

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 avril 2019

Date d'examen par la Commission : 20 mars 2019

*dibotermine alpha***INDUCTOS 1,5 mg/ml poudre, solvant et matrice pour matrice implantable**

1 flacon (verre) de poudre : 12 mg - 1 flacon (verre) de solvant : 10 ml - 1 blister (PVC) : 1 matrice, 2 aiguilles, 2 seringues (CIP : 34009 564 511 5 9)

Laboratoire MEDTRONIC BIOPHARMA B.V.

Code ATC	M05BC01 (protéine ostéogénique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« INDUCTOS est indiqué en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire <u>intersomatique</u> ¹ sur un niveau chez les adultes présentant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non chirurgical pour cette pathologie pendant au moins 6 mois ² ».

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

¹ L'arthrodèse intersomatique porte sur l'articulation intervertébrale.

² L'AMM initiale restreignait la voie d'abord chirurgicale de l'arthrodèse à la seule voie antérieure. Désormais, INDUCTOS peut être utilisé quelle que soit la voie d'abord chirurgicale, le niveau lombaire opéré et le type d'implants marqués CE.

SMR	Le service médical rendu par INDUCTOS est <u>faible</u> dans le traitement par arthrodèse lombaire intersomatique sur un niveau chez des patients adultes ayant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non chirurgical optimal pour cette maladie <u>uniquement lorsque l'autogreffe osseuse n'est pas réalisable</u>. Il est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives existantes dans les autres situations.
ASMR	Les nouvelles données fournies ne sont pas de nature à modifier les conclusions rendues par la commission de la Transparence dans son avis du 20 mai 2015 sur le niveau d'amélioration du service médical rendu d'INDUCTOS : « INDUCTOS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la discopathie dégénérative ».
ISP	Les nouvelles données fournies ne remettent pas en cause l'appréciation précédente de l'ISP : « INDUCTOS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la discopathie dégénérative ».
Place dans la stratégie thérapeutique	Après échec d'un traitement médical conduit de manière optimale, un traitement chirurgical peut être envisagé chez certains patients. Chez ces patients, dans les cas où une arthrodèse lombaire est justifiée, le traitement de référence, utilisé préférentiellement si le contexte médical le permet, est l'autogreffe par prélèvement de crête iliaque. La morbidité du site donneur et la quantité d'os disponible sont ses principales limites. Le recours à d'autres matériaux osseux (allogreffe ou substituts osseux d'origine synthétique ou animale) est envisagé dans le but de s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os autologue (douleur, inflammation, infection). De plus, les substituts osseux dont les protéines morphogénétiques osseuses (INDUCTOS) sont utiles quand la qualité d'os autologue et/ou sa faible quantité ne permet pas le prélèvement. <u>Place d'INDUCTOS dans la stratégie thérapeutique :</u> En l'absence de supériorité démontrée par rapport à l'autogreffe osseuse sur les paramètres cliniques, la Commission de la transparence considère qu'INDUCTOS a une place restreinte dans le traitement de la discopathie dégénérative par arthrodèse lombaire uniquement lorsque l'autogreffe osseuse n'est pas réalisable.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 9 septembre 2002 (centralisée) Dernier rectificatif d'AMM du 18/09/2018 (modification administrative - nom du fabricant de la substance active d'origine biologique).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en chirurgie orthopédique (traumatologie) ou en neurochirurgie.	
Classification ATC	M M05 M05B M05BC M05BC01	Muscle et squelette Médicaments pour le traitement des désordres osseux Médicaments agissant sur la structure osseuse et sur la minéralisation Protéines agissant morphogénétiquement sur l'os BMP-2

02 CONTEXTE

La spécialité INDUCTOS a pour principe actif la dibotermine alpha ou protéine-2 ostéogénique humaine recombinante (rhBMP-2 ou BMP-2). Il s'agit d'une protéine humaine ostéo-inductrice (qui induit la formation de nouveau tissu osseux au site d'implantation) dérivée d'une lignée de cellules recombinantes d'ovaire de hamster chinois. Elle est imbibée sur une matrice de collagène bovin de type I ou ACS (Absorbable Collagen Sponge) et est implantée pendant un acte chirurgical en utilisant un ou plusieurs implants d'arthrodèse.

INDUCTOS a le statut de médicament en Europe (AMM le 09 septembre 2002) et de dispositif médical (DM) aux Etats-Unis, commercialisé sous le nom d'INFUSE (depuis le 02 juillet 2002).

L'AMM européenne a défini 2 indications : le traitement chirurgical de la fracture ouverte du tibia et la discopathie dégénérative lombaire.

S'agissant des évaluations par la Commission de la transparence :

- En Octobre 2003, INDUCTOS a obtenu son inscription aux collectivités dans le traitement des fractures du tibia (SMR important et ASMR III avec une demande d'étude post-inscription).
- En Mai 2006, INDUCTOS a aussi obtenu un SMR modéré et une ASMR V par rapport à l'autogreffe osseuse [étude de non-infériorité et controverses sur l'efficacité de l'arthrodèse] pour le traitement de la discopathie dégénérative lombaire par arthrodèse lombaire antérieure (extension d'indication, l'implant autorisé était le dispositif LT-CAGE, la voie d'abord était antérieure et le niveau lombaire était L4-S1).

En Octobre 2006, le laboratoire a informé la Commission de la non-réalisation de l'étude post-inscription demandée en 2003 dans le traitement de la fracture du tibia au motif de ventes insuffisantes.

En Avril 2013, le comité de suivi des études en vie réelle (CEPS-HAS), a constaté les faibles ventes et sollicité le bureau de la Commission afin de décider de clôturer cette étude. Le bureau a décidé de procéder à la réévaluation de la spécialité INDUCTOS dans ses 2 indications.

Le 20 Mai 2015, la Commission a réévalué les 2 indications et a conclu que le SMR d'INDUCTOS était désormais faible et l'ASMR de niveau V. La Commission avait pris en compte :

Dans le traitement de la fracture du tibia, les résultats de 2 méta-analyses. L'une avec des biais méthodologiques qui a confirmé l'efficacité d'INDUCTOS par rapport au traitement standard (enclouage centromédullaire avec ou sans alésage) en termes de réduction du nombre de patients nécessitant une nouvelle intervention dans les 12 mois mais sans différence en termes de taux de consolidation, de douleur post-opératoire, d'infections et d'échec lié au matériel. L'autre qui a conclu que les preuves d'efficacité des BMP dont INDUCTOS étaient limitées et leur utilisation en cas de pseudarthrose peu claire.

Dans le traitement de la discopathie dégénérative, les résultats de deux méta-analyses qui ont confirmé l'absence de démonstration de la supériorité en termes d'efficacité cliniquement pertinente d'INDUCTOS par rapport à l'autogreffe et ont surtout apporté des informations de tolérance, notamment elles ont suggéré une incidence des cancers plus élevée avec INDUCTOS qu'avec la technique d'autogreffe. La Commission a toutefois conclu que ces données devaient être interprétés avec prudence (imputabilité, données limitées, hétérogénéité des cancers observés, facteurs de confusion, biais divers...).

La Commission avait souhaité disposer dans un délai maximal de 4 ans, de données de suivi des patients traités par INDUCTOS, quelle que soit l'indication. Il était précisé dans cet avis, que le libellé de l'indication dans l'arthrodèse avait été modifié le 19 décembre 2014 et que cette modification serait évaluée par la Commission dans un avis distinct. En effet, le libellé d'indication (évalué lors de la réévaluation de mai 2015) était le suivant : « INDUCTOS est indiqué en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire antérieure sur un niveau (en L4 - S1) chez les adultes présentant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non-chirurgical pour cette pathologie pendant au moins 6 mois. » La rubrique posologie du RCP précisait que le dispositif LT-CAGE® (implant conique de fusion lombaire) devait être employé ».

Depuis la modification d'AMM de décembre 2014, l'utilisation d'INDUCTOS a été étendue à tous les types d'arthrodèse lombaire intersomatique (pas uniquement par voie d'abord chirurgicale antérieure), en association avec un ou plusieurs implants marqués CE (et non uniquement avec l'implant LT-CAGE) et à toute la région lombaire (et non uniquement L4-S1).

La présente évaluation concerne cette extension d'indication.

A noter qu'en pratique, selon l'EPAR³, la voie d'abord postérieure (PLIF + TLIF) est celle majoritairement utilisée pour l'arthrodèse lombaire intersomatique en Europe (plus de 80% des interventions versus moins de 15% pour la voie antérieure, données de 2011). Ceci est confirmé par le rapport de la CNEDIMTS de 2013 relatif aux implants du rachis qui indique que la voie postérieure est la plus utilisée⁴.

Entre le 20 novembre 2015 et le 02 juin 2017, l'AMM d'INDUCTOS a été suspendue par l'EMA en raison de mesures inadéquates pour prévenir la contamination particulière de la matrice de collagène.

³ EPAR INDUCTOS

⁴ HAS. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Rapport d'évaluation mars 2013. Implants du rachis (cage intersomatique, cale métallique interépineuse, coussinet, implant d'appui sacré).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **INDUCTOS** est indiqué en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse pour **l'arthrodèse lombaire intersomatique** sur un niveau chez les adultes présentant une **discopathie dégénérative** et ayant suivi un traitement non-chirurgical pour cette pathologie pendant au moins 6 mois.

INDUCTOS est indiqué dans le traitement des fractures du tibia chez l'adulte en tant que complément au traitement standard comprenant la réduction de la fracture ouverte et la fixation par enclouage centromédullaire sans alésage. »

04 POSOLOGIE

« INDUCTOS doit être utilisé par un chirurgien spécialisé.

INDUCTOS doit être préparé en suivant scrupuleusement les instructions (voir rubrique 6.6 du RCP). La dose appropriée dépend du volume de matrice imbibée nécessaire pour l'indication prévue. Si, suivant la configuration chirurgicale, une partie seulement du produit est nécessaire, couper la matrice imbibée à la taille désirée et jeter la partie inutilisée.

Tableau posologique d'INDUCTOS, boîte de 12 mg

Portion de matrice INDUCTOS imbibée	Dimensions de la matrice imbibée	Volume de la matrice imbibée	Concentration de la matrice imbibée	Dose de dibotermine alpha
1/6 de matrice	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
1/3 de matrice	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg
2/3 de matrice	5 cm x 10 cm	5,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	8 mg
Matrice complète	7,5 cm x 10 cm	8 cm ³	1,5 mg/cm ³	12 mg

Arthrodèse lombaire intersomatique

Le volume nécessaire d'INDUCTOS dépend de l'espace intervertébral et de la taille, de la forme et du volume interne du ou des implants d'arthrodèse lombaire intersomatique employés. Veiller à ne pas comprimer le produit ou à ne pas remplir excessivement le volume prévu pour la formation du nouveau tissu osseux (voir rubrique 4.4 du RCP).

Typiquement, 4 mg (2,7 cm³ de matrice imbibée) d'INDUCTOS sont utilisés dans l'espace intervertébral. La dose maximale est de 8 mg (5,3 cm³ de matrice imbibée) d'INDUCTOS dans l'espace intervertébral. INDUCTOS doit être introduit dans le ou les implant(s) d'arthrodèse lombaire intersomatique ou dans la partie antérieure de l'espace intervertébral. »

05 MODE D'ADMINISTRATION

« Ce médicament est administré par implantation. Le non-respect du mode d'administration d'INDUCTOS peut nuire à sa tolérance et à son efficacité.

INDUCTOS doit être manipulé avec des pinces. Au cours de la manipulation et de l'implantation, limiter la perte de liquide de la matrice. Ne pas presser l'éponge.

INDUCTOS ne doit pas être utilisé seul dans cette indication, mais doit être utilisé avec un ou plusieurs implants d'arthrodèse lombaire intersomatique approuvés (marqués CE). La compatibilité a été démontrée avec le titane, le polyétheréthércétone (PEEK) et les implants osseux allogéniques.

Une attention toute particulière doit être apportée pour éviter un remplissage excessif de l'implant d'arthrodèse lombaire intersomatique et/ou de la partie antérieure de l'espace intervertébral.

Pré-implantation

La matrice se présente sous la forme d'une pièce de 7,5 x 10 cm. La matrice imbibée doit être coupée en 6 parties égales (environ 2,5 x 5 cm) pour faciliter le choix de la dose. Ces morceaux pourront ensuite être recoupés si nécessaire.

Le volume d'INDUCTOS correspondant au volume interne de l'implant d'arthrodèse lombaire doit être introduit (avec précaution et en évitant tout remplissage excessif) dans le creux de l'implant.

Implantation

Conformément à la pratique standard, la substance discale et les parties cartilagineuses des plateaux vertébraux doivent être retirées tout en préservant la partie corticale. L'hémostase doit être réalisée.

Se référer à la notice du fabricant pour les instructions d'implantation de l'implant d'arthrodèse lombaire intersomatique.

INDUCTOS ne doit pas être placé postérieurement à l'implant d'arthrodèse lombaire intersomatique lorsqu'un accès direct au canal rachidien et/ou à la (aux) racine(s) nerveuse(s) est possible. En cas de fuite possible dans le canal rachidien et la racine nerveuse, une barrière physique entre la matrice et le tissu neurologique doit être recréeée en utilisant, par exemple, de l'os local ou un greffon allogénique.

Post-implantation

L'intérieur de l'espace intervertébral ne doit pas être irrigué après implantation d'INDUCTOS et du ou des implant(s) d'arthrodèse lombaire intersomatique. À l'extérieur de l'espace intervertébral, le champ chirurgical doit être irrigué si besoin, et tout liquide s'écoulant de la matrice imbibée doit être rincé.

Si un drain chirurgical est requis, celui-ci doit être placé loin du site d'implantation ou, de préférence, dans une zone superficielle par rapport au site d'implantation. »

06 BESOIN MEDICAL^{4,5,6}

La lombalgie chronique est définie par une douleur de la région lombaire évoluant depuis plus de 3 mois. Cette douleur peut s'accompagner d'une irradiation à la fesse, à la crête iliaque, voire à la cuisse, et ne dépasse qu'exceptionnellement le genou (accord professionnel⁴). Une nouvelle définition de la lombalgie chronique a été proposée en différenciant :

- la lombalgie non dégénérative antérieurement dénommée lombalgie spécifique ou lombalgie secondaire (dite symptomatique), liée à une cause traumatique, tumorale, infectieuse ou inflammatoire ;

⁵ HAS. Lombalgie chronique de l'adulte et chirurgie. Novembre 2015.

⁶ HAS. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Rapport d'évaluation Mai 2013. Substituts osseux

- la lombalgie dégénérative dont l'origine peut associer une ou plusieurs des causes suivantes :
 - o discogénique ou facettaire ou mixte, ligamentaire, musculaire,
 - o liée à un trouble régional ou global de la statique rachidienne ;
- la lombalgie sans relation retenue avec des lésions anatomiques.

La prise en charge de la lombalgie implique l'identification de sa cause et de ses facteurs de risque sur lesquels repose l'attitude thérapeutique. Le traitement physique basé sur la rééducation (exercices d'étirement, renforcement musculaire, stabilisation du rachis, reconditionnement cardio-respiratoire,...) associé à une prise en charge cognitivo-comportementale constitue la pierre angulaire du traitement de la lombalgie chronique commune. Les antalgiques (AINS ou autres) peuvent être utiles. Dans les échecs de traitement non chirurgical suivi pendant une durée optimale⁷, un traitement chirurgical peut être envisagé en discutant ses risques et bénéfices.

Selon les recommandations de la HAS sur la lombalgie chronique de l'adulte et chirurgie⁵, les techniques chirurgicales, utilisées dans le contexte de la lombalgie chronique, identifiées dans la littérature sont : les techniques d'arthrodèse, la prothèse discale, les systèmes de stabilisation dynamique, les dispositifs interépineux. A noter que les systèmes de stabilisation dynamique et dispositifs interépineux sont peu évalués et ne sont pas recommandés dans le cadre de la lombalgie chronique dégénérative (accord professionnel)⁵.

Concernant l'arthrodèse, technique chirurgicale dans laquelle INDUCTOS peut être utilisé, elle vise à obtenir une fusion osseuse entre deux vertèbres à l'aide d'un greffon osseux ou d'un substitut avec ou sans fixation instrumentée.

Il existe différentes techniques d'arthrodèse intercorporelle⁴ :

- celles utilisant de façon systématique une cage : la posterior lumbar interbody fusion (PLIF) pour une fusion lombaire postérieure, la transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF) pour une fusion lombaire transforaminale qui correspond à une amélioration de la PLIF avec un abord unilatéral à travers le foramen, l'anterior lumbar interbody fusion (ALIF) pour une fusion lombaire antérieure (la fusion est réalisée par lombotomie transpéritonéale ou rétropéritonéale), et la circumferential fusion (CF) avec une double voie d'abord postérieure et antérieure ;
- celles utilisant ou non un dispositif : la posterolateral fusion (PLF) instrumentée (l'instrumentation peut être une vis, une tige, une cage, etc.), l'anterior cervical discectomy and fusion (ACDF) (discectomie antérieure cervicale avec fusion) qui peut être réalisée avec une cage ou un greffon.

Chacune de ces approches a ses avantages et inconvénients. Le choix de la voie d'abord chirurgicale se base autant sur les particularités anatomiques et les antécédents chirurgicaux du patient, que sur les habitudes du chirurgien.

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant à une éventuelle supériorité d'une technique d'arthrodèse comparée à une autre en termes de résultat clinique (évalué avec l'index d'incapacité d'Oswestry - ODI).

L'arthrodèse n'est pas supérieure à la prise en charge non chirurgicale incluant une rééducation intensive et une prise en charge cognitive sur la récupération de la fonction

⁷ Selon la recommandation de la HAS de 2015 sur la prise en charge chirurgicale de la lombalgie, aucune étude ne permet d'évaluer la durée optimale du traitement non chirurgical avant d'envisager une chirurgie. L'AMM d'INDUCTOS le situe après au moins 6 mois de traitement médical.

(évaluée par l'ODI) et la douleur (étude de niveau 2). Les résultats de l'arthrodèse sont supérieurs au traitement non chirurgical n'incluant pas de rééducation intensive (étude de niveau 2).

La complication majeure associée à l'arthrodèse lombaire est la pseudarthrose (absence de survenue de la fusion intervertébrale).

Selon le rapport de la CNEDIMTS de 2013 relatif aux substituts osseux, dans les cas où une arthrodèse lombaire est justifiée, le traitement de référence, utilisé préférentiellement si le contexte médical le permet, est l'autogreffe⁶. La morbidité du site donneur et la quantité d'os disponible sont ses principales limites. Le recours à d'autres matériaux osseux (allogreffe ou substituts osseux d'origine synthétique ou animale) est envisagé dans le but de s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os autologue (douleur, inflammation, infection). De plus, les substituts osseux en particulier les protéines morphogénétiques osseuses dont fait partie INDUCTOS sont utiles quand la qualité d'os autologue et/ou sa faible quantité ne permet pas le prélèvement. La CNEDIMTS, dans son rapport d'évaluation de 2013, a identifié différentes catégories de substituts selon leur origine (naturelle ou synthétique) et leur composition chimique :

- les allogreffes, qui sont des tissus d'origine humaine,
- les xélogreffes, qui sont fabriquées à partir de tissus d'origine animale non viables, débarrassés de leur moelle osseuse, ou de dérivés rendus non viables.
- les substituts osseux issus de matériaux synthétiques, parmi lesquels :
 - o Les céramiques de phosphate de calcium (phosphate tricalciques (TCP), hydroxyapatite (HA), céramiques biphasées et multiphasées).
 - o Les céramiques de sulfate de calcium.
- les matériaux composites, qui sont composés d'une céramique de phosphate de calcium, associée à un collagène d'origine animal.

En conclusion, en cas d'échec d'un traitement médical de 1^{ère} intention conduit de manière optimale, le traitement chirurgical de la discopathie dégénérative au travers de l'arthrodèse lombaire intersomatique peut être envisagé. Pour la réaliser, l'apport osseux de substitution de référence est actuellement fourni par l'autogreffe osseuse par prélèvement de crête iliaque. Compte tenu des principales limites de cette technique, à savoir la quantité et/ou la qualité de l'os disponible ainsi que la morbidité du site donneur, il existe un besoin de disposer d'alternatives à l'autogreffe. Ce besoin est actuellement couvert par l'allogreffe, les substituts osseux ayant le statut de dispositif médical et par INDUCTOS (protéine ostéo-inductrice).

07 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'INDUCTOS sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes ...) à même visée thérapeutique, pouvant être proposés au même stade de la stratégie et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.

07.1 Médicaments

Aucune alternative médicamenteuse n'est actuellement disponible dans cette indication.

07.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans le cadre d'une arthrodèse lombaire intersomatique, l'autogreffe osseuse demeure la technique de référence.

Les substituts osseux⁸ d'origine naturelle (humaine ou animale) ou synthétique ayant le statut de dispositifs médicaux sont des alternatives à l'autogreffe et sont pris en charge dans l'indication recommandée par la CNEDIMTS à savoir : « apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes^{6,9} ».

Dans certains cas particuliers, l'arthroplastie discale peut être une alternative à l'arthrodèse.

Conclusion

Dans le cadre du traitement de la discopathie dégénérative par arthrodèse lombaire, l'autogreffe osseuse reste la technique de référence.

Il n'y a pas d'alternative médicamenteuse à INDUCTOS. Néanmoins les substituts osseux ayant le statut de dispositifs médicaux actuellement pris en charge sont des comparateurs cliniquement pertinents d'INDUCTOS.

08 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

INDUCTOS est commercialisé sous le statut de dispositif médical (INFUSE) aux USA. Il n'est pas enregistré au Japon.

En Europe, il est commercialisé sous le statut de médicament et est pris en charge dans les principaux pays majoritairement au travers des GHS.

Pays	Conditions de prise en charge
Allemagne	Financement en sus des « GHS » pour les unités de 12 mg et plus.
Autriche	Remboursé au travers des « GHS »
Belgique	Evaluation en cours par les autorités Belges
Danemark	Remboursé au travers des « GHS »
Espagne	Remboursement national (INDUCTOS est inclus dans un panier de produits remboursés) depuis octobre 2015
Finlande	Remboursé au travers des « GHS »
Italie	Remboursé au travers des « GHS »
Norvège	Remboursé au travers des « GHS »
Pays-Bas	Remboursé au travers des « GHS »
Royaume-Uni	Commissioning Policy en Aout 2016
Suède	Remboursement approuvé pour le 12 mg le 22/02/2018
Suisse	Remboursé au travers des « GHS » Indication limitée au traitement des niveaux lombaires de L4 à S1.

⁸ Le substitut osseux est un matériau ostéoconducteur, reprenant partiellement la composition et la fonction de l'os physiologique, avec une capacité de résorption et une fonction mécanique et/ou volumétrique.

⁹ Le rapport de la CNEDIMTS de 2013 a relevé l'absence d'éléments de preuve suffisants d'efficacité dans la littérature mais a pris en compte un consensus formalisé d'experts.

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	15 octobre 2003 Inscription Collectivités
Indication	« Traitement des fractures du tibia chez l'adulte, en tant que complément au traitement standard comprenant la réduction de la fracture ouverte et la fixation par enclouage centromédullaire. »
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	« Cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III par rapport à la prise en charge habituelle des fractures ouvertes du tibia par clou centromédullaire verrouillé chez les patients à fort risque de pseudarthrose qui n'ont pas d'alésage. »
Etude demandée	La Commission de la Transparence souhaite disposer dans un délai de 3 ans de données de suivi des patients implantés concernant les modalités d'utilisation et les résultats d'efficacité et de tolérance.

Date de l'avis (motif de la demande)	10 mai 2006 Extension d'indication
Indication	« Alternative à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire antérieure sur un niveau (en L4 - S1) chez les adultes présentant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non-chirurgical pour cette pathologie pendant au moins 6 mois »
SMR (libellé)	Modéré
ASMR (libellé)	INDUCTOS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire antérieure chez les adultes présentant une discopathie dégénérative.
Population cible (libellé)	La population cible d'INDUCTOS se situerait entre 1500 et 2000 patients.
Demande d'étude	Néant

Date de l'avis (motif de la demande)	8 septembre 2010 modification du RCP
Rubriques concernées	- Contre-indications - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - Effets indésirables - Incompatibilités
Conclusions	Dont acte

Date de l'avis (motif de la demande)	20 mai 2015 Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale
Indication	« INDUCTOS est indiqué dans le traitement des fractures du tibia chez l'adulte en tant que complément au traitement standard comprenant la réduction de la fracture ouverte et la fixation par enclouage centromédullaire sans alésage. INDUCTOS est indiqué en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire antérieure¹⁰ sur un niveau (en L4 - S1) chez les adultes présentant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non-

¹⁰ Indication au moment de la soumission du dossier. Cette indication a été modifiée et fera l'objet d'une évaluation ultérieure.

	chirurgical pour cette pathologie pendant au moins 6 mois.»
SMR (libellé)	Faible dans les 2 indications (traitement de la fracture ouverte du tibia et traitement de la discopathie dégénérative lombaire par arthrodèse lombaire antérieure).
ASMR (libellé)	Compte tenu : - dans le traitement de la fracture du tibia, d'une utilisation marginale (dès la commercialisation et après plus de 10 ans de disponibilité) liée notamment au faible nombre de patients relevant d'un enclouage sans alésage (seule utilisation recommandée pour INDUCTOS), - dans le traitement de la discopathie dégénérative lombaire par arthrodèse lombaire antérieure, de l'absence de démonstration, dans une étude de méthodologie rigoureuse, d'une supériorité par rapport à l'autogreffe osseuse et des données de tolérance disponibles, la Commission de la transparence estime que la spécialité INDUCTOS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ses deux indications AMM (traitement de la fracture du tibia et arthrodèse lombaire pour la discopathie dégénérative).
Etudes demandées	La Commission souhaite disposer des données de suivi des patients traités par INDUCTOS, quelle que soit l'indication, permettant de décrire les caractéristiques des patients traités, les motifs d'utilisation d'INDUCTOS, l'évolution des patients dans le temps et en considérant en particulier les éventuels effets indésirables qui pourraient survenir. Ces données devront être soumises à la Commission dans un délai maximal de 4 ans.

010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

010.1 Efficacité

10.1.1 Rappel des évaluations précédentes

- **Rappel des données cliniques évaluées dans l'avis d'inscription de 2006** (pour le traitement de la discopathie dégénérative lombaire par arthrodèse lombaire antérieure [libellé d'AMM initiale])

Dans une étude de phase III ouverte, la non-infériorité de la dibotermine alpha (INDUCTOS) par rapport à l'autogreffe osseuse avec prélèvement de crête iliaque, utilisés tous les deux avec des implants en titane (LT-CAGE), a été mise en évidence dans le cadre d'une arthrodèse par voie antérieure sur un niveau (de L4 à S1) chez des patients atteints de dégénérescence discale lombaire symptomatique.

Le critère de jugement principal, évalué à 2 ans post-intervention, était un critère composite d'efficacité et de tolérance : le succès global. Il prenait en compte la fusion démontrée radiologiquement, l'amélioration du score d'Oswestry de la douleur et du handicap, le maintien ou l'amélioration de l'état neurologique, l'absence de survenue d'effet indésirable et l'absence d'acte chirurgical supplémentaire considéré comme un « échec ».

L'analyse per protocole a montré un taux de succès global de 57,5% avec la dibotermine alpha versus 55,8% avec l'autogreffe osseuse (IC bilatéral à 95% pour la différence : -10,72 ; 14,01 ; marge de non-infériorité de 15%). L'hypothèse de supériorité en faveur du groupe dibotermine alpha a été testée mais n'a pas été démontrée.

- **Rappel des données cliniques évaluées dans l'avis de réévaluation de 2015** (pour le traitement de la discopathie dégénérative lombaire par arthrodèse lombaire antérieure [libellé d'AMM initiale])

Depuis l'évaluation de 2006, aucune nouvelle étude clinique n'avait été réalisée par le laboratoire dans l'indication faisant l'objet de la présente évaluation.

Deux méta-analyses réalisées par des universités américaines et publiées en juin 2013 ont été analysées par la Commission. La première (sous réserve de ses limites méthodologiques) a conclu à l'absence d'avantage clinique démontré avec INDUCTOS par rapport à l'autogreffe avec une incidence des cancers plus élevée (risque relatif de 3,45 [1,98 ; 6]). Dans la deuxième méta-analyse, dont les résultats d'efficacité sont difficiles à interpréter compte tenu de la forte hétérogénéité mise en évidence sur certains critères, une incidence plus élevée de cancer a aussi été retrouvée avec INDUCTOS mais sans différence statistique mise en évidence (RR=1,98 [0,86-4,54]).

10.1.2 Nouvelles données disponibles (pour le traitement de la discopathie dégénérative pour l'arthrodèse lombaire intersomatique [nouveau libellé d'AMM])

Depuis l'évaluation de 2015, aucune nouvelle étude clinique n'a été réalisée par le laboratoire dans l'indication faisant l'objet de la présente évaluation.

Dans le cadre de cette extension d'indication à tous les types d'arthrodèse lombaire intersomatique (pas uniquement par voie d'abord chirurgicale antérieure), le laboratoire a fourni les résultats :

- d'une méta-analyse (non publiée) réalisée par le laboratoire en 2018¹¹ spécifiquement pour la présente réévaluation par la Commission, sur données individuelles de patients
- d'une étude monocentrique publiée¹² effectuée par un chirurgien en Belgique avec des critères d'inclusion ne correspondant pas exclusivement aux indications AMM d'INDUCTOS (spondylolisthésis lytique ou dégénératif). Cette étude a été réalisée entre 2008 et 2009 par voie d'abord postérieure et a comparé INDUCTOS à l'autogreffe osseuse chez 40 patients.

Aucune de ces études n'a pu être réalisée en double-aveugle en raison de contraintes chirurgicales. En effet, les patients du groupe contrôle (autogreffe) étaient assujettis à une deuxième intervention chirurgicale afin de prélever de la crête iliaque, il était donc difficile que les patients, investigateurs et chirurgiens soient en aveugle du traitement. Néanmoins, les radiographies et les CT-scan étaient revus par des radiologues en aveugle du traitement.

¹¹ Rapport du 18/02/2018 (révisé le 28/06/2018)

¹² J. Michielsen, MD et al. J Bone Joint Surg Am, 2013;95:873-80

Tableau 1. Résumé des études cliniques réalisées par le laboratoire incluses dans la méta-analyse

Études	Méthode Analyse statistique	Dates de réalisation	Effectifs (rhBMP- 2, ABG)	Niveaux traités (rhBMP-2/ABG)	Voie d'abord	Implant / matériau	Population	Comparateur	Critère principal de jugement d'efficacité
Données déjà prises en compte par la Commission en 2006									
Etude pivot 3100N3-303 C50726 9 publications	Phase III multicentrique Ouverte , randomisée contrôlée Non infériorité Analyse effectuée	08/1998- 11/2001	279 (143, 136)	L4-L5 : 37/32 L5-S1 : 106/103 L5-L6 : 0/1	ALIF Antérieure (déjà validée par AMM)	LT-Cage/ Titane**	Adultes discopathie dégénérative	Autogreffe	Succès global (fusion, score d'Oswestry, état neurologique, effet indésirable et reprise chirurgicale)
Données n'ayant jamais été examinées par la Commission									
Etude pilote 3100N3-117 C52093^{13,14}	Phase I multicentrique Randomisée, contrôlée* Pas d'analyse statistique formelle¹⁵	01/1997- 06/1999	14 (11, 3)	L4-L5 : 1/0 L5-S1 : 10/3	ALIF Antérieure (déjà validée par AMM)	LT-Cage/ Titane**	Adultes discopathie dégénérative	Autogreffe	Fusion radiologique
Etude pivot P00-01^{16,17}, interrompue¹⁸	Phase II , multicentrique randomisée, contrôlée* Analyse statistique non effectuée	09/2000 03/2003	85 (55, 30)	L4-L5 : 12/6 L5-S1 : 43/24	ALIF Antérieure (déjà validée par AMM)	Implant osseux allogénique			Succès global (Fusion et l'amélioration du score d'Oswestry)
Etude pilote C-9703^{16,17,19}	Phase I , multicentrique, randomisée, contrôlée* Pas d'analyse statistique formelle²⁰	04/1998 02/2001	46 (24, 22)	L4-L5 : 11/8 L5-S1 : 13/14	ALIF Antérieure (déjà validée par AMM)	Implant osseux allogénique			Parmi les multiples critères évalués : succès de la Fusion, maintien ou l'amélioration de la hauteur

¹³ Boden SD et al. "The use of rhBMP-2 in interbody fusion cages." Spine 2000; 25(3): 376-381.

¹⁴ McKay B et al. "Use of recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2 in spinal fusion applications." Spine 2002 ; 27(16): S66-S85,

¹⁵ Aucune analyse statistique n'a été effectuée dans cette étude compte-tenu du faible nombre de sujets inclus, résultats à visée descriptive.

¹⁶ Burkus JK et al. Use of recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) in combination with structural cortical allografts: clinical and radiographic outcomes in anterior lumbar spinal surgery. J Bone Joint Surg Am. 2005 87(6):1205-12.

¹⁷ Burkus JK et al. Influence of rhBMP-2 on the healing patterns associated with allograft interbody constructs in comparison with autograft. Spine 2006 ; 31 (7): 775 – 81.

¹⁸ Nombre de patients prévus 180, 85 analysés. L'inclusion a été suspendue par mesure de précaution le 23 février 2001 à la suite d'une observation non spécifiée dans le programme de stabilité à long terme de l'ACS (Absorbable Collagen Sponge). Le 5 avril 2001, Medtronic a notifié aux investigateurs que l'inclusion ne reprendrait pas pour des raisons commerciales et la volonté d'explorer d'autres indications pour l'utilisation de l'association rhBMP-2/ACS. Aucune analyse statistique comparative formelle n'a été effectuée. Des comparaisons statistiques ont été effectuées uniquement pour les informations démographiques, les conditions médicales préopératoires et les informations sur les chirurgies et les sorties d'hôpital.

¹⁹ Burkus JK et al. Clinical and radiographic outcomes of anterior lumbar interbody fusion using recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2. Spine 2002 ;27: 2396-408

²⁰ Des comparaisons statistiques ont été effectuées uniquement pour les informations démographiques, les conditions médicales préopératoires et les informations sur les chirurgies et les sorties d'hôpital. Aucune comparaison statistique formelle n'a été effectuée pour les critères d'évaluation entre les deux groupes, par conséquent, seules des statistiques descriptives ont été fournies.

Études	Méthode Analyse statistique	Dates de réalisation	Effectifs (rhBMP- 2, ABG)	Niveaux traités (rhBMP-2/ABG)	Voie d'abord	Implant / matériau	Population	Comparateur	Critère principal de jugement d'efficacité
									discale, l'amélioration de la douleur et de l'incapacité (ODI) et le maintien ou l'amélioration du statut neurologique
Etude pilote C-9804 <u>Non publiée</u>	Phase I , multicentrique, randomisée, contrôlée Pas d'analyse statistique formelle	02/1999 07/2002	45 ²¹ (25, 20)	L4-L5 : 8/8 L5-S1 : 17/12	ALIF Antérieure (déjà validée par AMM)	INTER-FIX/ titane			Parmi les multiples critères évalués : succès de la Fusion, l'amélioration de la douleur et de l'incapacité (ODI) et le maintien ou l'amélioration du statut neurologique
Etude pivot C-9806 ²² <u>interrompue</u> ²³	Phase II , multicentrique, randomisée, contrôlée Non-infériorité Analyse statistique non effectuée	03/1999 02/2002	67 (34, 33)	L2-L3 : 1/0 L3-L4 : 2/1 L4-L5 : 14/12 L5-S1 : 17/19	PLIF postérieure	INTER-FIX/ titane			Parmi les multiples critères évalués : succès de la Fusion, l'amélioration de la douleur et de l'incapacité (ODI) et le maintien ou l'amélioration du statut neurologique
Etude pivot P05-06 G060208 <u>interrompue</u> ²⁴	Phase II , multicentrique, randomisée, contrôlée Non-infériorité	10/2011 09/2014	10 ²⁵ (8, 2)	L4-L5 : 5/2 L5-S1 : 3/0	TLIF Transforaminale	CAPSTONE/ PEEK+fixation supplémentaire CD Horizon	Adultes maladie dégénérative lombosacrée	Autogreffe	Succès global (fusion, score d'Oswestry, état neurologique, effet indésirable et reprise

²¹ Au total, 53 patients ont été randomisés pour cette étude. Cependant, 8 patients ont été retirés de l'étude avant la chirurgie.

²² Haid RW Jr et al. Posterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein type 2 with cylindrical interbody cages. Spine J. 2004;4(5):527-38.

²³ L'inclusion des patients a été volontairement suspendue par le sponsor le 22 décembre 1999 à la suite de l'observation radiographique de développement osseux au niveau postérieur chez des patients. Bien que le Comité de Surveillance et de Suivi (Data Safety Monitoring Board) ne recommandait pas d'arrêter l'étude, l'inclusion n'a pas été reprise à cause de raisons commerciales (renoncement à l'approbation du produit investigué sur le marché). Compte-tenu de la suspension de l'inclusion et du nombre de sujets inclus plus faible qu'attendu, les analyses statistiques prévues n'ont pas été effectuées.

²⁴ L'inclusion des patients a été suspendue après qu'un patient du groupe d'investigation a souffert d'effets indésirables (radiculopathie motrice et sensitive en S1 et radiculopathie en L5) à la suite d'une collection liquidienne symptomatique (règle d'arrêt dans le protocole). Cela a engendré une revue par le Comité de Surveillance et de Suivi (Data Monitoring Committee) et une suspension temporaire de l'inclusion. Après avoir revu les données, le Comité n'a pas relevé d'évidence statistique d'un problème de sécurité, mais a recommandé la suspension de l'inclusion sur la base des règles de suspension prédéfinies, afin d'adhérer au protocole. Le Comité était favorable à ce que l'étude soit continuée après des modifications du protocole. Néanmoins, l'inclusion a été suspendue de manière définitive par Medtronic en raison des difficultés liées au design de l'étude, incluant la recommandation de suspension de l'inclusion par le Comité de Surveillance et de Suivi (DMC) comme demandé par les règles d'arrêt du protocole et les recommandations de changement de technique chirurgicale.

²⁵ 15 patients ont été inclus mais 5 d'entre-eux n'ont pas été inclus dans l'analyse car ayant eu un traitement sur 2 niveaux (hors AMM).

Etudes	Méthode Analyse statistique	Dates de réalisation	Effectifs (rhBMP- 2, ABG)	Niveaux traités (rhBMP-2/ABG)	Voie d'abord	Implant / matériau	Population	Comparateur	Critère principal de jugement d'efficacité
<u>non publiée</u>	Analyse statistique non effectuée						avancée		chirurgicale)

rhBMP-2, ou dibotermine alpha (INDUCTOS), ABG : autogreffe osseuse avec prélèvement sur crête

* objectif de supériorité/non infériorité non précisé dans le CSR, ** seul implant antérieurement validé par l'AMM.

► Méta-analyse sur données individuelles de patients

Sur la base des résultats de l'étude de phase III ayant démontré la non-infériorité de la dibotermine alpha (INDUCTOS) par rapport à l'autogreffe osseuse (hypothèse de supériorité testée mais non démontrée), le laboratoire a fait l'hypothèse qu'une augmentation de l'effectif et donc de la puissance par analyse combinée des études disponibles pourrait permettre de démontrer la supériorité d'INDUCTOS par rapport à l'autogreffe.

De plus, l'élargissement de la population désormais éligible à INDUCTOS compte tenu de la suppression dans son AMM de la restriction concernant la voie d'abord, le type d'implant utilisé, le niveau lombaire concerné a permis d'inclure dans la méta-analyse des études qui ne pouvaient être prises en compte lors des évaluations précédentes car hors AMM.

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité d'INDUCTOS comparé à l'autogreffe osseuse avec prélèvement au niveau de la crête iliaque dans l'arthrodèse lombaire intersomatique sur un seul niveau (ce qui correspond au nouveau libellé d'AMM validé en 2014).

Méthode :

Ont été inclus les données individuelles de patients adultes (>18 ans) atteints de discopathie dégénérative, de spondylolisthésis ou de douleurs lombaires chroniques ayant subi une arthrodèse lombaire utilisant un implant d'arthrodèse lombaire intersomatique (en titane, en PEEK, en fibre de carbone ou en implant osseux allogénique) inclus dans les études réalisées par le laboratoire.

A noter que le spondylolisthésis ne correspond pas strictement à l'indication validée d'INDUCTOS restreinte à la discopathie dégénérative.

Ont été sélectionnées, 7 études contrôlées, randomisées, d'une durée minimale de 24 mois et réalisées par le laboratoire ayant utilisé diverses approches chirurgicales intersomatiques :

- Antérieure (ALIF : anterior lumbar interbody fusion)
- Postérieure (PLIF : posterior lumbar interbody fusion)
- Transforaminale (TLIF : transforaminal lumbar interbody fusion)
- Latérale (LLIF : extreme, lateral, or transpoas lumbar interbody interbody fusion)
- Axiale (AxiaLIF : axial lumbar interbody fusion).

L'analyse a été restreinte aux arthrodèses réalisées sur un seul niveau lombaire, sans restriction sur le niveau lombaire concerné.

Deux critères de jugement principaux ont été considérés dans cette analyse sans hiérarchisation : le taux de succès de la fusion osseuse déterminée par radiographie à 24 mois et l'évolution depuis la valeur basale du score ODI²⁶ évaluant la douleur et le handicap. Les autres critères évalués étaient sans hiérarchisation :

- Succès de la fusion déterminée par radiographie à 6, 12 et 24 mois.
- Score Oswestry Disability Index (ODI).
- Evolution du score SF-36 (MCS et PCS), des scores de douleur dorsale et aux jambes.
- Taux de succès global.
- Procédures de révision secondaires, reprises chirurgicales.
- Paramètres opératoires (perte sanguine, durée de l'opération, durée du séjour).

Une imputation des données manquantes comme échec a été réalisée.

L'hétérogénéité inter-étude a été testée par un test χ^2 et le protocole prévoyait qu'une valeur de p inférieure à 0,10 suggérerait l'existence d'une hétérogénéité statistiquement significative.

Ce seuil est supérieur à celui classiquement choisi de 0,05.

²⁶ Oswestry Disability Index évalue le niveau d'incapacité en rapport avec la douleur. Il porte sur 10 domaines (douleurs, soins personnels, soulever des charges, marcher, s'asseoir, station debout, dormir, vie sexuelle, vie sociale, voyager) comprenant chacun 6 items, score de 0 (pas de difficulté) à 5 (difficultés maximales) pour chaque item, étendue du score 0-50, peut être exprimé en % score total/5xnombre de questions réponduesx100. Interprétation: 0-20% incapacité minimale, 20-40% modérée, 40-60% sévère, 60-80% extrême, >80% : alité ou amplification des symptômes.

L'importance de l'hétérogénéité²⁷ a été quantifiée à l'aide d' I^2 . Un modèle à effet aléatoire a été utilisé.

Résultats

Au total, 300 patients traités avec la dibotermine alpha et 246 avec l'autogreffe osseuse ont été inclus dans l'analyse.

Parmi les 7 études cliniques incluses, 5 utilisaient l'approche antérieure (ALIF) déjà validée pour INDUCTOS, 1 l'approche postérieure (PLIF) et 1 autre l'approche transforaminale (TLIF) qui correspondent désormais à des approches validées par l'AMM pour INDUCTOS. L'analyse a été restreinte aux arthrodèses réalisées sur seul niveau lombaire, sans restriction sur le niveau lombaire concerné, ce qui correspond au nouveau libellé d'AMM depuis 2014. Dans l'étude TLIF, une utilisation complémentaire d'allogreffe osseuse pouvait être effectuée dans les deux groupes. La dose de dibotermine alpha utilisée dans les études variait de 3,9 mg à 16,8 mg selon les variations de taille des cages utilisées. La concentration de la dibotermine alpha sur la matrice de collagène était de 1,5 mg/cc. Les formulations et la méthode de reconstitution des produits différaient entre les études.

Le caractère double-aveugle n'a pas été possible dans ces études pour le chirurgien et le patient. Toutefois, la radiographie a été analysée en aveugle du traitement alloué.

Dans les 3 études pilotes de phase I, aucune comparaison statistique entre les 2 groupes n'a été effectuée. Les trois études de phase II ont été prématurément arrêtées, aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre les groupes conformément au protocole en raison de l'arrêt de l'inclusion et de la faiblesse de l'effectif.

Lorsque l'objectif des études était précisé dans le rapport d'étude, il s'agissait d'étude de non-infériorité.

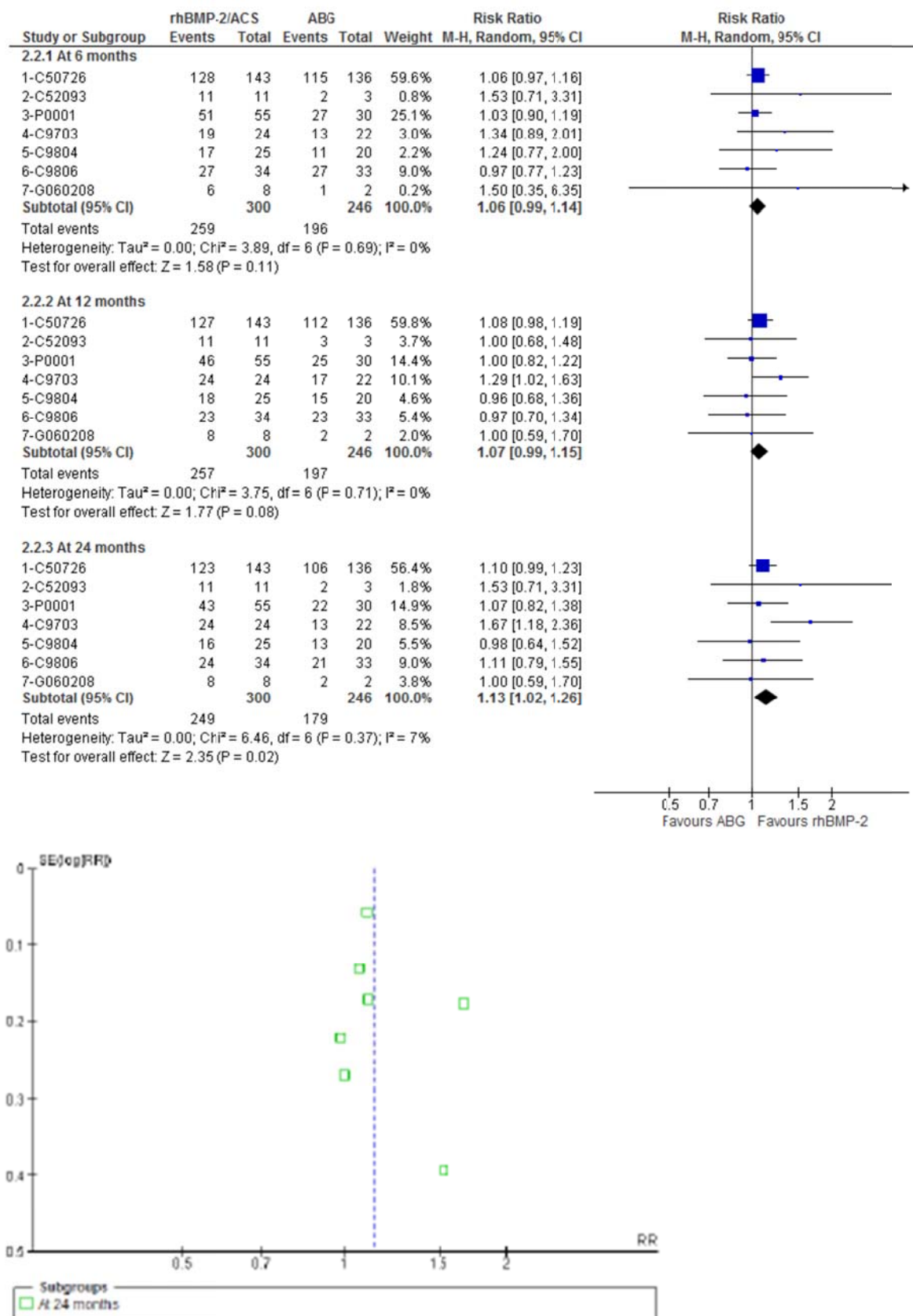
► Critères de jugement principaux : taux de succès de la fusion osseuse à 24 mois et l'évolution du score ODI par rapport à la valeur à l'inclusion

A 24 mois post-opératoire, le taux de succès de la fusion a été de 83% avec la dibotermine alpha et de 72,8% avec l'autogreffe osseuse, avec une différence statistiquement significative en faveur du groupe dibotermine alpha (RR = 1,13, IC 95% [1,02 ; 1,26]; p=0,02) sans hétérogénéité mise en évidence ($I^2=7\%$, p=NS) mais avec un *funnel plot* asymétrique. Ce *funnel plot* asymétrique serait lié aux deux études pilotes de phase I réalisées sur un faible effectif (C52093 - N= 14 patients et C9703, N= 46 patients) rapportant un effet de traitement plus important que les autres études.

A noter qu'à 6 et 12 mois post-opératoire, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la dibotermine alpha et l'autogreffe osseuse pour le taux de fusion, sans hétérogénéité mise en évidence, ce qui n'est pas en faveur d'un taux de fusion plus rapide avec INDUCTOS qu'avec l'autogreffe osseuse.

²⁷ 0% à 40% : hétérogénéité ne doit pas être importante, 30% - 60% : hétérogénéité modérée, 50% à 90% : hétérogénéité substantielle, 75% à 100% : hétérogénéité considérable.

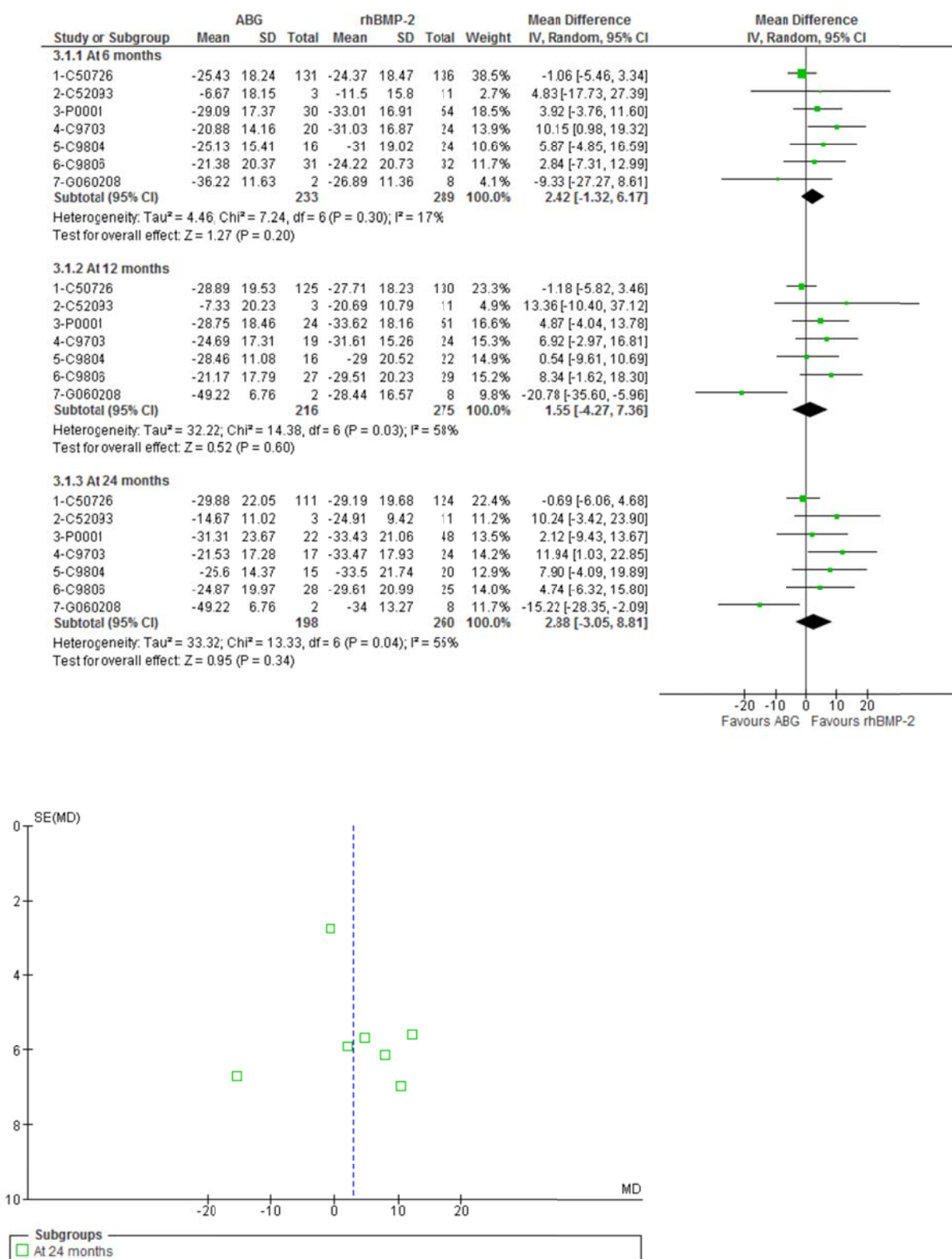
Figure 1 : résultats sur le taux de fusion (critère de jugement principal), Funnel plot



En termes d'évolution du score évaluant la douleur et le handicap (ODI), aucune différence statistiquement significative entre INDUCTOS et l'autogreffe osseuse n'a été mise en évidence à 6, 12 et 24 mois. Une hétérogénéité statistiquement significative a été mise en évidence à 12 et 24

mois (respectivement $I^2=58\%$ et $I^2=55\%$) principalement induite par l'étude 7-G060208 (étude arrêtée prématurément).

Figure 2 : Résultats sur le score évaluant la douleur et le handicap (ODI) - critère de jugement principal et funnel plot



► Critères de jugement secondaires

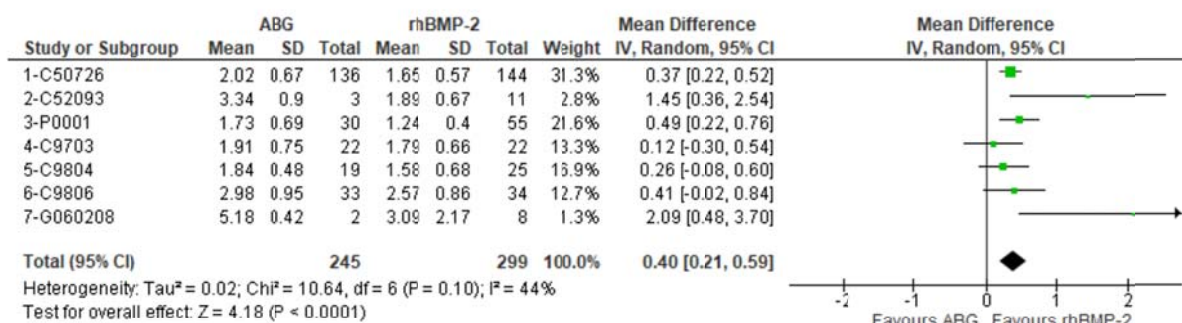
Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les 2 groupes en termes de taux de procédures chirurgicales secondaires ou de procédures secondaires liées à l'échec du traitement, d'amélioration par rapport à la valeur basale du score de la douleur dorsale et de douleur dans les jambes, sur la dimension santé psychique du SF-36 et le taux de succès global à 2 ans.

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence en termes :

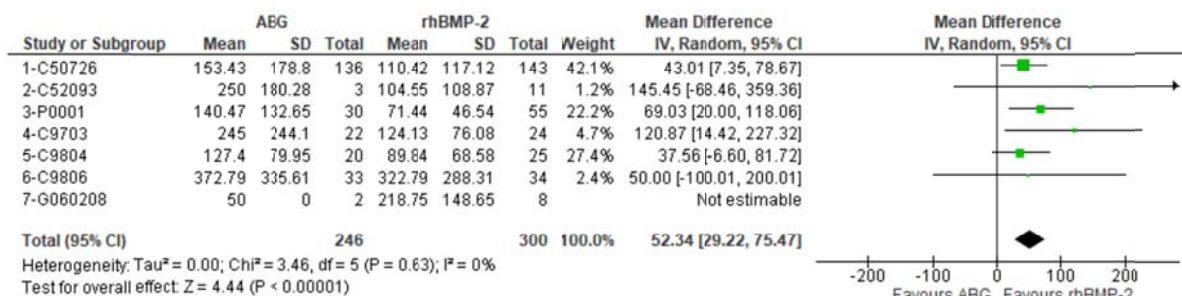
- d'amélioration de la composante physique du score SF-36 depuis la valeur basale en faveur du groupe rhBMP-2/ACS à 6, 12 et 24 mois,
- de durée d'intervention chirurgicale significativement plus courte (différence moyenne : 24 minutes ; IC 95% [0,21 ; 0,59] ; $p < 0,0001$, de pertes sanguines significativement moins élevées (différence moyenne : 52,34 mL ; IC 95% [29,22 ; 75,47] ; $p < 0,0001$) et séjour hospitalier postopératoire significativement plus court (différence moyenne : 0,28 jour ; IC à 95% [0,05 ; 0,50] ; $p = 0,02$) sans hétérogénéité significative mise en évidence.

Compte tenu de la multiplicité des analyses sans aucun ajustement, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

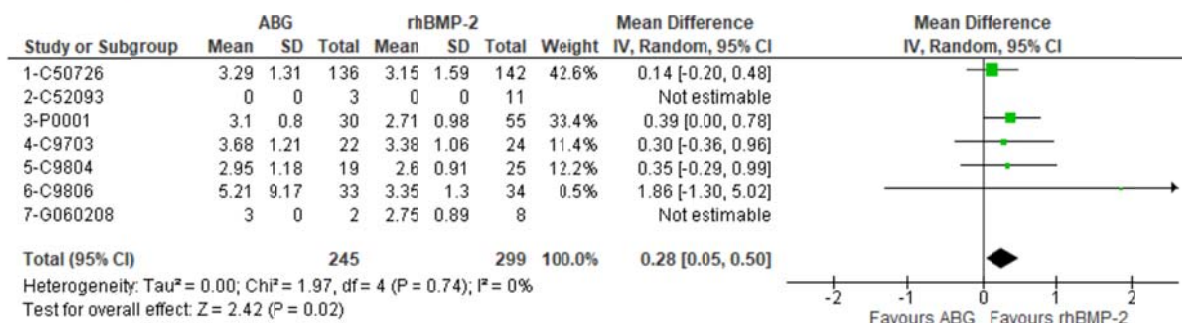
Figure 3 : résultats sur les paramètres de l'intervention chirurgicale (temps opératoire, pertes sanguines et durée du séjour post-opératoire)



Operative blood loss (ml): Mean difference between BMP-2 and ABG groups



Length of postoperative hospital stay (day): Mean difference between BMP-2 and ABG groups



10.1.3 Etude Michielsen et al. 2013¹²

Cette étude réalisée par un chirurgien Belge entre janvier 2008 et septembre 2009 a été identifiée dans la littérature par le laboratoire MEDTRONIC et versée au dossier.

Il s'agit d'une étude monocentrique avec un chirurgien unique, prospective, randomisée; contrôlée dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité clinique et radiographique de la dibotermine alpha (INDUCTOS) + cages PEEK par rapport à l'autogreffe osseuse avec prélèvement de crête iliaque + cages PEEK chez des patients traités par arthrodèse lombaire par voie postérieure sur un seul niveau. Quarante patients (40) ont été randomisés, 2 patients ayant eu une arthrodèse sur 2 niveaux n'ont pas été inclus dans l'analyse. Le calcul de l'échantillon nécessaire a estimé à 20 le nombre de patients nécessaires par groupe. Il a été effectué en utilisant des données existantes d'études similaires, une puissance de 80% et un $p=0,05$.

Les caractéristiques initiales étaient comparables sauf en ce qui concerne l'IMC et le score EVA statistiquement plus élevé dans le groupe INDUCTOS.

Plusieurs critères de jugement cliniques et d'imagerie ont été évalués sans définition d'un critère de jugement principal.

Sur les paramètres cliniques, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes d'amélioration significative du score de douleur, le score ODI, les scores SF-36 (composante physique et mentale) à 2 ans.

La densité minérale osseuse a été significativement plus faible avec INDUCTOS qu'avec le groupe contrôle à 3, 6 et 12 mois ($p = 0,002$, $p = 0,024$ et $p = 0,014$ respectivement). La reconstruction intersomatique sur la base de l'échelle BTB²⁸ a aussi été significativement plus faible avec INDUCTOS qu'avec le groupe contrôle à 3, 6 et 12 mois ($p = 0,021$, $p = 0,004$ et $p = 0,014$, respectivement).

A 1 an, la fusion était atteinte chez tous les patients de l'étude. Des cas d'ostéolyses et d'ossification ectopique sont survenus chez 7/19 patients du groupe INDUCTOS versus aucun dans le groupe autogreffe osseuse.

010.2 Tolérance

10.2.1 Données issues des études cliniques

L'analyse des données de tolérance est issue d'une analyse combinée de 8 études cliniques à 2 ans réalisées par le laboratoire avec la dibotermine alpha versus groupe contrôle (autogreffe osseuse) dont les résultats ont été fournis à l'EMA dans le cadre de la modification d'AMM et intégrés au RCP. Il a été mis en évidence une fréquence totale des événements indésirables à 2 ans de 80,9% avec la dibotermine alpha et de 85,7% au sein du groupe contrôle.

Formation de nouveau tissu osseux et remodelage osseux

Les ossifications ectopiques ont été plus fréquentes à 2 ans avec la dibotermine alpha qu'avec le groupe contrôle (respectivement 2,9% vs. 1,6%). En particulier, chez les patients opérés par voie postérieure PLIF, leur fréquence a été de 7,8% [5/64] dans le groupe dibotermine alpha vs. 0,0% [0/33] dans le groupe contrôle). Par voie d'abord antérieure (ALIF), elle a été de 8/392 (2,0%) dans le groupe dibotermine alpha et 4/211 (1,9%) dans le groupe contrôle.

Des cas d'ostéolyse et d'augmentation de la résorption osseuse ont été rapportés chez 0,4% des patients traités par la dibotermine alpha (2/467 patients) versus aucun patient du groupe contrôle (248 patients). Une dislocation de l'implant a été rapportée chez 3,4% des patients du groupe dibotermine alpha (16/467 patients) et 2,4% des patients du groupe contrôle (6/248 patients).

²⁸ Score évaluant les trabécules de pontage osseuses, il dépend de la surface de contact traversé par de l'os trabéculaire

Collection liquidienne

Des collections liquidiennes ont été observées chez des patients traités par la dibotermine alpha (1%, 5/467 patients) versus (1,3%, 3/248 patients) dans le groupe contrôle.

Une étude réalisée dans le cadre de l'utilisation hors-AMM de la dibotermine alpha lors d'une arthrodèse cervicale antérieure, a rapporté un gonflement et une collection liquidienne à une fréquence de 8,9% (20/224 patients) dans le groupe dibotermine alpha et 1,4% (7/486 patients) dans le groupe contrôle.

10.2.2 Données du PGR

Les principaux effets indésirables importants identifiés avec la dibotermine alpha sont directement liés à son mécanisme d'action pharmacologique, bien connu et identifié dans le RCP. Le Plan de Gestion du Risque (PGR) mis en place en 2012 et actualisé en 2014 décrit trois risques importants identifiés :

- L'ossification ectopique ;
- L'ostéolyse/la résorption osseuse augmentée ;
- La collection liquidienne.

De plus, trois risques potentiels importants ont également été décrits :

- Les tumeurs malignes ;
- La production d'anticorps ;
- Erreur médicamenteuse et utilisation incorrecte (ajouté en 2014).

10.2.3 Données issues de la pharmacovigilance

La dibotermine alfa est commercialisée dans plusieurs pays depuis juillet 2002. Depuis la date de 1^{ère} commercialisation, le nombre de patients exposés a été estimé à [REDACTED] patients à travers le monde dont [REDACTED] en Europe.

Le dernier PSUR couvre la période du 9 septembre 2014 au 8 septembre 2017. Au cours de cette période [REDACTED] patients ont été exposés au niveau mondial dont [REDACTED] patients en Europe.

Au cours de cette période ont été rapportés :

- 336 cas d'ossification ectopique dont 108 cas graves ont été rapportés. Dans la plupart des cas, l'approche chirurgicale utilisée n'était pas connue.
- 29 événements d'ostéolyse ou de résorption osseuse augmentée ont été rapportés.
- 328 cas pour 590 événements de collection liquidienne.
- 42 cas avec 61 événements de tumeurs (potentiellement) malignes ont été répertoriés. Aucun lien de cause à effet entre l'administration de la dibotermine alpha et le développement de tumeurs malignes n'a été établi (tumeurs hétérogènes, pas de regroupement dans un organe spécifique, pas de type particulier).

Aucun nouveau risque important n'a été identifié, aucune modification n'a été apportée au RCP sur la base de ce PSUR.

10.2.4 Données du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables d'INDUCTOS les plus fréquemment observés ont été des événements radiculopathiques dans le cas de l'arthrodèse lombaire intersomatique. L'effet indésirable le plus grave est l'œdème localisé dans le cas de l'arthrodèse cervicale. Dans les études portant sur l'arthrodèse lombaire intersomatique, plus de 600 patients ont été traités par INDUCTOS.

Formation de nouveau tissu osseux et remodelage osseux

Selon le RCP, le remodelage osseux fait partie du mécanisme d'action pharmacologique de la dibotermine alpha. Ce processus fait intervenir à la fois une résorption et une formation osseuses. Dans certains cas, une exagération de ces phénomènes peut entraîner des complications telles qu'une compression nerveuse, due à une ossification ectopique, ou à une migration de l'implant, associé à la résorption osseuse ou à l'ostéolyse.

L'ossification ectopique inclut l'exostose, l'ossification extra-squelettique, la calcification ectopique postopératoire, l'augmentation de la formation osseuse et la calcification au niveau du site de l'implant.

Des mises en garde spéciales et précautions d'emploi figurent dans le RCP :

« Une formation osseuse à l'extérieur de l'espace intervertébral n'est pas souhaitable car elle pourrait avoir des conséquences délétères sur les structures neurovasculaires locales.

Pendant la période de suivi de deux ans des essais cliniques menés sur l'arthrodèse lombaire intersomatique utilisant une approche postérieure, une ossification ectopique observée par radiographie a touché davantage de patients traités avec la dibotermine alpha que de patients ayant reçu une greffe autologue. Cette observation radiologique pouvait être symptomatique ou non. Cette formation osseuse postérieure pourrait dans certains cas entraîner une compression nerveuse nécessitant une intervention chirurgicale. Par mesure de précaution, une barrière physique entre la matrice et le tissu neurologique doit être recrée.

Afin d'éviter tout effet pharmacologique excessif d'INDUCTOS, une attention toute particulière doit être apportée pour éviter un remplissage excessif de l'implant d'arthrodèse lombaire intersomatique et/ou de la partie antérieure de l'espace intervertébral».

Collection liquidienne

En raison de l'action angiogénique d'INDUCTOS, une collection liquidienne (pseudokyste, œdème localisé, effusion au niveau du site de l'implant), parfois encapsulée, peut survenir, entraînant dans certains cas une compression nerveuse et une douleur.

Les œdèmes localisés ont été fréquents lors de l'utilisation pour l'arthrodèse cervicale. Il a été observé un délai d'apparition de l'œdème et, dans certains cas, il a été suffisamment important pour entraîner une obstruction des voies aériennes.»

Tumeurs malignes

INDUCTOS ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents ou une suspicion clinique de tumeur maligne au site d'application.

Production d'anticorps

Bien qu'au cours des études cliniques aucune association avec un résultat clinique ou des effets indésirables n'ait été observée, le développement potentiel d'anticorps neutralisants ou de réaction de type hypersensibilité ne peut être exclu. La possibilité d'une réaction immunitaire au produit devra être évaluée dans les cas où l'on suspecte un effet indésirable de type immunologique. Une attention particulière doit être apportée sur le rapport bénéfice/risque chez les patients ayant déjà reçu du collagène injectable. En l'absence d'expérience, l'utilisation répétée d'INDUCTOS est déconseillée.

010.3 Données d'utilisation

Selon les données fournies par le laboratoire, le nombre d'unités d'INDUCTOS vendues en France entre 2014 et 2017 a été le suivant :

	2014	2015	2016	2017
Unités vendues : Total	■	■	■	■
Unités vendues : Public	■	■	■	■
Unités vendues : Privé	■	■	■	■

Il convient de prendre en compte la suspension de la licence d'INDUCTOS entre le 20 novembre 2015 et le 02 juin 2017.

010.4 Résumé & discussion

► Contexte

INDUCTOS est une protéine humaine ostéo-inductrice imbibée sur une matrice de collagène bovin de type I ou ACS (Absorbable Collagen Sponge) indiquée dans le traitement de la discopathie dégénérative par arthrodèse lombaire, en alternative à l'autogreffe osseuse. INDUCTOS est implantée pendant un acte chirurgical en utilisant un ou plusieurs implants d'arthrodèse.

La Commission a déjà évalué ce médicament en mai 2006 dans cette indication, et a estimé qu'il apportait un SMR modéré et une ASMR V par rapport à l'autogreffe osseuse pour le traitement de la discopathie dégénérative lombaire par arthrodèse lombaire antérieure avec implant LT-CAGE (libellé d'indication initiale). L'efficacité de la dibotermine alpha reposait principalement sur une étude clinique ouverte de phase III qui a démontré la non-infériorité à 2 ans d'INDUCTOS par rapport à l'autogreffe osseuse en termes de succès global. Le test de supériorité prévu au protocole en cas de non-infériorité démontrée n'a pas été concluant.

Le 20 Mai 2015, la Commission a réévalué cette indication et a conclu que le SMR d'INDUCTOS était désormais faible et l'ASMR de niveau V. Elle avait pris en compte les résultats de 2 méta-analyses confirmant l'absence de démonstration de supériorité d'INDUCTOS par rapport à l'autogreffe en termes d'efficacité et suggérant une incidence des cancers plus élevée mais à interpréter avec prudence (imputabilité, données limitées, hétérogénéité des cancers observés, facteurs de confusion, biais divers...).

Depuis, l'utilisation d'INDUCTOS a été étendue à tous les types d'arthrodèse lombaire intersomatique (pas uniquement par voie d'abord chirurgicale antérieure), en association avec un ou plusieurs implants marqués CE (et non uniquement avec l'implant LT-CAGE) et à toute la région lombaire (et non uniquement L4-S1).

Cette extension fait l'objet du présent avis et les données déposées reposent sur :

- une méta-analyse non publiée réalisée par le laboratoire sur données individuelles des études effectuées par le laboratoire ayant évalué l'efficacité d'INDUCTOS versus l'autogreffe osseuse avec prélèvement au niveau de la crête iliaque dans l'arthrodèse lombaire intersomatique sur un seul niveau (ce qui correspond au nouveau libellé d'AMM) ;
- une étude monocentrique publiée effectuée par un chirurgien en Belgique avec des critères d'inclusion ne correspondant pas exclusivement aux indications AMM d'INDUCTOS (spondylolisthésis lytique ou dégénératif),

Aucune nouvelle étude clinique de phase III n'a été réalisée par le laboratoire dans l'indication faisant l'objet de l'évaluation.

► Nouvelles données

Une méta-analyse non publiée réalisée par le laboratoire, dans le cadre de la demande de réévaluation du SMR d'INDUCTOS, sur données individuelles de patients ayant été inclus dans les

études réalisées par le laboratoire a été fournie. Ses résultats ont suggéré que le taux de succès de la fusion évaluée par radiographie à 2 ans post-opératoire était statistiquement plus important avec INDUCTOS (83%) qu'avec l'autogreffe osseuse (72,8%), $RR = 1,13$, $IC95\% [1,02 ; 1,26]$; $p=0,02$, sans hétérogénéité mise en évidence ($I^2=7\%$, $p=NS$) mais avec un *funnel plot* asymétrique. Toutefois, le taux de succès de la fusion radiographique n'a pas été corrélé à une amélioration par rapport à la valeur basale des paramètres cliniques mesurés à travers l'ODI (douleur et handicap), la douleur dorsale et dans les jambes, le taux de reprise chirurgicale (pas de différence statistique entre les 2 groupes à 2 ans). A noter qu'à 6 et 12 mois post-opératoire, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre INDUCTOS et l'autogreffe osseuse pour le taux de fusion, sans hétérogénéité mise en évidence, ce qui n'est pas en faveur d'un taux de fusion plus rapide avec INDUCTOS qu'avec l'autogreffe osseuse.

Dans une étude monocentrique publiée effectuée par un chirurgien en Belgique avec des critères d'inclusion ne correspondant pas exclusivement aux indications AMM d'INDUCTOS (spondylolisthésis lytique ou dégénératif), aucune différence sur les paramètres cliniques n'a été montrée entre INDUCTOS et l'autogreffe osseuse chez 40 patients traités par arthrodèse lombaire par voie postérieure sur un seul niveau. La fusion sur l'imagerie a été obtenue dans les 2 groupes à 1 an. Les mesures de la densité osseuse et de la reconstruction intersomatique sur la base de l'échelle BTB ont été significativement en faveur du groupe autogreffe osseuse. Les ostéolyses ont toutefois été plus fréquentes avec INDUCTOS qu'avec l'autogreffe.

Concernant la tolérance, les données de pharmacovigilance couvrant la période du 9 septembre 2014 au 8 septembre 2017 ont mis en évidence des EI rapportés conformes à ceux mentionnés dans le RCP. Les risques importants identifiés surveillés dans le cadre du PGR sont : l'ossification ectopique, l'ostéolyse/la résorption osseuse augmentée et la collection liquidienne. Ces EI ont été mis en évidence dans l'analyse combinée de 8 études cliniques réalisées par le laboratoire. En particulier, les données disponibles ont suggéré un risque d'ossification ectopique plus important lorsque l'approche chirurgicale postérieure est utilisée.

Parmi les risques importants potentiels intégrés dans le PGR, figurent les cancers. Des cas de tumeurs (potentiellement) malignes issus de la pharmacovigilance ont été rapportés sans lien de cause à effet établi avec INDUCTOS.

Par ailleurs, le risque d'erreur médicamenteuse et d'utilisation incorrecte a été ajouté depuis 2014 au PGR.

► Discussion

Les résultats de la méta-analyse ne sont pas à l'abri de biais méthodologiques compte tenu de l'inclusion principalement d'études de faible niveau de preuve (études de phase I pilotes, études de phase II prématurément arrêtées, sans comparaison statistique formelle des critères de jugement de l'efficacité effectuée). La seule étude de phase III incluse dans cette méta-analyse est celle ayant déjà été prise en compte par la Commission en 2006. Les autres études incluses étaient ouvertes mais comportaient une évaluation en aveugle de l'efficacité du traitement par un radiologue indépendant.

Selon le laboratoire, le faible niveau de preuve des études (phase I) fourni est lié au fait que le plan de développement de la dibotermine alpha corresponde à celui d'un dispositif médical, statut dont il dispose aux États-Unis.

Les résultats de la méta-analyse sont à interprétés avec prudence en raison d'une hétérogénéité des résultats mise en évidence sur certains critères, d'un *funnel plot* asymétrique en raison duquel un biais de publication ne peut être écarté et surtout l'absence de mise en évidence d'une amélioration des paramètres cliniques. Cette absence de différence entre INDUCTOS et l'autogreffe en termes de paramètres cliniques a aussi été relevée dans l'étude monocentrique belge.

Au vu des limites méthodologiques identifiées, le niveau de preuve des nouvelles données d'efficacité fournies est faible et incite à ne pas retenir de conclusion formelle en termes de supériorité. Ceci conduit à ne retenir que la conclusion de l'étude de phase III déjà examinée par la Commission à savoir la non infériorité démontrée d'INDUCTOS par rapport à l'autogreffe osseuse.

Les nouvelles données permettent surtout de disposer de données descriptives d'utilisation d'INDUCTOS dans l'arthrodèse lombaire intersomatique utilisant diverses approches chirurgicales sur un seul niveau lombaire et avec divers implants (ce qui correspond au nouveau libellé d'AMM validé en 2014).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact d'INDUCTOS sur la morbi-mortalité et la qualité de vie par rapport à l'autogreffe osseuse.

010.5 Programme d'études

Aucune étude pertinente en lien avec l'indication évaluée n'est en cours de réalisation ou prévue par le laboratoire.

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Après échec d'un traitement médical conduit de manière optimale, un traitement chirurgical peut être envisagé chez certains patients.

Chez ces patients, dans les cas où une arthrodèse lombaire est justifiée, le traitement de référence, utilisé préférentiellement si le contexte médical le permet, est l'autogreffe par prélèvement de crête iliaque.

La morbidité du site donneur et la quantité d'os disponible sont ses principales limites. Le recours à d'autres matériaux osseux (allogreffe ou substituts osseux d'origine synthétique ou animale) est envisagé dans le but de s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os autologue (douleur, inflammation, infection). De plus, les substituts osseux dont les protéines morphogénétiques osseuses (INDUCTOS) sont utiles quand la qualité d'os autologue et/ou sa faible quantité ne permet pas le prélèvement.

Place d'INDUCTOS dans la stratégie thérapeutique :

En l'absence de supériorité démontrée par rapport à l'autogreffe osseuse sur les paramètres cliniques, la Commission de la transparence considère qu'INDUCTOS a une place restreinte au traitement de la discopathie dégénérative par arthrodèse lombaire uniquement lorsque l'autogreffe osseuse n'est pas réalisable.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

012.1 Service Médical Rendu

► La lombalgie chronique commune associée à une discopathie dégénérative peut se traduire par une réduction de la capacité fonctionnelle.

► INDUCTOS entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Compte tenu :

- des données cliniques démontrant l'efficacité d'INDUCTOS pour l'obtention de la fusion radiologique mais,
- de l'absence de supériorité démontrée par rapport à l'autogreffe osseuse sur les paramètres cliniques d'intérêt dans la prise en charge de la lombalgie notamment la douleur et le handicap,
- du faible niveau de preuve des études évaluant les autres voies d'abord chirurgicale autres qu'antérieure,
- du profil de tolérance (cf. PGR),

la Commission estime que le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► En l'absence de supériorité démontrée par rapport à l'autogreffe osseuse sur les paramètres cliniques, la Commission de la transparence considère qu'INDUCTOS a une place restreinte dans le traitement de la discopathie dégénérative par arthrodèse lombaire uniquement lorsque l'autogreffe osseuse n'est pas réalisable.

► Il existe des alternatives : l'autogreffe, l'allogreffe et les substituts osseux ayant le statut de dispositifs médicaux. Dans certains cas particuliers, l'arthroplastie discale peut aussi être une alternative.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : « INDUCTOS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge de la discopathie dégénérative ».

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INDUCTOS est faible dans le traitement par arthrodèse lombaire intersomatique sur un niveau chez des patients adultes ayant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non chirurgical optimal pour cette maladie uniquement lorsque l'autogreffe osseuse n'est pas réalisable.

Il est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives existantes dans les autres situations.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « traitement par arthrodèse lombaire intersomatique sur un niveau des patients adultes ayant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non chirurgical optimal pour cette maladie uniquement lorsque l'autogreffe osseuse n'est pas réalisable » et aux posologies de l'AMM.

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données fournies ne sont pas de nature à modifier les conclusions rendues par la commission de la Transparence dans son avis du 20 mai 2015 sur le niveau d'amélioration du service médical rendu d'INDUCTOS : « INDUCTOS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la discopathie dégénérative ».

012.3 Population cible

Selon l'indication remboursable définie par la Commission, la population cible d'INDUCTOS correspond aux patients atteints d'une discopathie dégénérative pour lesquels un traitement chirurgical par arthrodèse lombaire intersomatique est recommandé, après échec d'un traitement médical de première intention conduit de manière optimale lorsque l'autogreffe osseuse n'est pas réalisable.

En l'absence de données épidémiologiques fiables, et considérant que la prise en charge chirurgicale des arthrodèses est stable, la population cible est approchée par les données de population rejointe issues du PMSI MCO.

En 2017, le nombre de séjours²⁹ pouvant être associés à un acte d'arthrodèse lombaire effectué par voie d'abord antérieure, postérieure et postéro-latérale a été d'environ 8 000. La part des patients non éligibles à l'autogreffe osseuse n'est pas connue.

Conclusion

Au total, la population cible est estimée au maximum à 8 000 patients. Il s'agit d'une surestimation compte tenu de :

- l'imprécision de certains actes sélectionnés qui a pu conduire à inclure des patients ne correspondant pas strictement à l'indication d'INDUCTOS,
- l'inclusion de patients relevant de l'autogreffe osseuse.

²⁹ Requête effectuée sur scan sante à partir des actes classants suivants LFDA004, LFDA012, LHDA001, LHDA002, LECA003, LECA005, LECA006, LECC001, LFCA004, LFCA005 et LFCC001.