

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****CALCIBON INJECT**

Substitut osseux synthétique injectable

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 19 octobre 2021

Faisant suite à l'examen du 19 octobre 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 19 octobre 2021.

Demandeur : ZIMMER BIOMET SAS (France)**Fabricant** : CERAMISYS (Royaume Uni)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	Apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	La Commission réitère sa recommandation de créer des descriptions génériques, telles que définies par avis du 28 mai 2013 et du 22 mars 2016 et retient les comparateurs suivants : – Selon la nomenclature 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 du Service rendu (ASR)	– 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 La Commission souligne toutefois qu'elle a recommandé en 2013 une inscription sous les descriptions génériques suivantes, selon les références : - 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	Par rapport à l'avis de la Commission du 22/03/2016, aucune nouvelle donnée n'a été transmise.
Éléments conditionnant le Service rendu (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 cm³ et non du volume ou de la masse de poudre.
– Modalités de prescription et d'utilisation	Celles mentionnées au chapitre 5.2
Études 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	La population cible de CALCIBON INJECT ne peut être estimée, en l'absence de données épidémiologiques spécifiques de l'indication retenue. 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. De plus, ce nombre est sous-estimé du fait de l'absence de données de remboursement en chirurgie dentaire. Le nombre de substituts osseux remboursés est en croissance constante sur la période 2015-2018, suggérant une augmentation de cette population rejointe. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	5
4. Service rendu (SR)	5
4.1 Intérêt du produit	5
4.2 Intérêt de santé publique	6
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	7
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	7
5.1 Spécifications techniques minimales	7
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	7
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	8
6.1 Comparateurs retenus	8
6.2 Niveau d'ASR	8
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	8
8. Durée d'inscription proposée	8
9. Population cible	8

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – octobre 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement 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).

1.2 Modèles et références

Modèles	Références	Volume final
CALCIBON INJECT 1,0 ml	3040010001	1,0 cm ³
CALCIBON INJECT 2,5 ml	3040020001	2,5 cm ³
CALCIBON INJECT 5,0 ml	3040050001	5,0 cm ³

1.3 Conditionnement

CALCIBON INJECT est conditionné unitairement dans des seringues en polypropylène préremplies, dans un double emballage stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

Apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Selon la nomenclature actuelle de la LPPR, les comparateurs revendiqués sont les substituts osseux déjà inscrits, composés de phosphates de calcium : phosphate tricalcique pur (> 95 %) ou hydroxyapatite pur (> 95 %) ou produit biphasique comportant les 2 biomatériaux.

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.

1.4.3 ASR revendiquée

ASR de niveau V

2. Historique du remboursement

CALCIBON INJECT a été évalué pour la première fois par la Commission en 2016. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 14/02/2017 (Journal officiel du 17/02/2017).

¹ Arrêté du 14/02/2017 relatif à l'inscription de CALCIBON INJECT de la société BIOMET au chapitre 1 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 17/02/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 20/09/2021]

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

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

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.

3.3 Fonctions assurées

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.

3.4 Actes associés

Les actes, au cours desquels des greffes osseuses sont réalisées sont multiples et varient en fonction de l'indication de comblement.

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

	Avis du 22/03/2016 ²
Comparateurs retenus	Autres substituts osseux phosphocalciques injectables inscrits sur la LPPR
ASA	Niveau V
Données fournies	- Aucune donnée clinique spécifique ; - Rapport d'évaluation HAS relatif aux substituts osseux (2013);

4.1.1.2 Nouvelles données

Aucune nouvelle donnée spécifique ou non spécifique n'est fournie.

² Avis de la Commission du 26/03/2016 relatif à l'inscription de CALCIBON INJECT. HAS ; 2016. www.has-sante.fr

4.1.1.3 Événements indésirables

Matérovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent un taux cumulé d'événements indésirables de 0,073% au niveau national entre janvier 2016 et décembre 2020. Les incidents portaient sur :

- Un problème de température lors de l'expédition ;
- La présence d'une goutte d'eau à l'intérieur de l'emballage.

4.1.1.4 Bilan des données

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.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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 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.

Au vu des données, la Commission estime que CALCIBON INJECT occupe la même place dans la stratégie thérapeutique que les autres substituts synthétiques de l'os inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt du produit

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

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité 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.

4.2.2 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.

4.2.3 Impact

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

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'apport osseux de substitution, apporté par l'ensemble des substituts osseux tels que CALCIBON INJECT, a un intérêt pour la santé publique en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de CALCIBON INJECT sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

Celles recommandées par la CNEDiMTS par avis³ 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.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Telles que définies dans l'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.

³ Avis de la Commission du 28/05/2013 relatif à la révision des conditions d'inscription des substituts osseux; 2013 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/substituts_osseux_28_mai_2013_dm_eval3_avis.pdf [consulté le 20/09/2021]

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 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 2013 **Erreur ! Signet non défini.** :

- 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 2013 **Erreur ! Signet non défini.** 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.

6.2 Niveau d'ASR

Les données disponibles ne permettent pas la comparaison de CALCIBON INJECT avec les autres substituts osseux phosphocalciques.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service rendu (ASR) (ASR V) de CALCIBON INJECT par rapport :

- **aux substituts osseux synthétiques et aux substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale inscrits sur la LPPR selon la nomenclature actuelle.**
- **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.**

7. Études 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.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques de l'indication retenue, 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 de l'ordre de 35 000 patients par an³. De plus, 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 sur la période 2015-2018 (tableau ci-après)⁴. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de substituts osseux consommés	39 299	42 620	44 978	45 939	45 540	36 583

La population cible de **CALCIBON INJECT** ne peut être estimée, en l'absence de données épidémiologiques spécifiques de l'indication retenue.

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. De plus, ce nombre est sous-estimé du fait de l'absence de données de remboursement en chirurgie dentaire.

Le nombre de substituts osseux remboursés est en croissance constante sur la période 2015-2018, suggérant une augmentation de cette population rejointe. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution.