

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 Octobre 2013

CONCLUSIONS

CALCIBON, substitut synthétique de l'os

Demandeur : BIOMET SAS (France)

Fabricant : BIOMET Deutschland GmbH (Allemagne)

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

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 de CALCIBON, - l'intérêt de santé publique en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse.
Comparateurs retenus :	Selon la LPPR actuelle : Autres substituts osseux phosphocalciques injectables inscrits sur la LPPR. 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 SR :	Selon la LPPR actuelle : ASR de niveau V par rapport aux autres substituts osseux phosphocalciques injectables inscrits sur la LPPR. 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. Descriptions génériques : - Forme injectable et / ou modelable de volume < 5 cm ³ selon la nomenclature générique proposée par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013.

	- Forme injectable et / ou modelable de volume compris entre 5 cm³ et 15 cm³ selon la nomenclature générique proposée par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013. - Forme injectable et / ou modelable de volume > 15 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 n'a été retenue. Entre le 01/07/2009 et le 31/10/2012, 11 signalements ont été effectués sur 11 642 unités de CALCIBON et CALCIBON Granules commercialisées.
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 :	Celles recommandées par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013, dans le cadre de la réévaluation des descriptions génériques, à savoir : • <u>Précautions d'emploi</u> : - 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,...). • <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 du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement.
Population cible :	La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe est d'environ 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 (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Référence	Désignation	Volume final de pâte
3030050001	CALCIBON® 5g	4 cm ³
3030100001	CALCIBON® 10g	8 cm ³
3030200001	CALCIBON® 20 g	16 cm ³

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

Le conditionnement primaire est constitué de 2 flacons : l'un contenant le liquide, l'autre la poudre.

Le conditionnement secondaire est double est constitué d'un blister.

Par ailleurs, le conditionnement contient un bol mélangeur et une spatule.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de renouvellement concerne les indications suivantes (actuellement prises en charge sur la LPPR) :

Comblement osseux ou renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Le demandeur compare CALCIBON aux autres substituts osseux phosphocalciques injectables inscrits sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

CALCIBON a été évalué pour la première fois par la Commission en 2003. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 26/02/2004 (Journal officiel du 10/03/2004).

La dernière évaluation du DM par la Commission date du 21/07/2009².

¹ Arrêté du 26/02/2004 relatif à l'inscription du DM de la société BIOMET France SARL 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 10/03/2004. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 1/10/2013]

² Avis de la Commission du 21/07/2009 relatif à CALCIBON, substitut osseux. HAS ; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/cepp-2112_CALCIBON.pdf

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par TUV SUD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

CALCIBON, substitut osseux, est une pâte osseuse synthétique appartenant à la catégorie des phosphates de calcium.

CALCIBON se présente sous forme d'une poudre et d'un liquide, dont le mélange donne une pâte malléable qui durcit à la température corporelle pour former un matériau de structure micro-cristalline et de composition chimique proches de la phase minérale de l'os humain.

La composition spécifique des composants est détaillée ci-dessous :

- La poudre :
61% alpha-tri-calcium phosphate alpha-TCP conforme à la Pharmacopée Européenne
26% phosphate de calcium hydrogéné ou monétite / CaHPO_4
10% Carbonate de calcium / CaCO_3
3% Tri-calcium phosphate précipité conforme à la Pharmacopée Européenne
- Le liquide est une solution aqueuse d'hydrogénophosphate disodique (Na_2HPO_4) à 4%.
- Le mélange de la poudre et du liquide produit une pâte malléable composée de :
 - Hydroxyapatite carbonatée déficiente en calcium / $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$
 - Traces de phosphate de calcium hydrogéné : CaHPO_4
 - Traces de carbonate de calcium / CaCO_3

03.3. FONCTIONS ASSUREES

CALCIBON est un substitut osseux de la classe des phosphates de calcium, indiqué dans le comblement ou la reconstruction des pertes de substances osseuses.

03.4. ACTES

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

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 2/07/2003, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR de niveau V par rapport aux autres substituts synthétiques de l'os inscrits, sur la base des éléments suivants :

- Une étude clinique non publiée, prospective, multicentrique, non comparative, évaluant les performances et la sécurité d'emploi de CALCIBON dans le comblement de défauts osseux chez 44 patients en termes d'intégration osseuse et d'événements indésirables avec un suivi à 3 et 12 mois.

Dans son avis du 21/09/2009², la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR de niveau V par rapport aux autres substituts osseux phosphocalciques injectables inscrits sur la LPPR (OSTIM, CEMENTEK, NORIAN et NANOSTIM), sur la base d'une deuxième étude clinique non publiée, prospective, multicentrique, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance de CALCIBON dans le comblement de défauts osseux d'origine traumatique (fractures fraîches essentiellement) en termes de qualité de reconstruction et d'effets indésirables au terme d'un suivi moyen de 13,35 mois.

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 2013³, 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.

Les spécifications techniques minimales générales sont les suivantes :

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

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

Pour 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 CALCIBON répond aux spécifications techniques minimales des lignes génériques recommandées par la Commission.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve s'appuient sur 2 études publiées :

- l'étude de Schmelzer-Schmied et al évaluant l'intérêt des procédures de kyphoplastie⁴ n'a pas été retenue par la Commission car son objectif n'était pas l'évaluation de CALCIBON.
- l'étude de Kim et al évaluant l'efficacité de CALCIBON dans le traitement des fractures du radius distal⁵ en complément à la fixation d'une plaque palmaire *versus* fixation de plaque palmaire seule. Cette étude n'a pas été retenue en raison de sa faiblesse méthodologique :

³ Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013 <http://www.has-sante.fr>

⁴ Schmelzer-Schmied N et al. Comparison of kyphoplasty with use of a calcium phosphate cement and nonoperative therapy in patients with traumatic nonosteoporotic vertebral fractures. Eur Spine J. 2009;18(5):624-9

⁵ Kim J.K. et al. Effect of Calcium Phosphate Bone Cement Augmentation on Volar Plate Fixation of Unstable Distal Radial Fractures in the Elderly, et al. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:609-14)

étude monocentrique comportant un biais de randomisation et un biais dans l'estimation du volume des défauts métaphysaires.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Une revue de surveillance post-mise sur le marché a été réalisée en décembre 2012. Au cours des 3 ans couverts par cette revue (01/07/2009 à 31/10/2012), 11 signalements ont été effectués sur 11 642 unités de CALCIBON et CALCIBON granules commercialisées.

Ces signalements étaient en lien avec :

- des problèmes de conditionnement : étiquetage, erreurs de date de péremption, informations manquantes, problème de packaging ;
- des problèmes rencontrés lors de l'utilisation : durcissement trop rapide de la pâte.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'autogreffe est le matériau de comblement osseux de référence. Néanmoins, du fait des inconvénients liés à son prélèvement (quantité d'os limitée, morbidité liée à la prise de greffe), des substituts osseux peuvent être utilisés comme les allogreffes, les xélogreffes et les substituts synthétiques. La prise en charge est assurée lors d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

Le substitut osseux CALCIBON occupe la même place dans la stratégie thérapeutique que les autres substituts synthétiques de l'os inscrits sur la LPPR.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les nouvelles données cliniques ne remettent pas en cause l'intérêt de CALCIBON. L'intérêt de CALCIBON 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. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.3. IMPACT

CALCIBON 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

CALCIBON est un substitut osseux. L'apport osseux de substitution a un intérêt pour la santé publique, compte tenu de la gravité des affections concernées.

En conclusion, la Commission estime que le service rendu de CALCIBON est suffisant dans le comblement des pertes de substances osseuses en chirurgie orthopédique et

traumatologie pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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.

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 2013³ :

- Les comparateurs retenus par la Commission dans la LPPR actuelle sont les substituts osseux phosphocalciques injectables et/ou modelables déjà inscrits sur la LPPR ;
- Les comparateurs retenus par la Commission, suite à son avis du 28 mai 2013 relatif à la révision des descriptions génériques des substituts osseux³, sont les différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.

06.2. NIVEAU D'ASR

Aucune étude clinique comparant CALCIBON à un autre substitut osseux n'a été fournie.

La Commission s'est prononcée pour :

- une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) par rapport aux substituts osseux phosphocalciques injectables et/ou modelables déjà inscrits sur la LPPR actuelle ;
- 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.

07 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 »³, 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.