

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS
29 mai 2018

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 :	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) :	<u>Selon la LPPR actuelle :</u> Substituts osseux synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale, déjà inscrits sur la LPPR. <u>Selon la nomenclature générique recommandée par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013 :</u> l'ensemble des différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.
Amélioration du SR :	<u>Selon la LPPR actuelle :</u> 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. <u>Selon la nomenclature générique proposée par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013 :</u> 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 par avis du 28 mai 2013. Selon les références, les descriptions correspondantes sont les suivantes : – Forme injectable et / ou modelable de volume < 5 cm³ – Forme injectable et / ou modelable de volume compris entre 5 cm³ et 15 cm³.
Durée d'inscription :	5 ans ou jusqu'à la création des descriptions génériques recommandées par la CNEDiMTS dans son avis du 28 mai 2013.
Données analysées :	– Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013, relatif aux substituts osseux – Avis CNEDiMTS du 11 juin 2013, relatif à NANOSTIM Aucune donnée clinique spécifique au substitut osseux NANOSTIM n'a été fournie.

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Celles définies sur la LPPR, 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.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles définies sur la LPPR, 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 de renouvellement :	du 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. A noter, le nombre de substituts osseux remboursés est resté constant entre 2011 et 2016, suggérant que la population rejointe n'a pas évolué.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement et de modification des conditions 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).

La demande de modification porte sur l'harmonisation de l'indication du substitut osseux NANOSTIM avec celles recommandées en 2013 par la CNEDiMTS pour ce type de dispositif médical.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Modèles	Références
NANOSTIM substitut osseux. Pâte injectable de 1 cm ³	8470010
NANOSTIM substitut osseux. Pâte injectable de 2 cm ³	8470020
NANOSTIM substitut osseux. Pâte injectable de 5 cm ³	8470050

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement de NANOSTIM est unitaire et fourni dans un double emballage stérile.

L'emballage contient au choix :

- NANOSTIM 1 cm³ : 1 cartouche de 1ml pré-remplie, prête à l'emploi et une canule d'application,
- NANOSTIM 2 cm³ : 1 cartouche de 2 ml pré-remplie, prête à l'emploi et une canule d'application,
- NANOSTIM 5 cm³ : 1 cartouche de 5 ml pré-remplie, prête à l'emploi et un applicateur vissable.

NANOSTIM est stérilisé par rayonnement gamma.

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

Les comparateurs proposés par le demandeur sont :

- Selon la nomenclature actuelle : l'ensemble des substituts osseux synthétiques de l'os déjà inscrits sur la LPPR, composés d'hydroxyapatite pure (>95%) ;
- Selon le rapport d'évaluation de la HAS de mai 2013 relatif à la révision des descriptions génériques des substituts osseux : l'ensemble des différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription.

NANOSTIM a été évalué pour la première fois par la Commission en 2007, avec pour nom commercial OSTIM. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 6 août 2008 paru au Journal Officiel du 3 septembre 2008.

Dans son avis² du 11 juin 2013, la Commission s'est prononcée en faveur du renouvellement d'inscription sous nom de marque de NANOSTIM sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le TÜV Rheinland (n°0197), 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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

¹ Arrêté du 6 août 2008 relatif à l'inscription du substitut osseux synthétique injectable NANOSTIM de la société Medtronic France SAS au chapitre 1er 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 03 septembre 2008. www.legifrance.gouv.fr

² Avis CNEDIMTS du 11 juin 2013, relatif à NANOSTIM, substitut osseux synthétique injectable. HAS. 2013. <http://www.has-sante.fr>

La dernière évaluation du substitut osseux NANOSTIM date du 11 juin 2013². Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie.

La Commission s'est prononcée en faveur du renouvellement d'inscription du substitut osseux avec une ASR de niveau V par rapport à l'ensemble des :

- substituts osseux synthétiques de l'os déjà inscrits sur la LPPR, composés d'hydroxyapatite pure (>95%), selon la nomenclature actuelle ;
- différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale, selon le rapport³ d'évaluation de la HAS de mai 2013 relatif à la révision des descriptions génériques des substituts osseux.

Cet avis a été émis à la suite de la révision de l'ensemble de la catégorie « Substituts osseux ». Ainsi, 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 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.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

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

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2017, aucun cas de matériovigilance n'a été recensé en France et à l'étranger.

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

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

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

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.

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

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, apporté par l'ensemble des substituts osseux tels que NANOSTIM, a un intérêt pour la santé publique en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse.

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 d'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. Cette indication était déjà retenue par la CNEDiMTS lors de la précédente demande de renouvellement. La Commission s'est prononcée en faveur de son harmonisation sur la LPPR.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Celles définies sur la LPPR, 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 définies sur la LPPR, 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. 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 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

5 ans ou jusqu'à la création des descriptions génériques recommandées par la CNEDiMTS dans son avis du 28 mai 2013.

08 POPULATION CIBLE

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

Lors de la réévaluation de cette catégorie de produits en 2013, la population rejointe des substituts osseux était estimée **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.