

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
12 février 2019

Faisant suite à l'examen du 12/02/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 12/02/2019.

CONCLUSIONS

COLLAPAT II, substitut osseux issu de dérivés d'origine bovine

Demandeur / Fabricant : SYMATESE (France)

Modèle et références retenus :

- **COLLAPAT II**
 - référence PAT35x6
 - Référence PAT7x11
 - Référence PAT1x1x1

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 de COLLAPAT II, – l'intérêt de santé publique en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse.
Comparateurs retenus :	<u>Selon la LPPR actuelle :</u> – les substituts osseux synthétiques et les 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 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 dans son avis du 28 mai 2013. Selon les références, les descriptions correspondantes sont les suivantes : – Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet...) de volume $< 5 \text{ cm}^3$; – Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet...) de volume compris entre 5 cm^3 et 15 cm^3 ; – Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet...) de volume $> 15 \text{ cm}^3$.
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 :	– Aucune donnée clinique spécifique n'est disponible.
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 de l'ensemble des substituts osseux est d'environ 35 000 patients par an. A noter, le nombre d'unités de substitut osseux COLLAPAT II remboursées est d'environ 10 000 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	Forme	Longueur x Largeur (cm)	Epaisseur (cm)	Volume final (cm ³)
PAT1X1X1	cube	1 x 1	1	1
PAT35X6	parallélépipède	3,5 x 6	0,6	12,6
PAT7X11	parallélépipède	7 x 11	0,6	46,2

01.2. CONDITIONNEMENT

Sterile, conditionné dans un double sachet, inséré dans une boîte cartonnée.

Les références PAT35x6 et PAT7x11 sont unitaires. La référence PAT1x1x1 comprend 5 unités dans le conditionnement.

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.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

COLLAPAT II est pris en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, depuis 2003 (JO du 17 janvier 2003)¹.

Un avis² 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

¹ Arrêté du 08 janvier 2003 relatif aux diffuseurs portables SUREFUSER et au substitut osseux COLLAPAT inscrits aux titres Ier et III de la liste des produits et des prestations remboursables prévue à l'article L165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel du 17 janvier 2003

² 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

avis³ publié le 06 décembre 2016 au Journal officiel, puis au 30 avril 2018 par avis⁴ 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

COLLAPAT II est un substitut osseux résorbable, issu de dérivés d'origine animale. Il est composé d'un support poreux de collagène bovin contenant des granules d'hydroxyapatite de synthèse.

COLLAPAT II se présente sous la forme d'éponges macroporeuses parallélépipédiques. Ses propriétés biomécaniques ne lui confèrent pas de résistance mécanique.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

COLLAPAT II est un substitut osseux 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

- Lors de la révision de l'ensemble de la catégorie « Substituts osseux », la Commission a recommandé, par avis du 28 mai 2013⁵, 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 :

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 06 décembre 2016

⁴ 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

⁵ Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013, relatif aux substituts osseux. HAS. 2013. <http://www.has-sante.fr>

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 COLLAPAT II, d'origine bovine, répond aux spécifications techniques minimales des lignes génériques recommandées par la Commission.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

La demande repose sur :

- 5 séries de cas monocentriques^{6, 7, 8, 9, 10, 11}, non retenues en raison de leurs limites méthodologiques (notamment selon les études, le caractère rétrospectif du recueil des données, le faible effectif (<50 patients), le caractère monocentrique, l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaire, l'absence de gestion des données manquantes dans l'analyse).
- 1 étude¹² clinique comparative monocentrique. Celle-ci n'a pas pour objectif d'évaluer l'intérêt propre du substitut osseux COLLAPAT II mais d'un système anti-infection (COLLAPAT II + antibiotique) dans la prévention d'infections post-opératoires. Elle n'est pas retenue.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun événement sur plus de 48 000 unités vendues dans le monde, dont environ 45 000 en France, entre 2012 et 2016.

Au total, aucune étude spécifique n'est disponible pour évaluer l'intérêt propre du substitut osseux COLLAPAT II. Ce produit, étant notamment composé de collagène bovin, répond néanmoins 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

⁶ Haenle M, Schlüter S, Ellenrieder M, Mittelmeier W, Bader R. Treatment of acetabular defects during revision total hip arthroplasty--preliminary clinical and radiological outcome using bone substitute materials. Hip Int. 2013 Jan-Feb;23(1):46-53

⁷ CLIN1706 - Etude rétrospective sur des données patients évaluant la sécurité et l'efficacité du substitut osseux COLLAPAT II en chirurgie orthopédique et traumatologie du genou et de la hanche. Dr C. BACQUAERT - Données internes non publiées. Version n°1 – 02/10/2017

⁸ CLIN1702 - Etude rétrospective sur des données patients évaluant la sécurité et l'efficacité du substitut osseux COLLAPAT II en chirurgie orthopédique et traumatologie de l'hallux valgus. Dr J. MIRBEY - Données internes non publiées. Version n°1 – 20/09/2017

⁹ CLIN1704 - Etude rétrospective sur des données patients évaluant la sécurité et l'efficacité du substitut osseux COLLAPAT II en chirurgie orthopédique et traumatologie du rachis. Dr P. GUERAN - Données internes non publiées. Version n°1 FINALE– 20/09/2017

¹⁰ COLLAPAT II en chirurgie orthopédique du genou. Efficacité à 5 ans. Dr F. BIRBEAU - Données internes non publiées

¹¹ Utilisation du substitut osseux COLLAPAT II en chirurgie orthopédique. Publication originale en allemand. H. Mittelmeier, Künstlicher knochenersatz in der orthopädie und traumatologie, 1992, page 91-109 Pontengel Press Bochum

¹² Assor M. Noncemented total knee arthroplasty with a local prophylactic anti-infection agent: a prospective series of 135 cases. Can J Surg. 2010 Feb;53(1):47-50

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 COLLAPAT II 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 de COLLAPAT II 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 situations cliniques 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. 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

COLLAPAT II 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 COLLAPAT II, 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 COLLAPAT II 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 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. COMPARATEURS 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 2013⁵ :

- 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 2013⁵ 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 COLLAPAT II 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

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 de l'ensemble des substituts osseux était estimée à **environ 35 000 patients par an**. A noter, ce nombre était sous-estimé du fait de l'absence de données de remboursement en chirurgie dentaire.

A titre informatif, le **nombre d'unités de substituts osseux COLLAPAT II** remboursés entre 2015 et 2017 (établissements publics et privés), est présenté dans le tableau suivant¹³ :

	2015	2016	2017
Public	1 173	1 414	1 315
Privé	7 671	8 408	8 957
Total	9 844	9 822	10 272

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 de l'ensemble des substituts osseux est d'environ 35 000 patients par an. A noter, le nombre d'unités de substitut osseux COLLAPAT II remboursées est d'environ 10 000 par an.

¹³ Synthèses nationales annuelles DMI en sus : Tableau des codes LPP du secteur Ex-DG et tableau des codes LPP du secteur Ex-OQN. <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus> [consulté le 24/01/2019]