

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****NANOSTIM****Substitut osseux synthétique injectable**

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 27 juin 2023

Faisant suite à l'examen du 27 juin 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 27 juin 2023.

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S. (France)

Fabricant : OSARTIS GmbH (Allemagne)

Les modèles et références retenus 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	Substituts osseux synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale déjà inscrits sur la LPPR.
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque La Commission souligne toutefois qu'elle a recommandé en 2013 une inscription sous descriptions génériques pour ce type de substitut osseux.
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées**Données non spécifiques :**

- Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013 relatif aux substituts osseux.
- Avis CNEDiMTS du 29 mai 2018 relatif à NANOSTIM.

Données spécifiques :

Depuis la précédente évaluation, aucune donnée clinique spécifique n'a été fournie.

Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Celles recommandées par la Commission 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. Celles mentionnées au chapitre 5.2. Telles que définies dans l'avis du 28 mai 2013¹, 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 ostéonécrose), 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. À défaut, le recours à plusieurs unités de substituts osseux doit être envisageable, en quantité la plus restreinte possible, en fonction du volume à combler. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le substitut osseux NANOSTIM est IRM compatible sans conditions.
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	Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans les indications retenues. La population cible ne peut être estimée avec précision. D'après les données de population issues d'une analyse des données du PMSI des 5 dernières années, la CNEDiMTS estime la population des patients susceptibles d'être traités par un ou plusieurs substitut(s) osseux à 33 000 patients par an.

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	5
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	8
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	9
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	9
5.1 Spécifications techniques minimales	9
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	9
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	10
6.1 Comparateurs retenus	10
6.2 Niveau d'ASR	10
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	10
8. Durée d'inscription proposée	10
9. Population cible	10

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 – juin 2023

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
NANOSTIM seringue de 1 ml	8470010
NANOSTIM seringue de 2 ml	8470020
NANOSTIM seringue de 5 ml	8470050

1.3 Conditionnement

Unitaire, double emballage stérile.

NANOSTIM se présente sous forme de pâte conditionnée dans une cartouche pré-remplie, prête à l'emploi, associée à :

- une canule d'application pour les seringues de 1 ml et 2 ml ;
- un applicateur vissable pour les seringues de 5 ml.

La pâte est stérilisée aux rayonnements gamma. Les dispositifs d'application sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène gazeux.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

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

1.4.2 Comparateurs et ASR revendiqués

Les comparateurs proposés par le demandeur sont :

Nomenclature	Comparateurs	ASR
Selon la LPPR actuelle	Les substituts osseux synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale, déjà inscrits sur la LPPR	V
Selon la nomenclature générique recommandée par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013 ¹	L'ensemble des différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale	V

¹ Avis de la Commission du 28/05/2013 relatif à la révision des conditions d'inscription des substituts osseux. HAS ; 2013
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/substituts_osseux_28_mai_2013_dm_eval3_avis.pdf

2. Historique du remboursement

La dernière évaluation de NANOSTIM par la Commission date du 29/05/2018². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 06/08/2008³ (Journal Officiel du 03/09/2008).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

NANOSTIM est un substitut osseux synthétique injectable appartenant à la catégorie des phosphates de calcium. Il se présente sous la forme d'une pâte visqueuse, sans résistance mécanique. Il est composé de nanocristaux d'hydroxyapatite résorbable (35%) dans une matrice d'eau stérile (65%).

3.3 Fonctions assurées

Le substitut osseux NANOSTIM a une fonction de comblement de perte osseuse. Ses propriétés ostéoconductrices liées à sa structure permettent la formation de nouveau tissu osseux ainsi que la consolidation osseuse. Après implantation, NANOSTIM 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 être impérativement stable. Si l'os adjacent n'a pas une résistance suffisante, un système d'ostéosynthèse doit être utilisé.

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 des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué le substitut osseux NANOSTIM à plusieurs reprises :

² Avis de la Commission du 29/05/2018 relatif à NANOSTIM, substitut osseux synthétique injectable. HAS; 2018. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5656_NANOSTIM_29_mai_2018_\(5656\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5656_NANOSTIM_29_mai_2018_(5656)_avis.pdf)

³ 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

	Date de l'avis	Indications retenues/revendiquées	SA/SR	ASA/ASR/ Comparateurs	Données fournies
OSTIM	04/04/2007 ⁴	Comblement de perte de substance dans les cas suivants : – Fractures métaphysaires – Curetages de tumeur bénigne – Ostéotomies métaphysaires – Arthrodèses (pied, cheville et rachis)	SA suffisant	ASA de niveau V par rapport aux substituts osseux synthétiques de l'os composés d'hydroxyapatite pure (>95%)	Une étude observationnelle multicentrique non comparative sur 74 patients implantés avec le substitut OSTIM dans 5 indications différentes.
NANOSTIM	11/06/2013 ⁵	Apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.	SR suffisant	– Selon la LPPR actuelle : ASR de niveau V par rapport aux substituts osseux synthétiques de l'os déjà inscrits sur la LPPR, composés d'hydroxyapatite pure (>95%). – Selon la nomenclature générique proposée par la CNE-DiMTS 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.	– Aucune donnée d'efficacité complémentaire. – Entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2012, 3 cas de matériovigilance recensés.
NANOSTIM	29/05/2018 ⁶			– 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 CNE-DiMTS 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.	Aucune nouvelle donnée clinique spécifique.

⁴ Avis de la Commission du 04/04/2007 relatif à OSTIM, substitut synthétique de l'os, injectable. HAS; 2007. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/cepp-1218.pdf>

⁵ Avis de la Commission du 11/06/2013 relatif à NANOSTIM, substitut osseux synthétique injectable. HAS; 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/nanostim_11_juin_2013_4457_avis_2013-06-26_09-32-51_830.pdf

⁶ Avis de la Commission du 29/05/2018 relatif à NANOSTIM, substitut osseux synthétique injectable. HAS; 2018. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5656_NANOSTIM_29_mai_2018_\(5656\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5656_NANOSTIM_29_mai_2018_(5656)_avis.pdf)

4.1.1.2 Données non spécifiques

Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013 relatif aux substituts osseux¹

Dans son avis du 28 mai 2013¹, faisant suite à la réévaluation des substituts osseux pris en charge par l'assurance maladie, la Commission a proposé une actualisation de la nomenclature de ces produits 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 sont les suivantes :

Sont inclus les substituts osseux composés exclusivement d'un ou plusieurs des 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 prédéfinies.

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

4.1.1.3 Données spécifiques

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

4.1.1.4 Événements indésirables

Matériorigilance

Entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2022, aucun cas de matériorigilance n'a été recensé en France et à l'étranger.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, aucune nouvelle étude relative à NANOSTIM n'a été fournie. Toutefois, NANOSTIM 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. La morbidité du site donneur et la quantité d'os disponible sont ses principales limites. Le recours à d'autres matériaux osseux est envisagé dans le but de s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os autologue (douleur, inflammation, infection). De plus, ils constituent une alternative quand la qualité d'os autologue et/ou sa faible quantité ne permet pas le prélèvement. Ainsi, l'utilisation d'os autologue est privilégiée si le contexte clinique le permet. Il peut être remplacé par de l'allogreffe ou du substitut osseux d'origine synthétique ou animale. Selon la situation clinique, le chirurgien privilégiera le recours à l'os autologue, l'allogreffe ou le substitut osseux. Ces deux derniers matériaux occupent d'une manière générale la même place dans la stratégie thérapeutique, les allogreffes pouvant être privilégiées pour un objectif mécanique dominant.

Le substitut osseux NANOSTIM occupe la même place dans la stratégie thérapeutique que les autres substituts osseux inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt du produit

La Commission estime que l'intérêt de NANOSTIM 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

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

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des pathologies concernées et de l'alternative à l'autogreffe osseuse qu'il représente, l'apport osseux de substitution par les substituts osseux tels que NANOSTIM a un intérêt de santé publique.

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 NANOSTIM sur la liste des Produits et Prestations et 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 description générique selon la nomenclature générique qu'elle a recommandée dans son avis du 28 mai 2013.

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 Commission par avis du 28 mai 2013¹, 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 2013¹, 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 ostéonécrose), 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. À défaut, le recours à plusieurs unités de substituts osseux doit être envisageable, en quantité la plus restreinte possible, en fonction du volume à combler.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le substitut osseux NANOSTIM est IRM compatible sans conditions. La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)⁷.

⁷ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Compte tenu de la stratégie thérapeutique du comblement osseux, la Commission a retenu comme comparateurs les substituts osseux synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale déjà inscrits sur la LPPR.

6.2 Niveau d'ASR

Aucune étude clinique comparant NANOSTIM à un autre substitut osseux n'a été fournie.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de NANOSTIM par rapport aux substituts osseux synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale déjà inscrits sur la LPPR.

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

La population cible est celle des patients susceptibles de bénéficier d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion) lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces substituts osseux et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues.

L'estimation de la population des patients traités par un ou des substitut(s) osseux repose sur les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) exploitées à partir du programme national DIAMANT⁸ piloté par l'ARS Ile de France. La sélection a porté sur les codes LPPR de substituts osseux ayant fait l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie entre 2018 et 2022 sur l'ensemble du territoire français.

⁸ DIAMANT : Décisionnel Inter-ARS pour la Maîtrise et l'ANT est un outil d'analyse de l'offre de soins, selon trois axes : activité hospitalière, finances et ressources humaines. Il s'appuie sur différentes bases de données dont celle du PMSI.

	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de patients traités par un ou plusieurs substitut(s) osseux	36 250	36 211	29 152	32 648	30 809

Entre 2018 et 2022, la population des patients traités par un ou des substitut(s) osseux est estimée à 33 000 patients par an. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population des patients traités par un ou des substitut(s) osseux au titre des années 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans les indications retenues. La population cible ne peut être estimée avec précision. D'après les données de population issues d'une analyse des données du PMSI des 5 dernières années, la CNEDiMTS estime la population des patients susceptibles d'être traités par un ou plusieurs substitut(s) osseux à 33 000 patients par an.