

**COMMISSION NATIONALE D’ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 mars 2016

Faisant suite à l'examen du 22 mars 2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 22 mars 2016.

CONCLUSIONS**CALCIBON INJECT, substitut osseux synthétique injectable**

Demandeur : BIOMET SAS (France)

Fabricant : CERAMISYS Ltd (Royaume-Uni)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de CALCIBON INJECT, - 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 SA :	- Selon la LPPR actuelle : ASA de niveau V par rapport aux substituts osseux synthétiques et aux substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale, déjà inscrits sur la LPPR ; - Selon la nomenclature générique proposée par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013 : ASA 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, définies dans la nomenclature générique proposée par la CNEDiMTS dans son avis du 28 mai 2013. Selon les références, les descriptions correspondantes sont les suivantes : - Forme injectable et / ou modelable de volume inférieur à 5 cm³ ; - Forme injectable et / ou modelable de volume compris entre 5 cm³ et 15 cm³.
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 clinique spécifique ; - Rapport d'évaluation HAS de 2013, relatif aux substituts osseux.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	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 du volume ou de 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

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande 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
3040010001	CALCIBON INJECT 1ml	1 cm ³
3040020001	CALCIBON INJECT 2,5ml	2,5 cm ³
3040050001	CALCIBON INJECT 5ml	5 cm ³

01.2. CONDITIONNEMENT

CALCIBON INJECT est conditionné unitairement dans des seringues en polypropylène pré-remplies, fournies dans un double emballage stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications recommandées par la CNEDiMTS en 2013, à savoir : apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Substituts osseux déjà inscrits, composés de phosphates de calcium : phosphate tricalcique pur (>95%) ou hydroxyapatite pur (>95%) ou produit biphasique comportant les 2 biomatériaux.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

1^{ère} demande d'inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par BSI (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

CALCIBON INJECT est un substitut osseux injectable, sous forme de pâte osseuse synthétique malléable, sans résistance mécanique, appartenant à la catégorie des phosphates de calcium.

Il comporte 83,5% de pâte d'hydroxyapatite (38% de nanocristaux d'hydroxyapatite et 62% d'eau stérile) et de 16,5% de granules poreux (60% d'hydroxyapatite et 40% de phosphate

tricalcique β). Les granules ont une taille comprise entre 0,5 et 1 mm et une densité de 0,46 à 0,59 g/cm³.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

CALCIBON INJECT 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 ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

L'arrêté du 20 mars 2009¹, 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 2013², 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)].

¹ Arrêté du 20 mars 2009 fixant pour l'année 2011, par catégorie homogène de produits et prestations, les descriptions génériques devant faire l'objet d'un examen en vue du renouvellement de leur inscription conformément à l'article 27 du décret n° 2004-1419 du 23 décembre 2004 relatif à la prise en charge des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République Française le 25/03/2009. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 26/02/2016]

² Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013, relatif aux substituts osseux. HAS. 2013. <http://www.has-sante.fr>

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

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Le demandeur a transmis le rapport³ d'évaluation technologique de la HAS relatif aux substituts osseux.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude clinique spécifique de CALCIBON INJECT n'est fournie.

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucune déclaration sur les 8 445 produits CALCIBON INJECT commercialisés en Europe entre janvier 2011 et septembre 2015.

Aucune donnée spécifique à CALCIBON INJECT n'a été fournie. Toutefois, ce produit répond aux spécifications techniques minimales des substituts osseux synthétiques pour lesquels la Commission a recommandé l'inscription sous description générique en 2013.

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 xénogreffes 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 INJECT 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

La Commission estime que l'intérêt de CALCIBON INJECT est celui d'un substitut osseux inscrit sur la LPPR.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

Les affections concernées par les substituts de l'os, notamment ostéoarticulaires, sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

³ Rapport d'évaluation relatif aux substituts osseux. HAS mai 2013. www.has-sante.fr

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'apport osseux de substitution, apporté par l'ensemble des substituts osseux tels que CALCIBON INJECT, a un intérêt pour la santé publique, compte tenu de la gravité des affections concernées.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu par CALCIBON INJECT est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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

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

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

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 du volume ou de 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 ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

La Commission a retenu comme comparateurs les substituts osseux qu'ils soient d'origine synthétique ou issus de dérivés d'origine animale compte tenu de la stratégie thérapeutique du comblement osseux. Dans l'attente de la transposition à la LPPR de la nomenclature émise par la Commission en 2013, ce choix de comparateur est formulé selon la nomenclature actuelle et selon la nomenclature recommandée par avis du 28 mai 2013² :

- Les comparateurs retenus par la Commission dans la LPPR actuelle sont :

les substituts osseux synthétiques et les substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale déjà inscrits sur la LPPR ;

- Les comparateurs retenus par la Commission, suite à son avis du 28 mai 2013² relatif à la révision des descriptions génériques des substituts osseux, sont :

les différentes descriptions génériques relatives aux substituts osseux synthétiques et aux substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.

06.2. NIVEAU D'ASA

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

La Commission s'est prononcée pour :

- une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux substituts osseux synthétiques et aux substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale inscrits sur la LPPR selon la nomenclature actuelle ;
- une absence d'amélioration du service attendu (ASA 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 »², 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.