

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

05 décembre 2017

Faisant suite à l'examen du 05 décembre 2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 05 décembre 2017.

CONCLUSIONS**ENDO BON, substitut osseux issu de dérivés d'origine bovine**

Demandeur : ZIMMER BIOMET SAS (France)

Fabricant : BIOMET France SARL (France)

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 Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : l'intérêt thérapeutique d'ENDO BON, l'intérêt de santé publique en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse.
Comparateurs retenus :	Selon la LPPR actuelle : - les substituts osseux synthétiques et les substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale déjà 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 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 : 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, 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 particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume $< 5 \text{ cm}^3$; - Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume compris entre 5 cm^3 et 15 cm^3 ; - Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume $> 15 \text{ cm}^3$; - Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume $< 5 \text{ cm}^3$; - Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume compris entre 5 cm^3 et 15 cm^3 ; - Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume $> 15 \text{ cm}^3$.
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 n'a été retenue.
Éléments conditionnant le SR :	
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 cm^3 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 : • 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.
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 au vu de l'hétérogénéité des situations cliniques pour lesquelles un comblement osseux peut être nécessaire. A titre informatif, la population rejointe des substituts osseux est de l'ordre de 35 000 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

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 (mm ³)
2037	Endobon Bloc, 5	250
2030	Endobon Bloc 12,5	1 563
2031	Endobon Bloc, 20	4 000
2032	Endobon Bloc, 25	6 250
2022	Endobon Cylindre 09	1 135
2023	Endobon Cylindre 10	1 432
2024	Endobon Cylindre 11	1 764
2025	Endobon Cylindre 12	2 149
2026	Endobon Cylindre 13	2 612
2034	Endobon Granule I, 5 mL	5 000
2038	Endobon Granule I, 20 mL	20 000
2036	Endobon Granule I, 50 mL	50 000
2035	Endobon Granule II, 5 mL	5 000
2069	Endobon Granule II, 10 mL	10 000
2068	Endobon Granule II, 20 mL	20 000
2067	Endobon Granule II, 50 mL	50 000

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile, conditionné dans un double emballage.

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. COMPARETEURS REVENDIQUES

Selon la nomenclature actuelle de la LPPR, les comparateurs sont les substituts osseux d'origine animale déjà inscrits.

Selon la nomenclature recommandée par la Commission dans son avis du 28 mai 2013, les comparateurs sont les différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Demande de renouvellement d'inscription.

ENDO BON est pris en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, depuis 1997 (JO du 07 décembre 1997).

Un avis¹ publié le 28 octobre 2016 Journal officiel avise les fabricants et les distributeurs de dispositifs médicaux d'origine animale inscrits sur la LPPR qu'ils doivent déposer un dossier de demande de renouvellement d'inscription auprès de la CNEDiMTS dans un délai de 90 jours à compter de la date de publication. Ce délai a été prolongé au 31 octobre 2017 par avis² publié le 06 décembre 2016 au Journal officiel, puis au 30 avril 2018 par avis³ publié le 24 octobre 2017 au Journal officiel.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le LNE/G-MED (n° 0459), France.

03.2. DESCRIPTION

ENDO BON est un substitut osseux issu de dérivés d'origine animale. Il est composé de céramique d'hydroxyapatite d'origine bovine et se présente sous la forme de cylindre, bloc ou granule.

Les propriétés biomécaniques d'ENDO BON ne lui confèrent pas de résistance mécanique.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

ENDO BON est un substitut osseux de la classe des hydroxyapatites (HAP), indiqué dans le comblement ou la reconstruction des pertes de substances osseuses.

¹ Avis aux fabricants et aux distributeurs de dispositifs médicaux d'origine animale inscrits au chapitre 2, titre III sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale publié au Journal officiel le 28 octobre 2016

² Avis modifiant l'avis aux fabricants et aux distributeurs de dispositifs médicaux d'origine animale inscrits au chapitre 2, titre III sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale publié au Journal officiel le 06 décembre 2016

³ Avis modifiant l'avis aux fabricants et aux distributeurs de dispositifs médicaux d'origine animale inscrits au chapitre 2, titre III sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale publié au Journal officiel le 24 octobre 2017

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

Lors de la révision de l'ensemble de la catégorie « Substituts osseux », la Commission a recommandé, par avis du 28 mai 2013⁴, une actualisation de leur nomenclature et précisé les indications générales des substituts osseux. Elle recommande une prise en charge pour 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 pour une inscription sous description générique des substituts osseux issus de dérivés d'origine animale sont décrites ci-après :

Les origines de composition des substituts osseux relevant de l'inscription générique sont les suivantes :

- bovine ;
- porcine ;
- corallienne.

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. L'origine et les méthodes de traitement des substituts osseux doivent être renseignées, ainsi que la présence de protéines animales résiduelles, le cas échéant.

Le substitut osseux ENDOBON, d'origine bovine, répond aux spécifications techniques minimales des lignes génériques recommandées par la Commission.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Le demandeur a fourni 5 séries de cas^{5,6,7,8,9}, non retenues en raison de leur faible qualité méthodologique.

⁴ Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013, relatif aux substituts osseux. HAS. 2013. <http://www.has-sante.fr>

⁵ Baer W, Schaller P, Carl HD. Spongy hydroxyapatite in hand surgery--a five year follow-up. J Hand Surg Br. 2002 Feb;27(1):101-103

⁶ Papavero L, Zwönitzer R, Burkard I, Klose K, Herrmann HD. A composite bone graft substitute for anterior cervical fusion: assessment of osseointegration by quantitative computed tomography. Spine. 2002 May 15;27(10):1037-1043

⁷ Helber MU. Clinical use of Endobon in metaphyseal defects. Springer-Verlag 2000 103:749-753

⁸ Kehr P, Gosset F. Endobon as a bone substitute in spine surgery. Eur J Orthop Surg Traumatol (2000) 10 : 217-221

⁹ Werber KD, Brauer RB, Weiss W, Becker K. Osseous integration of bovine hydroxyapatite ceramic in metaphyseal bone defects of the distal radius. J Hand Surg Am. 2000 Sep;25(5):833-841

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent un taux global de réclamation de 0,06% sur plus de 300 000 unités vendues au 1^{er} septembre 2017.

Aucune donnée spécifique à ENDOBON n'a été retenue. Toutefois, ce produit répond aux spécifications techniques minimales des substituts osseux pour lesquels la Commission a recommandé l'inscription sous descriptions génériques 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 ENDOBON 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

La Commission estime que l'intérêt d'ENDOBON 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.

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

ENDOBON 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 qu'ENDO BON, a un intérêt pour la santé publique en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse.

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

La Commission recommande le maintien d'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 (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 :

- 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 RENDU

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 2013⁴ :

- 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 2013⁴ 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'ASR

Aucune étude clinique comparant ENDOBON 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 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 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 »⁴, 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.

A noter, le nombre de substituts osseux remboursés est resté constant entre 2011 et 2016, suggérant que la population rejointe n'a pas évolué.

La population cible ne peut être estimée au vu de l'hétérogénéité des situations cliniques pour lesquelles un comblement osseux peut être nécessaire. A titre informatif, la population rejointe des substituts osseux est de l'ordre de 35 000 patients par an.