



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RÉVISION DE CATÉGORIES HOMOGÈNES DE DISPOSITIFS MÉDICAUX

Substituts osseux

Texte court

Mai 2013

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur :
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service documentation et information des publics

2, avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Comment citer ce rapport :

Haute Autorité de Santé. Substituts osseux. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux.
Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2013.

Sommaire

L'équipe.....	4
Le groupe de travail.....	5
Texte court	7
Glossaire	11
Liste des abréviations	12

L'équipe

Ce dossier a été réalisé par Nadia NAOUR (chef de projet, Service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 60, e-mail : n.naour@has-sante.fr).

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Emmanuelle BLONDET (documentaliste, Service documentation, tél. : 01 55 93 73 26, e-mail : e.blondet@has-sante.fr) et Sylvie LASCOLS (assistante documentaliste, service documentation, tél. : 01 55 93 73 29, e-mail : s.lascols@has-sante.fr).

La mise en place des questionnaires modélisés des professionnels de santé a été réalisée sur l'application GRaAL par Sorin STANEL (chef de projet, Direction de l'évaluation médicale économique et de santé publique, tél. : 01 55 93 37 03, e-mail : s.stanel@has-sante.fr).

L'analyse de l'activité hospitalière liée à la pose des substituts osseux et l'estimation de la population cible ont été réalisées par Emmanuelle SCHAPIRO-DUFOUR (chef de projet, Service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 76, e-mail : e.schapiro@has-sante.fr).

L'organisation des réunions et le travail de secrétariat ont été réalisés par Fadila CHEBILI (tél. : 01 55 93 37 87, e-mail : f.chebili@has-sante.fr) et Sandrine PRUNIER (tél. : 01 55 93 37 54, e-mail : s.prunier@has-sante.fr).

Responsables hiérarchiques :

- Catherine DENIS (chef du Service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 40, e-mail : c.denis@has-sante.fr) ;
- Corinne COLLIGNON (adjoite au chef de Service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 44, e-mail : c.collignon@has-sante.fr) ;
- Frédérique PAGÈS (chef du Service documentation, tél. : 01 55 93 73 23, e-mail : f.pages@has-sante.fr).

Le groupe de travail

1. Groupe de pilotage

Le groupe de pilotage était composé des professionnels suivants :

- ▶ **D^r André CHAINE**, chirurgien maxillo-facial, Hôpital Pitié Salpêtrière, PARIS (75) ;
- ▶ **D^r Gilles DOLIVET**, chirurgien ORL, Centre Alexis Vautrin, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY (54) ;
- ▶ **D^r Valérie DUMAINE**, chirurgien orthopédiste, Hôpital Cochin, PARIS (75) ;
- ▶ **P^r François GOUIN**, chirurgien orthopédiste, Hôtel-Dieu, NANTES (44) ;
- ▶ **P^r Gilles PERRIN**, neurochirurgien, Hôpital neurologique, BRON (69) ;
- ▶ **D^r Jean-François PIGNOL**, chirurgien dentiste, MONTPELLIER (34) ;
- ▶ **P^r Alexandre ROCHWERGER**, chirurgien orthopédiste, Hôpital de la Conception, MARSEILLE (13).

2. Groupe de cotation

Le groupe de cotation était composé des professionnels suivants :

- ▶ **D^r Mohamed ALLAOUI**, neurochirurgien, CHRU de Lille, LILLE (59) ;
- ▶ **D^r Jean-Luc BARAT**, neurochirurgien, Hôpital privé Clairval, MARSEILLE (13) ;
- ▶ **D^r Thierry CAMPONOVO**, stomatologue, BESANÇON (25) ;
- ▶ **D^r Jean-Baptiste CHARRIER**, chirurgien ORL, PARIS (75) ;
- ▶ **D^r Marie-Laure COLOMBIER**, chirurgien dentiste, Hôpital Louis-Mourier, COLOMBES (92) ;
- ▶ **D^r Philippe ESPOSITO**, neurochirurgien, Établissement des Diaconesses, STRASBOURG (67) ;
- ▶ **P^r Olivier HAUGER**, radiologue, Hôpital Pellegrin, BORDEAUX (33) ;

- ▶ **D^r Patrick JAMMET**, chirurgien maxillo-facial, CHU, MONTPELLIER (34) ;
- ▶ **D^r Patrick LE COUTEUR**, chirurgien orthopédiste, Polyclinique de l'Atlantique, SAINT-HERBLAIN (44) ;
- ▶ **P^r Ludovic de GABORY**, chirurgien ORL, Hôpital Pellegrin, BORDEAUX (33) ;
- ▶ **P^r Olivier MALARD**, chirurgien ORL, CHU de Nantes, NANTES (44) ;
- ▶ **P^r Jean-Paul MENINGAUD**, chirurgien maxillo-facial, Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL (94) ;
- ▶ **P^r Christophe MEYER**, chirurgien maxillo-facial, CHU, BESANÇON (25) ;
- ▶ **D^r Jean-Patrick RAKOVER**, chirurgien orthopédiste, Clinique chirurgicale du Pré, LE MANS (72) ;
- ▶ **D^r Bernard SCHWEITZ**, chirurgien-dentiste, PARIS (75) ;
- ▶ **D^r Éric STEIMLE**, chirurgien-dentiste, STRASBOURG (67).

Les membres du groupe de travail ont été nommés par le bureau de la CNEDiMTS à partir des experts proposés par les conseils nationaux professionnels des spécialités médicales concernées, des experts ayant répondu à l'appel à candidatures et des experts connus de la HAS.

Conformément au décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004 (art. R. 161-84 à R.161-86 du Code de la sécurité sociale), tous les membres du groupe de travail ont rempli une déclaration publique d'intérêts, mentionnant les liens directs ou indirects avec toute entreprise ou organisme intervenant dans le champ des missions de la HAS. Ces déclarations d'intérêts ont été rendues publiques sur le site Internet de la HAS.

L'analyse des déclarations d'intérêts a été réalisée selon les critères du « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS » (adopté par le Collège de la HAS le 3 mars 2010)¹. Un tableau récapitulatif des intérêts déclarés a été examiné par le bureau de la CNEDiMTS, qui a arrêté la composition finale du groupe de travail. Les intérêts déclarés par les experts retenus ont tous été considérés comme « non majeurs » par le bureau de la CNEDiMTS.

Le tableau récapitulatif des intérêts déclarés a été exposé et, le cas échéant, mis à jour, à partir des déclarations d'intérêts actualisées des experts au début de chaque réunion de groupe de travail et lors de la présentation de la position du groupe de travail en CNEDiMTS.

¹ Haute Autorité de Santé. Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

Texte court

Contexte

Les substituts osseux sont utilisés pour le comblement d'une perte de substance osseuse dans des pathologies diverses. Plusieurs spécialités sont concernées par le recours aux biomatériaux dans cette indication (chirurgie orthopédique, neurochirurgie, chirurgie dentaire, chirurgie maxillo-faciale, chirurgie ORL et cervicale, chirurgie tumorale, etc.).

La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) a entrepris depuis 2005 la révision de l'ensemble des produits et prestations inscrits sous descriptions génériques sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR). La révision décrite dans ce rapport porte sur les substituts osseux d'origine synthétique et ceux issus de dérivés ou de tissus d'origine animale non viables ou en comportant. Le champ de l'évaluation a ainsi concerné la révision de cinq descriptions génériques et 189 noms de marque.

Objectifs – Méthode de travail

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer les substituts osseux afin :

- de déterminer leurs indications dans les pathologies concernées ;
- de définir leur place dans la stratégie thérapeutique ;
- d'évaluer leur service rendu par indication ;
- de caractériser les spécifications techniques conditionnant le service rendu (SR) dans le but d'éviter des erreurs de codification et de clarifier les dispositifs entrant sous les descriptions génériques ;
- de définir les modalités de prescription et d'utilisation pour les produits à inscrire sur la LPPR ;
- de proposer une nomenclature actualisée ;
- d'estimer leur population cible ;
- de définir le niveau de preuve et les critères d'évaluation requis pour les études présentées lors des demandes d'inscription sous nom de marque.

La méthode de travail utilisée repose sur une revue systématique de la littérature, l'analyse des dossiers déposés par les industriels et le recours à l'expertise des professionnels de santé. Les données cliniques disponibles, insuffisamment robustes sur l'efficacité des substituts osseux, et la multiplicité des situations cliniques concernées ont nécessité de formaliser l'avis des professionnels de santé sur le sujet. La méthode adoptée est celle du consensus formalisé d'experts (CFE). Elle repose sur une modélisation rigoureuse et explicite des avis, qui permet de quantifier le degré d'accord et de désaccord entre les experts d'un panel représentatif de prescripteurs².

Les membres du groupe de travail ont déclaré leurs éventuels liens d'intérêt en début et tout au long du projet.

Deux experts indépendants de cette évaluation ont par ailleurs été auditionnés.

² Haute Autorité de Santé. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations par consensus formalisé ». Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_consensus_formalise.pdf

Évaluation – Analyse des données

Données issues de la littérature

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 1 527 références parmi lesquelles ont été retenus trois recommandations, sept revues systématiques ou méta-analyses, 20 études contrôlées randomisées et un rapport d'étude clinique. Les critères d'évaluation étaient d'ordre clinique (fonctionnel, qualité de vie, douleur), radiologique, histologique et/ou ont porté sur les complications.

Les données montrent que plusieurs domaines thérapeutiques sont concernés par l'utilisation des biomatériaux dans le comblement d'une perte de substance osseuse et confirment leur intérêt dans cette indication. Toutefois, quelle que soit la situation clinique, les études retenues comportent de nombreuses limites méthodologiques et ne permettent pas de conclure sur un bénéfice des substituts osseux synthétiques ou d'origine animale par rapport aux autres matériaux de comblement. L'hétérogénéité des données cliniques disponibles et le manque d'études comparatives prospectives rendent impossible l'identification d'un substitut osseux de référence parmi ceux évalués.

Données issues du consensus formalisé d'experts (CFE)

Un consensus formalisé d'experts a été mis en place en raison des difficultés d'interprétation des données de la littérature.

Un groupe de pilotage a élaboré les propositions qui ont été soumises à un groupe de cotation, dans le but de dégager des accords professionnels et ainsi modéliser la position du groupe de travail sur les questions posées par cette évaluation. Sur les 65 propositions formulées, 20 ont obtenu un consensus fort pour, 24 un consensus relatif pour et 21 n'ont fait l'objet d'aucun accord professionnel. Aucun consensus contre n'a été observé.

Les résultats de la cotation ont permis de formuler des propositions, notamment sur la rédaction du projet de nomenclature. Les accords professionnels obtenus ont principalement porté sur :

- la définition du substitut osseux relevant d'une inscription générique ;
- la construction de la nomenclature (homogénéisation entre les nomenclatures synthétique et animale, création de descriptions génériques, clarification des notions de volume et de forme, etc.) ;
- les exigences minimales de la CNEDiMTS pour l'inscription d'un nouveau substitut osseux.

Données issues des auditions d'experts

À la suite des questions soulevées lors du CFE, deux spécialistes des biomatériaux, non impliqués dans cette évaluation, ont été auditionnés. Leurs principales suggestions sont les suivantes :

- ils ont proposé une nomenclature fondée sur la composition/l'origine des substituts osseux, leur forme, leur volume. Ils ont également recommandé une liste de biomatériaux entrant dans la composition des substituts osseux qui relèvent, selon eux, d'une inscription générique ;
- en termes de données cliniques, les deux experts ont proposé un niveau de preuve minimal auquel doivent répondre les études pour prétendre à l'inscription d'un nouveau substitut osseux. La méthodologie et le suivi doivent être en adéquation avec les revendications du produit ;
- concernant les informations techniques sur les substituts osseux, les industriels devraient, selon les experts, renseigner les conditions précises dans lesquelles ont été évalués certains paramètres comme la vitesse de résorption et la résistance à la compression.

Position du groupe de travail

Les propositions du groupe de travail sont fondées essentiellement sur des avis d'experts (CFE, auditions, réunion de travail), en raison d'une littérature limitée sur l'intérêt spécifique des substituts osseux.

Les principales propositions du groupe de travail sur la nomenclature portent sur :

- la définition du substitut osseux relevant d'une inscription générique ;
- la définition des spécifications techniques minimales, ayant trait à la composition et au volume de comblement ;
- la proposition d'inscription des substituts osseux composés de biomatériaux d'origine animale sous descriptions génériques ;
- le retrait du terme « ciment » concernant les substituts osseux et la création de descriptions génériques relatives aux formes « injectables » et « modelables » ;
- la création des descriptions génériques pour les substituts osseux sur mesure destinés à la reconstruction du massif facial et de la reconstruction crânienne ainsi que la mise en garde quant au respect de la réglementation relative à la fabrication dite « sur mesure » ;
- l'inscription des cales d'interposition et des obturateurs à ciment centro-médullaire sous description générique au paragraphe « accessoires pour pose d'implant articulaire » de la LPPR ;
- la proposition de conserver le mode d'inscription sous nom de marque pour les substituts osseux composites, constitués d'une céramique synthétique associée à un collagène bovin.

Conclusion générale de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMST)

La CNEDiMST a retenu l'essentiel des propositions du groupe de travail. Le libellé de l'indication a été précisé, ainsi que les attentes en termes d'études cliniques pour les substituts osseux relevant d'une inscription sous description générique.

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.

Lorsqu'une inscription sous description générique est recommandée, le service rendu est jugé suffisant.

Elle distingue deux grandes catégories de substituts osseux :

- les substituts osseux synthétiques ne comportant aucun dérivé ou tissu d'origine biologique ou n'étant pas issus de tels dérivés ;
- les substituts osseux issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant.

Ne disposant pas de données permettant de comparer l'efficacité ou le bénéfice d'un type par rapport à l'autre, la CNEDiMST recommande que l'ensemble des dispositifs répondant aux descriptions génériques proposées par le groupe de travail soient inscrits au remboursement, quel que soit leur type.

La CNEDiMST recommande une indication commune à l'ensemble des descriptions génériques définies, à savoir : « apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes ».

La nomenclature recommandée distingue les substituts synthétiques et les substituts osseux composés de biomatériaux d'origine animale. Les indications de ces deux catégories de produits sont néanmoins identiques.

La CNEDiMST recommande une inscription sous nom de marque pour les substituts osseux ne répondant pas aux spécifications techniques retenues. Un dépôt de dossier par l'industriel concerné est nécessaire en vue d'une évaluation spécifique avant d'envisager une prise en charge à la liste des produits et prestations remboursables (LPPR).

Les données disponibles ne permettent pas d'affirmer la supériorité d'un type de substituts osseux par rapport à un autre, ni d'identifier un substitut osseux de référence au sein d'une même catégorie de biomatériaux. La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) entre les différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.

Par ailleurs, la CNEDiMTS a défini les critères pour l'évaluation des nouveaux dispositifs sous nom de marque ne répondant pas aux spécifications techniques des descriptions génériques proposées :

- lorsque l'industriel n'a pas de revendication particulière, il est demandé au minimum une étude observationnelle de bonne qualité, avec un critère de jugement en accord avec l'indication revendiquée et un suivi de 6 à 24 mois, selon la situation clinique concernée ;
- lorsque l'industriel revendique une amélioration du service attendu par rapport aux produits déjà inscrits sur la LPPR, il est demandé au minimum une étude clinique comparative. Le choix du comparateur devra être argumenté. Le critère de jugement doit être en accord avec les allégations revendiquées (exemples : si un pouvoir ostéo-inducteur est revendiqué, le critère de jugement peut être une consolidation osseuse plus rapide dans les cas de fracture ou une meilleure survie de l'implant en dentaire). La durée de suivi minimale attendue est de 6 à 24 mois, selon la situation clinique concernée.

Glossaire

- ▶ **Ostéoconduction** : propriété passive d'un matériau à recevoir la repousse osseuse, par invasion vasculaire et cellulaire à partir du tissu receveur au contact de ce matériau
- ▶ **Ostéo-induction** : processus de stimulation par des protéines conduisant à la prolifération et/ou à la différenciation de cellules souches en matrice osseuse minéralisable
- ▶ **Ostéogenèse** : processus de formation de la matrice osseuse sans indication sur l'origine cellulaire (issue de la greffe ou de l'hôte)

Liste des abréviations

AFIDEO	Association des fabricants importateurs distributeurs européens d'implants orthopédiques et traumatologiques
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ASR	Amélioration du service rendu
rhBMP	Protéine morphogénétique de l'os humain (<i>Bone Morphogenetic Protein</i>)
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEPP	Commission d'évaluation des produits et prestations
CEPS	Comité économique des produits de santé
CIM-10	Classification internationale des maladies version 10
CFE	Consensus formalisé d'experts
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNEDiMETS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
DBM	<i>Demineralized Bone Matrix</i> (matrice d'os déminéralisé)
DCP	Phosphate dicalcique (<i>Di-Calcium Phosphate</i> - DCP)
DCPD	Phosphate dicalcique dihydraté (<i>Di-Calcium Phosphate Dihydrate</i> – DCPD), dit « brushite »
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DGS	Direction générale de la santé
DSS	Direction de la sécurité sociale
ECR	Étude contrôlée randomisée
EST	Encéphalopathie spongiforme transmissible
FGF	Facteur de croissance fibroblastique (<i>Fibroblast Growth Factor</i>)
GESTO	Groupe pour l'étude des substituts tissulaires et osseux en orthopédie
GTR	<i>Guided Tissue Regeneration</i> (régénération tissulaire guidée)
HAS	Haute Autorité de Santé
HA	Hydroxyapatite
LPPR	Liste des produits et prestations remboursables
NGAP	Nomenclature générale des actes professionnels
NS	Non significatif
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PDGF	Facteur de croissance plaquettaire (<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>)
PMMA	Polyméthylmétacrylate
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PRP	Plasma riche en plaquettes (<i>Platelet Rich Plasma</i>)
ROG	Régénération osseuse guidée
RPC	Recommandation de pratique clinique
RSA	Résumés de sorties anonymisés
RSI	Régime social des indépendants
SED	Service d'évaluation des dispositifs médicaux
SFNC	Société française de neurochirurgie

SFORL	Société française d'oto-rhino-laryngologie
SFR	Société française de radiologie
SFSCMF	Société française de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
SFPIO	Société française de parodontologie et d'implantologie orale
SNATIH	Système national d'information sur l'hospitalisation
SNITEM	Syndicat national de l'industrie des technologies médicales
SOFCOT	Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique
SOFROT	Société française de recherche orthopédique et traumatologique
SR	Service rendu
SO	Substitut(s) osseux
β TCP	Phosphate tricalcique de type β (<i>Tricalcium Phosphate</i>)
TGF β	<i>Transforming Growth Factor β</i> (facteur de croissance transformant β)



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur :
www.has-sante.fr