

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

08 octobre 2019

Faisant suite à l'examen du 08 octobre 2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 08 octobre 2019

CONCLUSIONS

EXABONE PASTE, substitut osseux synthétique résorbable

Demandeur : GLOBAL S (France)

Fabricant : EXABONE GMBH (Suisse)

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 du substitut osseux EXABONE PASTE, - l'intérêt de santé publique en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse.
Comparateur(s) retenu(s) :	<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 du SA:	<u>Selon la LPPR actuelle :</u> 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 ; <u>Selon la nomenclature générique proposée par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013 :</u> 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 $< 5 \text{ cm}^3$; – Forme injectable et/ou modelable de volume compris entre 5 cm^3 et 15 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 :	Le rapport d'évaluation technologique de la HAS et l'avis de la CNEDiMTS, relatif aux substituts osseux. Aucune étude clinique spécifique n'est fournie.

Éléments conditionnant le SA :	
- 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 cm^3 et non du volume ou de la masse de poudre.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	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.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées 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. A titre informatif, la population rejointe des substituts osseux était de l'ordre de 35 000 patients en 2013. Le nombre de substituts osseux remboursés est en croissance constante (moins de 10% par an) depuis 2011, suggérant une augmentation de cette population rejointe.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Modèles	Références
EXABONE PASTE 0,5 cm ³	08000005
EXABONE PASTE 1 cm ³	08000010
EXABONE PASTE 2 cm ³	08000020
EXABONE PASTE 2,5 cm ³	08000025
EXABONE PASTE 5 cm ³	08000050

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement d'EXABONE PASTE est unitaire et fourni dans un double emballage stérile. Il contient une seringue pré-remplie (entre 0,5 cm³ et 5 cm³ selon la référence).

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

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. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

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

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Première demande d'inscription sous nom de marque sur la LPPR.

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. Elle s'est prononcée, selon les caractéristiques des substituts osseux, soit pour la création de descriptions génériques

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/>

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

définies notamment par des spécifications techniques précises, soit pour une inscription sous nom de marque.

Cette proposition de nomenclature n'a pas fait l'objet de publication au journal officiel au jour de cet avis, que ce soit pour les substituts d'origine synthétique ou pour ceux contenant des dérivés d'origine animale.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le BSI (n°2797), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

EXABONE PASTE est un substitut osseux résorbable, d'origine synthétique, qui se présente sous une forme injectable. Il est constitué de :

- 38% d'hydroxyapatite (HA) ;
- 62% d'eau.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

EXABONE PASTE a une fonction de comblement de perte osseuse. Il 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 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 DE L'AVIS/DDES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

S'appuyant sur le rapport³ d'évaluation technologique relatif aux substituts osseux, la Commission a précisé, dans son avis du 28 mai 2013², 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.

Les spécifications techniques minimales générales des descriptions génériques définies par la Commission pour les substituts osseux synthétiques incluent ceux composés exclusivement d'un ou plusieurs des biomatériau(x) suivant(s), hors phase aqueuse :

- hydroxyapatite (HAP) ;
- phosphate tricalcique β (TCP β) ;

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

- phosphate dicalcique (DCP) ;
- phosphate dicalcique dihydraté (DCPD) ;
- phosphate de calcium tétracalcique (TTCP) ;
- sulfate de calcium (CaSO_4) ;
- carbonate de calcium (CaCO_3) ;
- bioverres [oxydes de silicium (SiO_2), de sodium (Na_2O), de calcium (CaO), de phosphore (P_2O_5)].

Le substitut osseux EXABONE PASTE répond aux spécifications techniques minimales des lignes génériques recommandées par la Commission.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique au substitut osseux EXABONE PASTE n'est fournie.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Aucune donnée de matériovigilance relative à EXABONE PASTE n'est disponible à ce jour, le dispositif n'étant pas encore commercialisé en France.

A l'international, les données transmises par le demandeur ne rapportent aucun cas de matériovigilance depuis le début de la commercialisation d'EXABONE PASTE entre 2014 et 2018.

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

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 EXABONE PASTE 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 EXABONE PASTE aux autres substituts osseux. Néanmoins, la Commission estime que l'intérêt d'EXABONE PASTE 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

EXABONE PASTE 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'EXABONE PASTE, 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 Attendu par EXABONE PASTE 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 ATTENDU

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 du volume ou de 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 ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

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 EXABONE PASTE 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 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 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.

09 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 en croissance constante (moins de 10% par an) depuis 2011 (tableau ci-dessous)⁴ :

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Secteur Ex-DG	12 733	13 642	13 608	14 224	14 627	15 767	15 742	16 161
Secteur Ex-OQN	22 268	23 706	24 203	23 781	24 672	27 263	29 629	30 065
TOTAL	35 001	37 348	37 811	38 005	39 299	43 030	45 371	46 226
Augmentation par rapport à l'année n-1		+7%	+1%	+1%	+3%	+9%	+5%	+2%

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 était de l'ordre de 35 000 patients en 2013. Le nombre de substituts osseux remboursés est en croissance constante (moins de 10% par an) depuis 2011, suggérant une augmentation de cette population rejointe.

⁴ Source ATIH : Scan santé - <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus> [consulté le 30/09/2019]