

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA CNEDiMTS

11 juin 2013

CONCLUSIONS

NANOSTIM, substitut osseux synthétique injectable

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S. (France)

Fabricant : aap Biomaterials GmbH. (Allemagne)

Modèles et références retenus :

- NANOSTIM 1 cm³ : référence 8470010
- NANOSTIM 2 cm³ : référence 8470020
- NANOSTIM 5 cm³ : référence 8470050

Indications retenues :	Les substituts osseux sont indiqués en cas d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique du substitut osseux NANOSTIM - l'intérêt de santé publique en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse.
Comparateur(s) retenu(s) :	Selon la LPPR actuelle : Substituts osseux synthétiques de l'os déjà inscrits sur la LPPR, composés d'hydroxyapatite pure (>95%). Selon la nomenclature générique recommandée par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013 : l'ensemble des différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.
Amélioration du SR :	Selon la LPPR actuelle : ASR de niveau V par rapport aux substituts osseux synthétiques de l'os déjà inscrits sur la LPPR, composés d'hydroxyapatite pure (>95%). Selon la nomenclature générique proposée par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013 : ASR de niveau V par rapport aux différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.

Type d'inscription :	Nom de marque selon la LPPR actuelle Description générique : Forme injectable et / ou modelable de volume < 5 cm³ selon la nomenclature générique proposée par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013
Durée d'inscription :	Jusqu'à la création des descriptions génériques recommandées par la CNEDiMTS dans son avis du 28 mai 2013 et au maximum pour 5 ans.
Données analysées :	Aucune donnée d'efficacité complémentaire fournie. Entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2012, 3 cas de matériovigilance ont été recensés.

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	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.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<u>Précautions d'emploi :</u> Le recours aux substituts osseux est proscrite en milieu septique, dans l'os irradié (selon des critères radiologiques indiquant une ostéo-nécrose), en cas de brèche méningée dans la chirurgie crânio-rachidienne. Une mise en garde sur leur utilisation est de rigueur chez les patients traités par biphosphonates et dans les situations cliniques particulières (tumeur, chimiothérapie en cours, immunodéficience, diabète non équilibré, allergies,...). <u>Conditions de prise en charge :</u> 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.
Conditions de renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	En l'absence de données épidémiologiques, la population cible ne peut être estimée. La population rejointe des substituts osseux est de l'ordre de 35 000 patients par an.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale (notée LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

- NANOSTIM substitut osseux. Pâte injectable de 1 cm³ : référence 8470010
- NANOSTIM substitut osseux. Pâte injectable de 2 cm³ : référence 8470020
- NANOSTIM substitut osseux. Pâte injectable de 5 cm³ : référence 8470050

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement de NANOSTIM est unitaire et fourni dans un double emballage stérile. L'emballage contient :

- - NANOSTIM 1 cm³ : 1 seringue prête à l'emploi et une aiguille,
- - NANOSTIM 2 cm³ : 1 seringue prête à l'emploi et une aiguille,
- - NANOSTIM 5 cm³ : 1 seringue prête à l'emploi et une canule.

NANOSTIM est stérilisé par rayonnement gamma.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande concerne le comblement de perte de substance dans les cas suivants :

- fractures métaphysaires,
- fractures sur prothèse totale de hanche,
- ablations de tumeur bénigne,
- ostéotomies métaphysaires,
- arthrodèses (pied et rachis),
- kystes osseux,
- prélèvement d'autogreffe.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Le demandeur compare NANOSTIM aux substituts osseux synthétiques de l'os composés d'hydroxyapatite pure (>95%) actuellement inscrits à la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'un renouvellement d'inscription. Le substitut osseux NANOSTIM est inscrit au titre III de la Liste et Prestations Remboursables (Arrêté du 6 août 2008 paru au Journal Officiel du 3 septembre 2008) et sur la liste en sus. Il n'a néanmoins fait l'objet d'aucun avis spécifique de la Commission.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par LGA InterCert GmbH (n°1275), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

NANOSTIM, substitut osseux, est une pâte osseuse synthétique, sans résistance mécanique, appartenant à la catégorie des phosphates de calcium. Il est composé de nanocristaux d'hydroxyapatite résorbable (35%) dans une matrice d'eau stérile (65%).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le substitut osseux NANOSTIM a une fonction de comblement de perte osseuse. Ostéoconducteur, NANOSTIM a la propriété passive à recevoir la repousse osseuse par invasion vasculaire et cellulaire à partir du tissu osseux receveur au contact du substitut et se résorbe progressivement pour laisser place à l'os néoformé.

NANOSTIM n'a pas de résistance mécanique et ne durcit pas après implantation. Le site d'implantation doit donc impérativement être stable. Si l'os adjacent n'a pas une résistance suffisante, un système d'ostéosynthèse doit être utilisé.

03.4. ACTE(S)

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

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

L'arrêté du 20 mars 2009, 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.

La Commission a précisé 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.

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

¹ Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013 <http://www.has-sante.fr>

Les spécifications techniques minimales générales sont les suivantes :

Sont inclus les substituts osseux composés exclusivement d'un ou plusieurs biomatériau(x) suivant(s), hors phase aqueuse :

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

Pour les substituts osseux injectables et / ou modelables à reconstituer, seules sont incluses les références dont le mélange phase aqueuse + poudre donne lieu à un biomatériau répondant aux spécifications techniques minimales générales pré-définies.

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

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique au substitut osseux NANOSTIM n'est fournie.

04.1.1.2. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2012, 3 cas de matériovigilance ont été recensés :

- un cas de différence entre le numéro de lot de la boîte et le numéro de lot de l'emballage de NANOSTIM,
- un cas de gouttelettes d'eau dans le produit (le produit n'a pas été utilisé),
- un cas de développement d'une masse inflammatoire après implantation, nécessitant une réintervention.

Aucune donnée clinique spécifique au substitut osseux NANOSTIM n'a été fournie.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'autogreffe est le matériau de comblement osseux de référence. Néanmoins, du fait des inconvénients liés à son prélèvement (quantité d'os limitée, morbidité liée à la prise de greffe), des substituts osseux peuvent être utilisés comme les allogreffes et les substituts synthétiques.

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

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Aucune donnée clinique n'a permis de comparer NANOSTIM aux autres substituts osseux. Néanmoins, la Commission estime que l'intérêt de NANOSTIM est celui d'un substitut osseux inscrit sur la LPPR.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La Commission ne dispose pas de données épidémiologiques propres aux greffons osseux. Les indications des greffons osseux sont multiples et la réalisation de ces greffes ne constitue pas l'objet principal des interventions au cours desquelles ils sont utilisés.

04.2.3. IMPACT

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'apport osseux de substitution a un intérêt pour la santé publique, compte tenu de la gravité des affections concernées. Néanmoins l'intérêt spécifique de NANOSTIM pour la santé publique ne peut être établi en l'absence de données spécifiques.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé estime que le Service Rendu du substitut osseux NANOSTIM est suffisant pour le renouvellement l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans l'indication suivante : apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion) lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Celles recommandées par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013, dans le cadre de la réévaluation des descriptions génériques, 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.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles recommandées par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013, 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 ostéo-nécrose), en cas de brèche méningée dans la chirurgie crânio-rachidienne.

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

- Conditions de prise en charge :

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

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

La Commission a retenu des comparateurs selon la nomenclature actuelle et selon la nomenclature recommandée par avis du 28 mai 2013 :

- Les comparateurs retenus par la Commission dans la LPPR actuelle sont les substituts osseux synthétiques de l'os déjà inscrits sur la LPPR, composés d'hydroxyapatite pure (>95%).
- Les comparateurs retenus par la Commission, suite à son avis du 28 mai 2013 relatif à la révision des descriptions génériques des substituts osseux², sont les différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.

06.2. NIVEAUX D'ASR

Aucune étude clinique comparant NANOSTIM à un autre substitut osseux n'est fournie.

La Commission s'est prononcée pour :

- une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) par rapport aux substituts osseux synthétiques déjà inscrits sur la LPPR actuelle, composés d'hydroxyapatite pure (>95%),
- une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) par rapport aux différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale, selon la nomenclature proposée par avis de la CNEDiMTS du 28 mai 2013.

² Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013 <http://www.has-sante.fr>

07 MODES D'INSCRIPTION, CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la création des descriptions génériques recommandées par la CNEDiMTS dans son avis du 28 mai 2013 et au maximum pour 5 ans.

08 POPULATION CIBLE

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

A partir de l'analyse menée par la HAS concernant « l'activité hospitalière liée à la pose de substituts osseux en France sur la période 2010 - 2011 », la population rejointe des substituts osseux est estimée de la façon suivante :

- 8 000 patients ont reçu au moins un substitut osseux d'origine synthétique dans le secteur public sur cette période. Le secteur public représentant en moyenne 42 % de l'activité de pose de substituts osseux d'origine synthétique sur cette même période, la population rejointe des substituts osseux d'origine synthétique serait de l'ordre de 19 000 patients par an ;
- 5 500 patients ont reçu au moins un substitut osseux d'origine animale dans le secteur public sur cette période. Le secteur public représentant environ 35% de l'activité de pose de substituts osseux d'origine animale sur cette même période, la population rejointe des substituts osseux d'origine animale serait de l'ordre de 15 700 patients par an.

La population rejointe des substituts osseux est de l'ordre de 35 000 patients par an.

Toutefois, ce nombre est sous-estimé du fait de l'absence de données de remboursement en chirurgie dentaire.