de l'ordre de 33 000 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	6
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	12
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	13
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	13
5.1 Spécifications techniques minimales	13
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	13
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	14
6.1 Comparateurs retenus	14
6.2 Niveaux d'ASA	14
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	14
8. Durée d'inscription proposée	14
9. Population cible	15
Annexes	16

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – octobre 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Désignation	Références	Granulométrie (mm)	Volume (cm ³)
AKTIBONE GRANULES	XAK-GL5	1-3	5
	XAK-GL10	1-3	10
	XAK-GL16	1-3	16
	XAK-GM5	0,5-1	5
	XAK-GL1.0	1-3	1
	XAK-GM1.0	0,5-1	1
	XAK-GM0.5	0,5-1	0.5

Ces substituts osseux synthétiques sont également commercialisés en France sous d'autres noms de marque : GLASSBONE GRANULES et BIOLOGICGLASS GRANULES.

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile, conditionné dans un double blister thermoscellé, inséré dans une boîte cartonnée.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

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

1.4.2 Comparateurs et ASA revendiqués

Les comparateurs proposés par le demandeur sont :

Nomenclature	Comparateurs	ASA
Selon la LPPR actuelle	Les substituts osseux d'origine synthétique déjà inscrits sur la LPPR	V
Selon la nomenclature générique recommandée par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013 ¹	Les différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques	V

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR d'AKTIBONE GRANULES.

¹ Avis de la Commission du 28/05/2013 relatif à la révision des conditions d'inscription des substituts osseux. HAS ; 2013 [\[lien\]](#)

GLASSBONES GRANULES a été évalué pour la première fois par la Commission en 2018². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 25/07/2018 (Journal officiel du 01/08/2018) : substitut osseux synthétique GLASSBONE.

L'arrêté du 20 mars 2009⁴, 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.

Dans ce cadre, la commission a recommandé, par avis du 28 mai 2013¹, une actualisation de la nomenclature des substituts osseux inscrits à la LPPR. Elle 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.

Cette 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 que pour ceux contenant des dérivés d'origine animale.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par le GMED (n°0459), France.

3.2 Description

AKTIBONE GRANULES est un substitut osseux d'origine synthétique, qui se présente sous la forme de granules constituées de verre bioactif 45S5 résorbable, disponibles en différentes granulométries : 0,5-1 mm et 1-3 mm. Ses propriétés biomécaniques ne lui confèrent pas de résistance mécanique.

La composition des granules est la suivante :

- oxyde de silicium (SiO_2) : 45 %,
- oxyde de sodium (Na_2O) : 24,5 %,
- oxyde de calcium (CaO) : 24,5 % et
- oxyde de phosphore (P_2O_5) : 6%.

Le demandeur atteste qu'AKTIBONE GRANULES est identique au substitut osseux GLASSBONE GRANULES (seul le nom de marque diffère).

3.3 Fonctions assurées

AKTIBONE GRANULES est un substitut osseux de la classe des bioverres, indiqué dans le comblement ou la reconstruction des pertes de substances osseuses.

² Avis CNEDiMTS du 29 mai 2018, relatif à GLASSBONE, substitut osseux synthétique. HAS ; 2018 [\[lien\]](#).

³ Arrêté du 25/07/2018 relatif à l'inscription de GLASSBONE de la société NORAKER au chapitre 1^{er} du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 01/08/2018 [\[lien\]](#) [consulté le 13/07/2023].

⁴ 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 [\[lien\]](#) [consulté le 13/07/2023].

3.4 Actes associés

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

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Avis CNEDiMTS du 29 mai 2018 relatif à GLASSBONE GRANULES²

Dans son avis du 29/05/2018, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec :

- une ASA de niveau V par rapport aux substituts osseux synthétiques et aux substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale, déjà inscrits sur la LPPR ;
- une ASA de niveau V par rapport aux différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.

Sur la base des éléments suivants :

- le rapport d'évaluation technologique de la HAS⁵ et l'avis de la CNEDiMTS relatifs aux substituts osseux¹ ;
- une étude prospective contrôlée randomisée⁶ sur trente-trois patients âgés en moyenne de 21,2 +/- 1,43 ans [18-27] et suivis jusqu'à 9 mois.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013 relatif à la révision des conditions d'inscription des substituts osseux¹

S'appuyant sur le rapport d'évaluation technologique relatif aux substituts osseux, la Commission a précisé, dans son avis du 28 mai 2013, 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.

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)].

⁵ Rapport d'évaluation relatif aux substituts osseux. HAS mai 2013. [\[lien\]](#)

⁶ 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;16(1):126

Le substitut osseux AKTIBONE GRANULES répond aux spécifications techniques minimales des lignes génériques recommandées par la Commission.

4.1.1.3 Données spécifiques

Le demandeur atteste qu'AKTIBONE GRANULES est identique au substitut osseux GLASSBONE GRANULES, déjà inscrit sur la LPPR et que seul le nom de marque change.

Études publiées

La demande repose sur huit études publiées spécifiques à GLASSBONE GRANULES.

Six études n'ont pas été retenues par la Commission :

- deux études^{6,7} ont déjà été analysées dans un avis précédent et
- quatre études^{8,9,10,11} en raison de leurs faiblesses méthodologiques (études rétrospectives monocentriques avec des critères de jugement non définis et/ou avec peu de patients traités par GLASSBONE GRANULES).

Deux études spécifiques à GLASSBONE GRANULES ont été retenues :

- Graillon *et al.* (2018)¹², étude prospective monocentrique (France) ayant pour objectif d'évaluer si l'utilisation de GLASSBONE GRANULES est une alternative acceptable au prélèvement d'os de la crête iliaque dans le traitement des fentes alvéolaires ;
- El Hawary *et al.* (2021)¹³, étude contrôlée randomisée monocentrique (Égypte) dont l'objectif est d'évaluer le potentiel ostéo-inducteur du verre bioactif sous forme d'os collant pour combler des défauts osseux après énucléation de lésions kystiques maxillaires d'un diamètre supérieur à 2 x 2 cm.

Étude Graillon *et al.* (2018)

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique (France).

L'objectif était d'évaluer si l'utilisation de GLASSBONE GRANULES est une alternative acceptable au prélèvement d'os de la crête iliaque dans le traitement des fentes alvéolaires.

Tous les patients (n=68) ayant reçu une greffe osseuse alvéolaire par GLASSBONE GRANULES pour des fentes alvéolaires uni- ou bilatérales entre janvier 2011 et juin 2015 ont été inclus. Treize ont été perdus de vue. Au total cinquante-huit greffes ont été effectuées dont trois bilatérales, chez des patients d'âge moyen 7,6 ans (3-15), suivis pendant un an.

Les critères de jugement rapportés sont : la durée d'hospitalisation et d'exclusion des activités scolaires et sportives, l'ossification alvéolaire (évaluée par Cone Beam Computed Tomography [CBCT] à 1 an postopératoire), l'éruption des dents adjacentes à la greffe (évaluée par radiographie panoramique dentaire) chez les patients avec continuité osseuse alvéolaire et les complications.

Les principaux résultats rapportent à 1 an :

⁷ Adam S, Sama HD, Dégardin N, Gallucci A, Bellot-Samson V, Bardot J. La gingivopériostoplastie avec substitut osseux : technique et premiers résultats. *Ann Chir Plast Esthet.* 2016;61(4):257-62.

⁸ Courvoisier A, Maximin MC, Baroncini A. Safety and Efficacy of Stand-Alone Bioactive Glass Injectable Putty or Granules in Posterior Vertebral Fusion for Adolescent Idiopathic and Non-Idiopathic Scoliosis. *Children (Basel).* 2023 ;10(2):398.

⁹ Aytekin, M.N., F. Emre, and R. Öztürk. Comparison of the Results of Glassbone and Tricalcium Phosphate Graft Used in Bone Tumors. *Acta Oncol Tur.*, 2020. 53(2): p. 332-336.

¹⁰ Barrey, C. and T. Broussolle. Clinical and radiographic evaluation of bioactive glass in posterior cervical and lumbar spinal fusion. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2019. 29(8): p. 1623-1629.

¹¹ Ilyas, G., A. Kaya, and M. İncesu. Is a Bioceramic Glass Bone Graft Superior to Spongious Allografts in Femoral and Tibial Benign Bone Lesions? *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital*, 2022. 32(1): p. 122-130.

¹² Graillon N, Dégardin N, Foletti JM, Seiler M, Alessandrini M, Gallucci A. Bioactive glass 45S5 ceramic for alveolar cleft reconstruction, about 58 cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(10):1772-1776.

¹³ El-Hawary, H., Shawky, M. Assessment of the sticky bone preparation of bioactive bone glass in grafting critical-sized surgical bony defects. *Egyptian Dental Journal*, 2021; 67(3): 1899-1908.

- 63,8% (37/58) de greffes avec continuité osseuse alvéolaire ;
- 36,2 % (21/58) de greffes avec absence de continuité osseuse alvéolaire.

Les patients avec continuité osseuse alvéolaire avaient initialement moins d'agénésie dentaire que ceux sans continuité osseuse alvéolaire.

Les principales limites de cette étude sont son caractère monocentrique, simple-bras, la non-hiérarchisation des critères de jugement et le nombre relativement élevé de perdus de vue rapporté sans justification.

Étude El Hawary et al. (2021)

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée monocentrique (Égypte).

L'objectif était d'évaluer le potentiel ostéo-inducteur du verre bioactif mélangé à de la fibrine riche en plaquettes contenant des facteurs de croissance et utilisé sous forme d'os collant pour combler des défauts osseux après énucléation de lésions kystiques maxillaires d'un diamètre supérieur à 2 x 2 cm.

Vingt-quatre patients (dix femmes et quatorze hommes), d'âge moyen 33,5 ans (22 à 45 ans), en bonne santé avec une lésion kystique maxillaire dépassant 2x2 cm sans maladie locale ou systémique ont été randomisés en deux groupes avec un suivi jusqu'à 6 mois :

- groupe 1 : greffe de verre bioactif (NORAKER) ;
- groupe 2 : os collant (verre bioactif (NORAKER) mélangé à de la fibrine riche en plaquettes contenant des facteurs de croissance)

Le critère de jugement principal est la densité osseuse mesurée par radiographie.

Les résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour les changements de densité osseuse entre la période suivant immédiatement l'opération et le suivi à 3 ou 6 mois.

Les principales limites de cette étude sont : son caractère monocentrique, le faible nombre de patients inclus (n<25) et le fait que le calcul du nombre de sujets nécessaires ne soit pas renseigné. De plus, GLASSBONE GRANULES est utilisé dans les 2 groupes soit seul, soit en association, ce qui rend l'interprétation de cette étude délicate.

Études en cours non publiées

Cinq protocoles et rapports d'études ont été fournis.

Deux études n'ont pas été retenues (SCOGRAPE et CAUSSE) en raison de leurs faiblesses méthodologiques : études rétrospectives, non comparatives, monocentriques et incluant un faible nombre de patients.

Trois études ont été retenues : les études RETRO StEtienne, DEFGRAD et TUGRA. Celles-ci sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Résumé des études non publiées retenues

Etudes Objectif	Type d'étude - Principaux critères d'inclusion – Critères de jugement	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires
RETRO StEtienne Évaluer la tolérance de GLASSBONE GRANULES après chirurgie du rachis lombaire ou cervical	Étude observationnelle rétrospective monocentrique (France) Inclusion : patients adultes opérés du rachis lombaire ou cervical, avec un suivi d'au moins 6 mois. Critères de jugement : – principal : taux de complications par examen clinique et radiologique (signe inflammatoire, infection, déficit neurologique, complication mécanique) à 6 et/ou 12 mois ; – secondaire : performance du dispositif (amélioration de la douleur et fusion intervertébrale).	Calcul du nombre de sujets nécessaires : 100 patients. 127 patients (130 cas) inclus opérés entre janvier 2019 et décembre 2021 : – Âge moyen : 62 ans (22 - 102) ; – 59 femmes (46 %) / 68 hommes (54 %).	Critère de jugement principal : Taux de complication global : 10,9 % A 2 mois postopératoire : 4 (3,1 %) infections au site chirurgical et 3 (2,3 %) complications mécaniques (dilatation du matériau, remplacement). A 6 mois : 1 complication mécanique Ces complications ne sont pas liées à l'utilisation de GLASSBONE GRANULES. A 1 an postopératoire : aucune complication rapportée. Critères de jugement secondaires : A un an postopératoire : – amélioration de la douleur : 90 % des patients ; – fusion intervertébrale (résultats disponibles chez 22 patients uniquement) : 91 % des patients.	– Étude rétrospective – Étude non comparative – Étude monocentrique
DEFGRAD Évaluer la tolérance de GLASSBONE GRANULES après chirurgie du rachis lombaire ou cervical	Étude observationnelle rétrospective monocentrique (France). Inclusion : patients adultes opérés du rachis lombaire ou cervical avec un suivi d'au moins 6 mois. Critères de jugement : – principal : taux de complications par examen clinique et radiologique (signe inflammatoire, infection, complication mécanique) à 6 et 12 mois ; – secondaires : performance du dispositif (amélioration de la douleur et fusion intervertébrale).	100 patients minimum nécessaires et inclus dans l'étude, opérés entre janvier 2018 et décembre 2021 : – âge moyen : 62,5 ans (17,4 – 93,9) ; – 48 femmes (48 %) / 52 hommes (52 %). Suivi moyen : 16,3 +/- 7 mois (6 – 33,2)	Critères de jugement principal : – Taux de complications global : 24 % (n=24/100) ; – Taux d'infection : 6 % (n=6/100). Aucun effet indésirable n'est lié à l'utilisation de GLASSBONE GRANULES. Critères de jugement secondaires : A un an postopératoire : – amélioration de la douleur : 86 % (n=77/90) des patients ; – fusion intervertébrale : 97 % (n=87/90) des patients.	– Étude rétrospective – Étude non comparative – Étude monocentrique

TUGRA

Évaluer le taux de cicatrisation osseuse après complètement avec GLASSBONE GRANULES dans les pathologies de tumeurs osseuses bénignes

Étude observationnelle rétrospective multicentrique (2 centres en France).

Inclusion : patients adultes traités avec GLASSBONE GRANULES après résection d'une **tumeur osseuse bénigne**, avec un suivi de 6 mois minimum.

Critères de jugement :

- principal : taux de cicatrisation osseuse (absence de fracture, reconstruction en cours ou acquise) ;
- secondaires : évaluation des complications et reprise de l'activité.

Calcul du nombre de sujets nécessaires : minimum 30 patients

36 patients inclus opérés entre janvier 2017 et décembre 2021 :

- âge moyen : 47 +/- 13,8 ans (20-71) ;
- 22 femmes (61%) / 14 hommes (39%).

–

Suivi moyen : 22 mois (6 - 58)

Critères de jugement principaux :

- A 22 mois (6-58) en moyenne, aucune fracture n'a été constatée chez les 36 patients suivis.
- A 12 mois de suivi minimum, 78% (n=25/32) des patients ont eu une reconstruction osseuse acquise ou partielle selon la classification de Neer modifiée.

Critères de jugement secondaires :

Aucune complication n'a été relevée.

- Étude rétrospective
- Étude non comparative

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Graillon et al. (2018)

- Un retard de cicatrisation chez 2 patients : un s'est résolu après intervention locale, l'autre présentait une exposition importante du greffon, entraînant son extériorisation et la perte totale du greffon.
- Une récurrence de la fistule alvéolaire a eu lieu dans 10 % (n=6/58) des greffes.
- Une reprise de la greffe à cause d'une fistule alvéolaire symptomatique ou pour sécuriser l'environnement osseux avant les mouvements dentaires a été nécessaire pour 22 % (n=13/58) des greffes.

Matériorivigilance

Aucun événement de matériovigilance concernant AKTIBONE GRANULES n'a été rapporté par le demandeur depuis 2018.

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur concernant GLASSBONE GRANULES rapportent 45 événements de matériovigilance dans le monde dont 37 en France pour une erreur d'étiquetage, depuis 2018. En effet, les étiquettes des dispositifs indiquaient GLASSBONE GRANULES 0,5-1mm (GB05.1/5) mais les blisters contenaient des granules plus importants : GLASSBONE GRANULES 1-3mm (GB1.3/5). Selon le demandeur, aucun impact sur la sécurité des patients n'était à prévoir car les produits GLASSBONE GRANULES GB1.3/5 (1-3mm-5cc) peuvent être utilisés dans les mêmes indications que GLASSBONE GRANULES GB05.1/5 (0.5-1mm-5cc) soit en chirurgie orthopédique, rachidienne et CMF/ ORL pour combler, reconstruire et/ou fusionner des défauts osseux. Les praticiens qui ont opéré des patients en utilisant ce lot de substituts osseux n'ont pas eu besoin de prendre d'autres mesures que le suivi postopératoire habituel. Sur les 37 dispositifs concernés en France, 10 ont été implantés. Les autres dispositifs dans les établissements français de santé non implantés ont été soit détruits soit retournés. Les 8 autres dispositifs se trouvaient chez des distributeurs hors Europe et ils ont tous été détruits.

Une information de sécurité a été transmise à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par le demandeur, sur un retrait de lots concernant la gamme GLASSBONE GRANULES. Un rappel du lot GB1906004 (GLASSBONE GB05.1/5) a été émis le 07/07/2020.

4.1.1.5 Bilan des données

AKTIBONE GRANULES est un substitut osseux identique à GLASSBONE GRANULES (seul le nom de marque diffère). Les données concernant GLASSBONE GRANULES sont donc extrapolables à AKTIBONE GRANULES.

Au total, huit nouvelles études publiées et cinq études non publiées relatives à GLASSBONE GRANULES ont été fournies. Deux études publiées et trois études non publiées spécifiques à GLASSBONE GRANULES ont été retenues.

- **une étude prospective monocentrique ayant pour objectif d'évaluer si l'utilisation de GLASSBONE est une alternative acceptable au prélèvement d'os de la crête iliaque dans le traitement des fentes alvéolaires avec un suivi à 1 an ;**
- **une étude contrôlée randomisée monocentrique dont l'objectif est d'évaluer le potentiel ostéo-inducteur du verre bioactif mélangé à de la fibrine riche en plaquettes contenant des facteurs de croissance et utilisé sous forme d'os collant pour combler des défauts**

osseux après énucléation de lésions kystiques maxillaires d'un diamètre supérieur à 2 x 2 cm avec un suivi à 6 mois ;

- deux études observationnelles rétrospectives monocentriques dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance de GLASSBONE GRANULES chez des patients opérés du rachis lombaire ou cervical, avec un suivi minimum de 6 mois ;
- une étude observationnelle rétrospective multicentrique dont l'objectif est d'évaluer le taux de cicatrisation osseuse après comblement avec GLASSBONE GRANULES dans les pathologies de tumeurs osseuses bénignes, avec un suivi minimum de 6 mois.

Ces données portent sur un total de trois-cent quarante-deux patients ayant été traités par GLASSBONE GRANULES seul ou mélangé avec de la fibrine riche en plaquettes contenant des facteurs de croissance. Ces études présentent de nombreuses limites méthodologiques rendant l'interprétation délicate. Toutefois, AKTIBONE GRANULES répond aux spécifications techniques minimales des substituts osseux synthétiques pour lesquels la Commission a recommandé l'inscription sous description générique en 2013.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la supériorité du substitut osseux AKTIBONE GRANULES par rapport aux autres substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale mais rapportent cependant la faisabilité de l'utilisation de ce produit pour le comblement osseux dans le cadre de la chirurgie maxillo-faciale, du rachis lombaire et cervical et dans les pathologies de tumeurs osseuses bénignes.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'autogreffe est le matériau de comblement osseux de référence. La morbidité du site donneur et la quantité d'os disponible sont ses principales limites. Le recours à d'autres matériaux osseux est envisagé dans le but de s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os autologue (douleur, inflammation, infection). De plus, ils constituent une alternative quand la qualité d'os autologue et/ou sa faible quantité ne permet pas le prélèvement. Ainsi, l'utilisation d'os autologue est privilégiée si le contexte clinique le permet. Il peut être remplacé par de l'allogreffe ou du substitut osseux d'origine synthétique ou animale. Selon la situation clinique, le chirurgien privilégiera le recours à l'os autologue, l'allogreffe ou le substitut osseux. Ces deux derniers matériaux occupent d'une manière générale la même place dans la stratégie thérapeutique, les allogreffes pouvant être privilégiées pour un objectif mécanique dominant.

Le substitut osseux AKTIBONE GRANULES occupe la même place dans la stratégie thérapeutique que les autres substituts osseux inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission estime que l'intérêt de AKTIBONE GRANULES est celui d'un substitut osseux inscrit sur la LPPR.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité 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 osseux, notamment ostéoarticulaires, sont à l'origine d'un handicap définitif et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 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.

4.2.3 Impact

AKTIBONE GRANULES répond à un besoin déjà couvert par l'autogreffe, l'allogreffe et les substituts osseux inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des pathologies concernées et de l'alternative à l'autogreffe osseuse qu'il représente, l'apport osseux de substitution par les substituts osseux tels qu'AKTIBONE GRANULES a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription d'AKTIBONE GRANULES sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque dans le cadre de la nomenclature actuelle et sous description générique selon la nomenclature générique qu'elle a recommandée dans son avis du 28 mai 2013.

La Commission retient les indications suivantes : apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

Celles définies dans l'avis de la CNEDiMTS du 28/05/2013¹ relatif aux substituts osseux, 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 le volume ou la masse de poudre.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Telles que définies dans l'avis du 28 mai 2013¹, dans le cadre de la réévaluation des descriptions génériques, 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 ostéonécrose), 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, etc.).

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.

IRM compatibilité :

La notice du marquage CE mentionne l'absence de réalisation de tests pour statuer sur le caractère IRM compatible de ce substitut osseux : « *AKTIBONE GRANULES n'a pas été évalué pour la sécurité et la compatibilité dans l'environnement IRM* ».

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)¹⁴.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Compte tenu de la stratégie thérapeutique du comblement osseux, la Commission a retenu comme comparateurs les substituts osseux synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale déjà inscrits sur la LPPR.

6.2 Niveaux d'ASA

Les données cliniques fournies ne permettent pas de conclure quant à la supériorité d'AKTIBONE GRANULES par rapport aux autres substituts osseux synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) d'AKTIBONE GRANULES par rapport aux substituts osseux synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale déjà inscrits sur la LPPR.

7. 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.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

¹⁴ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts [consulté le 13/07/2023].

9. Population cible

La population cible est celle des patients susceptibles de bénéficier d'un apport osseux de substitution (combblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces substituts osseux et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue.

L'estimation de la population des patients traités par un ou des substitut(s) osseux repose sur les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) exploitées à partir du programme national DIAMANT¹⁵ piloté par l'ARS Ile de France. La sélection a porté sur les codes LPPR de substituts osseux ayant fait l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie entre 2018 et 2022 sur l'ensemble du territoire français.

	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de patients traités par un ou plusieurs substitut(s) osseux	36 250	36 211	29 152	32 648	30 809

Entre 2018 et 2022, la population des patients traités par un ou des substitut(s) osseux est estimée à 33 000 patients par an. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population des patients traités par un ou des substitut(s) osseux au titre des années 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans les indications retenues. La population cible ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, le nombre de patients traités par un ou plusieurs substitut(s) osseux ayant bénéficié d'un remboursement est de l'ordre de 33 000 patients par an.

¹⁵ DIAMANT : Décisionnel Inter-ARS pour la Maîtrise et l'ANT est un outil d'analyse de l'offre de soins, selon trois axes : activité hospitalière, finances et ressources humaines. Il s'appuie sur différentes bases de données dont celle du PMSI.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude El-Hawary, H., Shawky, M. Assessment of the sticky bone preparation of bioactive bone glass in grafting critical-sized surgical bony defects. Egyptian Dental Journal, 2021; 67(3): 1899-1908.
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée
Date et durée de l'étude	Non renseigné
Objectif de l'étude	Évaluer le potentiel ostéo-inducteur du verre bioactif mélangé à de la fibrine riche en plaquettes contenant des facteurs de croissance et utilisé sous forme d'os collant pour combler des défauts osseux après énucléation de lésions kystiques maxillaires d'un diamètre supérieur à 2 x 2 cm.
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : patients en bonne santé avec une lésion kystique maxillaire dépassant 2x2 cm sans maladie locale ou systémique. Critères d'exclusion : antécédents de maladies systémiques susceptibles de compliquer la cicatrisation osseuse et l'intégration du greffon, troubles du métabolisme osseux, antécédents de radiothérapie ou de chimiothérapie.
Cadre et lieu de l'étude	Service de chirurgie orale et maxillo-faciale, faculté dentaire de l'université du Caire (Égypte)
Produits étudiés	Groupe 1 : verre bioactif (NORAKER) Groupe 2 : os collant (verre bioactif mélangé à de la fibrine riche en plaquettes contenant des facteurs de croissance)
Critère de jugement principal	Densité osseuse mesurée par radiographie
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Non renseigné
Taille de l'échantillon	Non renseigné
Méthode de randomisation	Générateur de randomisation stratifiée par blocs de permutation par ordinateur
Méthode d'analyse des résultats	Analyse statistique réalisée par IBM SPSS. Les données numériques sont décrites en tant que moyennes et écart-types. Les variables d'un même groupe sont comparées avec le test-t apparié de Student. Les variables de groupes différents sont comparées entre elles avec le test-t pour échantillons indépendants.
Résultats	
Nombre de sujets analysés	24 patients
Durée du suivi	6 mois
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	24 patients ont été inclus dont 10 femmes et 14 hommes, d'âge moyen 33,5 ans (22 à 45 ans).
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Variation de densité osseuse (postopératoire versus suivi) : pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes à 3 et 6 mois.
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Non renseigné
Effets indésirables	Tous les patients se sont plaints d'œdème, gonflement et douleur au niveau du site chirurgical qui se sont résolus à la fin de la première semaine postopératoire. Au suivi à 48 heures postopératoire, deux patients du groupe 1 ont rapporté une sensation de fuite du matériel de greffe dans la cavité buccale. Il a été observé que des particules de greffes provenant des incisions gingivales relatives aux dents extraites pendant l'énucléation s'étaient détachées. Cependant, les défauts

reconstruits chirurgicalement ne présentaient pas de déhiscence de la plaie ni d'infection pendant la phase de cicatrisation.