



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION

21 juillet 2009

| CONCLUSIONS | |
|--|---|
| Nom : | CALCIBON , substitut synthétique de l'os |
| Modèles et références retenus : | Ceux proposés par le demandeur (cf. page 2) |
| Fabricant : | BIOMET MERCK CH (Suisse) |
| Demandeur : | BIOMET MERCK (France) |
| Données disponibles : | <u>Étude issue de l'avis du 02 juillet 2003 :</u> Une étude clinique non publiée, prospective, multicentrique, non comparative, évaluant les performances et la sécurité d'emploi de CALCIBON dans le comblement de défauts osseux chez 44 patients en termes d'intégration osseuse et d'évènements indésirables avec un suivi à 3 et 12 mois. <u>Nouvelle étude fournie par le demandeur :</u> Une étude clinique non publiée, prospective, multicentrique, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance de CALCIBON dans le comblement de défauts osseux d'origine traumatique (fractures fraîches essentiellement) en termes de qualité de reconstruction et d'effets indésirables au terme d'un suivi moyen de 13,35 mois. |
| Service Rendu (SR) : | Suffisant , en raison de : - L'intérêt thérapeutique du produit confirmé par les études fournies et sa place dans la stratégie thérapeutique, - L'intérêt de santé publique au vu de l'atteinte importante de la qualité de vie des patients. |
| Indications : | Indications actuellement prises en charge sur la LPPR : Comblement osseux, ou renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux. |
| Éléments conditionnant le SR : | |
| - Spécifications techniques : | Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant |
| - Modalités de prescription et d'utilisation : | - |
| Amélioration du SR : | Absence d'amélioration du service Rendu (ASR de niveau V) par rapport aux autres substituts osseux phosphocalciques injectables inscrits sur la LPPR (OSTIM, CEMENTEK, NORIAN et NANOSTIM). |
| 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 de renouvellement 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

| Désignation | Volume final de pâte |
|---------------|----------------------|
| CALCIBON 5 g | 4 cm ³ |
| CALCIBON 10 g | 8 cm ³ |
| CALCIBON 20 g | 16 cm ³ |

■ Conditionnement

Stérile et unitaire.

■ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications actuellement prises en charge sur la LPPR soit : « La prise en charge est assurée dans le cas des comblements osseux, ou renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstruction du stock osseux. »

Historique du remboursement

Produit inscrit pour une durée de 5 ans par arrêté du JO du 10 mars 2004 suite à l'avis de la CEPP du 2 juillet 2003.

Il s'agit d'une 1^{ère} demande de renouvellement d'inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables mentionnée à l'article L165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par organisme TÜV Product Service (0123) ; 5 mai 2002

■ Description

Substitut synthétique de l'os à base d'hydroxyapatite déficiente en calcium, sous forme de ciment ionique (ciment injectable).

CALCIBON se présente sous forme d'une poudre et d'un liquide, dont le mélange donne une pâte malléable qui durcit à la température corporelle.

■ Fonctions assurées

CALCIBON est un substitut osseux de la classe des ciments ioniques, indiqué dans le comblement ou la reconstruction des pertes de substances osseuses. Il est indiqué pour les pertes de substances osseuses générées par des traumatismes ou les pertes de substances osseuses dues à d'autres étiologies telles que des pathologies osseuses (kystes, tumeur ou géodes d'origine arthrosique), mais aussi dans le traitement de retards de consolidation de fracture.

■ Acte ou prestation associée

Les actes, au cours desquels des greffes osseuses sont réalisées, sont pris en charge à la CCAM.

Service Rendu

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

- Avis de la commission du 02 juillet 2003 :

Avis rendu sur la base d'une étude clinique non publiée, prospective, multicentrique, non comparative, évaluant les performances et la sécurité d'emploi de CALCIBON dans le comblement de défauts osseux chez 44 patients en termes d'intégration osseuse et d'événements indésirables avec un suivi à 3 et 12 mois.

En termes de sécurité, 58 événements indésirables ont été rapportés chez 23 patients dont 13 considérés comme ayant une relation possible ou probable avec le produit. En termes de performances, l'intégration osseuse a été complète chez tous les patients. Selon les investigateurs, la manipulation de CALCIBON per-opératoire est simple et les résultats obtenus sont supérieurs ou comparable au traitement habituellement utilisé pour 91% des patients.

- Au total, le rapport performances/risques de CALCIBON est favorable dans les conditions d'utilisation précédemment décrites.

- Au total, CALCIBON se situe dans la stratégie thérapeutique au même niveau que les autres substituts synthétiques de l'os.

Le Service Rendu a été jugé suffisant dans les indications de comblement osseux, ou renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux.

- Nouvelle étude fournie par le demandeur

Il s'agit d'une étude non publiée, multicentrique (2 centres), prospective, ouverte, non contrôlée, qui évalue le CALCIBON chez 75 patients, dans le traitement de fractures fraîches (83%) en termes de qualité de reconstruction et d'effets indésirables au terme d'un suivi moyen de 13,35 mois. Les patients ont été inclus de manière consécutive selon les critères suivants :

- Patients de plus 18 ans, ayant nécessité un comblement ou d'une reconstruction osseuse pour déficit de substance osseuse provoquées par une opération, ou induites par une tumeur bénigne ou un traumatisme, quelle que soit l'étiologie ont été inclus.

- Les patients ayant au moment de l'intervention des signes d'infection osseuse aiguë ou chronique soupçonnée ou avérée ne pouvaient être inclus.

Le critère de jugement principal du succès de l'intervention porte sur la facilité de manipulation per-opératoire (préparation, mise en place) et la qualité de la reconstruction, objectivée par l'analyse des images radiologiques aux différents contrôles post-opératoires à partir d'examens cliniques. Parallèlement, une estimation du taux d'échecs clinique et radiologique a été réalisé.

Le critère de jugement secondaire portait sur la tolérance au produit. Il était objectivé d'une part par l'ostéointégration du greffon et d'autre part par la collecte et l'analyse des complications au cours de l'évaluation et leur imputabilité par rapport au CALCIBON (infection, réactions cliniques et remaniements péjoratifs du capital osseux).

Résultats:

En moyenne 21,11g +/- 10,67 de CALCIBON ont été utilisés dans le traitement de fractures fraîches dont principalement du rachis (67%) et le comblement de défauts osseux (33%). Une ostéosynthèse a été associée au comblement par CALCIBON dans 80% des cas. Aucune difficulté de préparation n'a été rapportée. La qualité de l'os a été jugée vascularisée dans 87% des cas. 1 cas de chondrome a été rapporté.

Suites opératoires :

La stabilité de la greffe a été jugée parfaite dans tous les cas. Aucun incident per-opératoire n'a été rapporté. 1 infection et 1 épanchement pleural ont été rapportés.

Résultats cliniques et radiologiques :

- Au terme de 13,5 mois (1-33 mois) de suivi, une consolidation de la greffe a été rapportée dans 73 cas. Un seul retard de consolidation a été noté chez un patient dont l'os était jugé ostéoporotique en préopératoire.
- L'os receveur été inchangé dans tous les cas sauf un, où une ostéolyse > 1 cm a été rapportée
- Aucun liseré n'a été noté.
- Aucun signe radiologique péjoratif ni de migration du greffon n'a été rapporté.
- 3 fragmentations et 1 résorption >75% du substitut ont été rapportées.
- L'appréciation globale par les chirurgiens était très bonne.

Au total, ces nouvelles données ne modifient pas les conclusions de l'avis de la commission du 02 juillet 2003. Le rapport performances/risques de CALCIBON est favorable dans les conditions d'utilisation précédemment décrite.

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 xéno-greffes et les substituts synthétiques. Cette position d'appoint ou de recours est difficile à préciser (comme pour l'indication d'une autogreffe) car elle est dépendante d'autres éléments de la stratégie thérapeutique (type d'ostéosynthèse, ambition fonctionnelle, besoin de mobilisation précoce...).

Le substitut osseux CALCIBON occupe la même place dans la stratégie thérapeutique que les autres substituts synthétiques de l'os inscrits sur la LPPR. Ces substituts sont disponibles sous forme de pâte injectable, de blocs, de granulés ou de poudre.

Au vu des données fournies, la Commission estime que CALCIBON a un intérêt thérapeutique dans le comblement osseux en chirurgie orthopédique et traumatologie. Au total, CALCIBON se situe dans la stratégie thérapeutique au même niveau que les autres substituts osseux phosphocalciques inscrits sur la LPPR (OSTIM, CEMENTEK, NORIAN et NANOSTIM).

2. Intérêt de santé publique

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 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.

2.3 Impact

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

Le substitut CALCIBON présente un intérêt pour la santé publique compte tenu de la gravité, la fréquence et le coût des pathologies concernées.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu de CALCIBON est suffisant dans le comblement des pertes de substances osseuses en chirurgie orthopédique et traumatologie pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Eléments conditionnant le Service Rendu

■ **Spécifications techniques minimales**

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

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

L'utilisation de CALCIBON est contre indiquée dans les cas suivants :

- présence d'infections aiguës ou chroniques, en particulier au niveau du site d'implantation,
- présence de maladies osseuses inflammatoires telles que l'ostéomyélite,
- présence de tumeurs malignes,
- perturbation grave de la fonction rénale,
- pour combler des pertes de substance osseuse dans la région des cartilages de conjugaison non ossifiés.

Amélioration du Service Rendu

En l'absence de donnée comparative, la commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (V) de CALCIBON par rapport aux autres substituts osseux phosphocalciques injectables inscrits sur la LPPR (OSTIM, CEMENTEK, NORIAN et NANOSTIM).

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.