



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX
ET DES PRODUITS DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

4 mai 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	CHRONOS INJECT , substitut synthétique de l'os
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf page 3)
Fabricant :	Synthes Holding Bettlach (Suisse)
Demandeur :	Synthes SAS (France)
Données disponibles :	Une étude clinique, non publiée du substitut osseux CHRONOS INJECT prospective, multicentrique, non comparative, chez 95 patients, dont 52 suivis 1 an, visant à évaluer le comportement de CHRONOS INJECT, en termes de résorption, radio-transparence ou radio-opacité autour de la surface traitée, fragmentation du substitut osseux et autres complications associées.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , compte tenu - de l'intérêt thérapeutique des substituts osseux synthétiques - de l'intérêt de santé publique en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse.
Indications :	Comblement osseux ou renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, d'un volume inférieur ou égal à 10 cm ³ , dans la perspective de reconstitution du stock osseux.
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux modalités d'utilisation et de prescription proposées par le fabricant.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport au substitut osseux phosphocalcique CALCIBON inscrit sur la LPPR .
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement
Population cible :	Absence de données permettant de déterminer la population cible

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du Code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Références	Produits
Produits concernés par la demande	
710.065S	CHRONOS INJECT, 2,5 cm ³ , dans cartouche de mixage et d'application
710.066S	CHRONOS INJECT, 5 cm ³ , dans cartouche de mixage et d'application
710.067S	CHRONOS INJECT, 10 cm ³ , dans cartouche de mixage et d'application

■ Conditionnement

Stérile et unitaire

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Comblement des défauts osseux résultant :
 - d'un traumatisme : principalement, défauts osseux métaphysaires
 - d'une correction : notamment, après ostéotomie ou prélèvement d'os
 - d'une reconstruction : post-traumatique et après ablation de kystes et de tumeurs bénignes.
- Renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique.

Les contre indications de CHRONOS INJECT indiquées par le fabricant sont :

- Infections aiguës et chroniques au niveau du site opératoire (infections de l'os ou des tissus mous),
- Lymphome malin ou myélome non traité,
- Défaut à proximité d'une épiphyse ouverte,
- Fractures ouvertes,
- Fractures avec accès ouvert à l'articulation après réduction,
- Comblement de défaut ostéocartilagineux,
- Pathologie du métabolisme calcique (comme des endocrinopathies),
- Insuffisance rénale fonctionnelle.

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription sur la LPPR.

Actuellement, les substituts osseux synthétiques composés de phosphate tricalcique (PTC) pur (> 95%), d'hydroxyapatite (HAP) pur (> 95%), de sulfate de calcium pur (> 98%) et les produits biphasiques PTC/HAP sont inscrits sur la LPPR sous descriptions génériques. Les autres substituts osseux synthétiques (les ciments sulfocalciques, les phosphates de calcium multiphasiques, les ciments phosphocalciques injectables et modelables...), sont inscrits sur la LPPR sous nom de marque.

CHRONOS INJECT est un composé phosphocalcique injectable et ne peut pas être inscrit sous description générique.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par TÜV (Allemagne, 0123)

■ Description

CHRONOS INJECT est un substitut osseux synthétique composé d'une poudre de phosphate de calcium contenant des micro-granules de phosphate β -tricalcique (β -TCP) et d'une solution de hyaluronate de sodium.

Après mélange des 2 composants, on obtient un matériau composé de micro-granules de β -TCP doté d'une structure poreuse et d'une matrice en brushite (phosphate dicalcique dihydraté).

■ Fonctions assurées

CHRONOS INJECT est destiné au comblement ou au renforcement d'une perte de substance osseuse inférieure ou égale à 10 cm³.

■ Acte ou prestation associée

Les actes, au cours desquels des greffes osseuses sont réalisées, sont pris en charge à la CCAM. A ce jour, les actes d'implantologie dentaire ne sont pas pris en charge.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Trois études effectuées chez le mouton n'ont pas été retenues.

Une étude clinique, prospective, multicentrique, non comparative, non publiée, spécifique du substitut osseux CHRONOS INJECT, vise à évaluer le comportement de CHRONOS INJECT¹. Les critères d'évaluation sont la résorption, la radio-transparence ou la radio-opacité autour de la surface traitée, la fragmentation du substitut osseux et les complications associées. Cette étude a été menée chez 95 patients. Parmi les 93 patients analysés, 38 patients avaient une fracture du tibia proximal, 36 du radius distal, 8 de l'humérus proximal, 3 du tibia distal, 4 du calcanéum, 2 du fémur proximal et 2 du fémur distal. Cinquante-deux patients ont été suivis à 1 an. Un examen intermédiaire à 6 mois a été effectué chez 59 patients.

En périphérie de l'application de CHRONOS INJECT, la radiographie aux rayons X a permis de mesurer la radiotransparence, signe caractéristique de résorption de CHRONOS INJECT et la radio opacité, signe caractéristique de la repousse osseuse.

La radiotransparence, a été observée à 6 mois chez 16% des patients (données chiffrées non renseignées). A 1 an, 4 cas supplémentaires ont été observés.

La radio opacité a été observée chez 28% des patients (données chiffrées et date de l'évaluation non renseignées).

A 6 mois, chez 55/58 patients des signes de résorption ont été constatés et à 1 an, chez 51/52 patients.

La complication la plus fréquemment observée a été la fuite de ciment (28/93), notamment dans le cas de comblement de fracture du radius distal (13/36).

La fragmentation du ciment a été observée chez 3 patients.

En moyenne à 6 mois la satisfaction, mesurée sur une échelle visuelle analogique, chez 75 patients a été de 88,5±17,4% et à 1 an de 91,7±12,2% (62 patients). Chez les chirurgiens la satisfaction moyenne a été de 85,6±18,2% à 6 mois (84 chirurgiens) et de 85,5±20,9% à 1 an (68 chirurgiens).

¹ C Ryf, S Goldhahn, M Radziejowski, M Blauth, B Hanson – A new injectable brushite cement : First results in distal radius and proximal tibia fractures – European Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2009 – Non publié

Les principales limites de cette étude sont le nombre élevé de perdus de vue et l'absence de traitement comparateur. Une autre limite de cette étude réside dans le fait que le choix d'utiliser CHRONOS INJECT était à la discrétion du chirurgien indépendamment du type de fracture.

Une analyse en sous-groupes chez 75 patients ayant une phase aigue de fracture, 38 du tibia proximal et 37 du radius distal a été publiée². Cette analyse a permis d'obtenir des résultats sur une population plus homogène. Dans cette analyse, il est précisé que des signes de résorption et qu'une néoformation osseuse, de type cal, ont été observés à 6 mois chez 42/45 patients et à 1 an chez 38/39 patients. Au total, les conclusions de cette analyse ne diffèrent pas de celles obtenues pour l'ensemble de la population incluse.

Au total, une étude comparative non publiée montre l'apport performance/risque favorable de CHRONOS INJECT dans le comblement ou le renforcement osseux.

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 osseux synthétiques.

Il existe d'autres types de substituts osseux synthétiques qui se caractérisent par leur composition physico-chimique.

Le substitut synthétique osseux injectable CHRONOS INJECT occupe la même place dans la stratégie thérapeutique que CALCIBON, un autre substitut synthétique de l'os inscrit sur la LPPR. CHRONOS INJECT doit être implanté en situation endo-osseuse ou sous-périostée, c'est-à-dire en contact direct avec l'os vivant après une ostéosynthèse pour fournir une stabilité suffisante dans les indications avec support de charge.

Les défauts osseux doivent être exempts d'infection et correctement réduits avant l'application de CHRONOS INJECT.

La mise en place du substitut en phase liquide à proximité d'une articulation prothétique n'est pas recommandée.

Au vu des données fournies, la Commission estime que CHRONOS INJECT a un intérêt thérapeutique dans le comblement osseux ou le renforcement d'une perte de substance osseuse en chirurgie orthopédique et en traumatologie.

2. Intérêt de santé publique rendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les substituts osseux sont utilisés pour combler des pertes osseuses dans des pathologies diverses, mais qui sont toutes liées à une atteinte importante de la qualité de la vie des patients.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La Commission ne dispose pas de données épidémiologiques propres aux substituts osseux synthétiques. 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.

2.3 Impact

² C Ryf, S Goldhahn, M Radziejowski, M Blauth, B Hanson – First results of the use of an injectable brushite cement in human with metaphyseal fractures. Eur J Trauma Emerg Surg - 2009, 35 (4) : 389-396

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

Le substitut synthétique osseux CHRONOS INJECT a un intérêt pour la santé publique compte tenu de la gravité, de la fréquence et du coût des pathologies concernées.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du substitut osseux synthétique CHRONOS INJECT est suffisant dans le comblement osseux ou le renforcement des pertes de substances osseuses en chirurgie orthopédique et en traumatologie, pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

Éléments conditionnant le Service Attendu

- **Spécifications techniques minimales**

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- **Modalités d'utilisation et de prescription**

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux modalités d'utilisation et de prescription proposées par le fabricant.

Amélioration du Service Attendu

En l'absence de données cliniques comparatives, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (V) par rapport au substitut osseux phosphocalcique injectable (CALCIBON) inscrit sur la LPPR.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement.

Durée d'inscription proposée : 5 ans

Population cible

La Commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables permettant d'évaluer la population cible.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

RUBRIQUE	DESCRIPTION																																	
Référence	First results of the use of an injectable brushite cement in human with metaphyseal fractures Ryf C, Goldhahn S, Radziejowski M, Blauth M, Hanson B, non publiée																																	
Type d'étude	Etude prospective, multicentrique, non comparative																																	
Date et durée de l'étude	Février 2004 – Décembre 2006																																	
Objectif de l'étude	Evaluer le comportement, en termes de résorption du substitut osseux CHRONOS INJECT, de repousse osseuse et de complications																																	
METHODE																																		
Critères d'inclusion	Fracture métaphysaire ouverte avec cavité osseuse, stabilisée avec fixation interne puis comblée par l'injection de ciment de brushite.																																	
Cadre et lieu de l'étude	7 Centres																																	
Produits étudiés	CHRONOS INJECT																																	
Critère de jugement principal	- Comportement de CHRONOS INJECT : radiotransparence, radio opacité et résorption - Analyse des complications																																	
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Satisfaction des chirurgiens et des patients : Echelle visuelle analogique (0= mauvaise, 100 = excellente)																																	
Taille de l'échantillon	95 patients																																	
Méthode de randomisation	N/A																																	
RESULTATS																																		
Nombre de sujets analysés	93 patients																																	
Durée du suivi	Examen à 6 mois : 80/93 patients Examen à 1 an : 52/93 patients																																	
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Données démographiques : - 55 hommes et 40 femmes - Moyenne d'âge : 57,5±16,8 ans (de 20 à 93) Localisation des fractures : - Tibia proximal : 38 patients - Radius distal : 36 patients - Humérus proximal : 8 patients - Tibia distal : 3 patients - Calcanéum : 4 patients - Fémur proximal : 2 patients - Fémur distal : 2 patients																																	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Radiotransparence Suivi à 6 mois 16 % des patients observés (Données chiffrées non renseignées) Suivi à 1 an : 4 cas supplémentaires Radio opacité 28% des patients observés (nombre de patients et temps de suivi non renseigné) Résorption : Suivi à 6 mois : 55/59 patients (93%) Suivi à 12 mois : 51/52 patients (98%)																																	
Résultats inhérents au(x) critères(s) de jugement secondaire(s)	<table><tr><th>Durée de suivi</th><th></th><th>n</th><th>Moyenne (%)</th><th>Min.</th><th>Max.</th><th>Déviat ion standard</th></tr><tr><td rowspan="2">6 mois</td><td>Patient</td><td>75</td><td>88,5</td><td>0</td><td>100</td><td>17,4</td></tr><tr><td>Chirurgien</td><td>84</td><td>85,6</td><td>13</td><td>100</td><td>17,2</td></tr><tr><td rowspan="2">1 an</td><td>Patient</td><td>62</td><td>91,7</td><td>19</td><td>100</td><td>12,2</td></tr><tr><td>Chirurgien</td><td>68</td><td>85.5</td><td>5</td><td>100</td><td>20.9</td></tr></table>	Durée de suivi		n	Moyenne (%)	Min.	Max.	Déviat ion standard	6 mois	Patient	75	88,5	0	100	17,4	Chirurgien	84	85,6	13	100	17,2	1 an	Patient	62	91,7	19	100	12,2	Chirurgien	68	85.5	5	100	20.9
Durée de suivi		n	Moyenne (%)	Min.	Max.	Déviat ion standard																												
6 mois	Patient	75	88,5	0	100	17,4																												
	Chirurgien	84	85,6	13	100	17,2																												
1 an	Patient	62	91,7	19	100	12,2																												
	Chirurgien	68	85.5	5	100	20.9																												

Effets secondaires	Retard de consolidation • 7 patients – Retard de consolidation sans rapport avec CHRONOS INJECT Infection • Infection superficielle : 1/36 patients (radius distal) • Infection profonde : 1/36 patients (tibia proximal) – Infection sans rapport avec CHRONOS INJECT Perte de réduction : 16/93 patients (17%) • Fractures du distal radius : 9/36 patients (24%) • Fractures du tibia proximal : 4/38 patients (11%) • Fractures de l'humérus proximal : 3/8 patients (38%) Fuite de ciment : 28/93 patients (30%) • Ciment retiré totalement : 6/28 patients • Ciment retiré partiellement : 1/28 patients • Fractures du radius distal 13 /28 patients • Ossification : 1 patient (radius distal) Fragmentation du ciment : 4/93 patients Inflammation : aucun cas
---------------------------	---

RUBRIQUE	DESCRIPTION						
Référence	A new injectable Brushite Cement : First results in Distal Radius and Proximal Tibia fractures Ryf C, Goldhahn S, Radziejowski M, Blauth M, Hanson B Eur J Trauma Emerg Surg 2009, 35 (4) : 389-396						
Type d'étude	Etude prospective, multicentrique, non comparative						
Date et durée de l'étude	Février 2004 – Décembre 2006						
Objectif de l'étude	Evaluer le comportement, en termes de résorption du substitut osseux CHRONOS INJECT, de repousse osseuse et de complications pour les fractures proximales du tibia et les fractures distales du radius						
METHODE							
Critères d'inclusion	Phase aigue de fracture du tibia proximal ou du radius distal avec défauts osseux, stabilisée par fixation interne avec association de CHRONOS INJECT						
Cadre et lieu de l'étude	7 centres						
Produits étudiés	CHRONOS INJECT						
Critère de jugement principal	- Comportement de CHRONOS INJECT : radiolucence, radio opacité et fragmentation - Complications associées						
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Taux de satisfaction des patients						
Taille de l'échantillon	75 patients						
Méthode de randomisation	N/A						
RESULTATS							
Nombre de sujets analysés	Durée de suivi	Localisation des fractures		n			
		6 mois	Tibia proximal	30			
	Radius distal		29				
	Total		59				
	1an	Tibia proximal	22				
		Radius distal	25				
		Total	47				
	Critères de résorption						
6 mois						45	
1 an						39	
Durée du suivi	1 an et examen intermédiaire à 6 mois						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Données démographiques : - 42 hommes et 32 femmes (maque information sur un patient) - Moyenne d'âge : 56,2±18,8 ans (Min. 20, Max. 89)						
	Localisation des fractures : - Tibia proximal : 38 patients - Radius distal : 37 patients						
	Fractures du radius distal : 81% des patients âgées de plus de 50 ans. Fractures du tibia proximal : patients jeunes (moins de 30 ans)						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	- Radiotransparence - o Suivi à 6 mois : 5/47 patients (11%) - o Suivi à 1 an : 8/47 patients (17%) - Radio opacité - o Suivi 1 an : 24/47 patients (51%) - Fragmentation - o 3/47 patients (6%) - Signes de résorption et nouvelle formation osseuse - o Suivi à 6 mois : 42/45 patients (93%) - o Suivi à 1an : 38/39 patients (97%)						
Résultats inhérents au(x) critères(s) de jugement secondaire(s)	Taux de satisfaction des patients (Echelle visuelle analogique : 0= mauvaise, 100 = excellente)						
	Durée de suivi	Localisation des fractures	n	Moyenne (%)	Min.	Max.	Déviati on standard
	6 mois	Tibia proximal	30	88,1	21	100	16,8
		Radius distal	29	88,7	0	100	21,1
		Total	59	88,4	0	100	18,8
	1 an	Tibia proximal	22	91,9	53	100	10,5
		Radius distal	25	90,5	19	99	16,2
		Total	47	91,2	19	100	13,7

Effets secondaires	Complications	Localisation des fractures	n/N*	Pourcentage
	Perte de réduction	Tibia proximal	9/38	24%
		Radius distal	4/37	11%
		Total	13/75	17%
	Fuites de ciment	Tibia proximal	5/38	14%
		Radius distal	15/37	40%
		Total	20/75	
	Ossification	Tibia proximal	1/38	
		Radius distal	0/37	
	Taux de révision	Radius distal	10/37	27%
	Inflammation		0	0%
* n=nombre de cas ; N=effectif total				