



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX
ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

25 janvier 2011

CONCLUSIONS	
Nom :	APATOS , substitut osseux d'origine animale
Modèles et références :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)
Fabricant :	TECNOSS (Italie)
Demandeur :	Laboratoire PRED (France)
Indications revendiquées :	Matériaux de comblement collagénés des défauts osseux non infectés, non sclérosés, non soumis à charge et bien irrigués en chirurgie maxillo-faciale, buccodentaire, ORL, orthopédique, et neurochirurgie
Données disponibles :	Le laboratoire a fourni dans le dossier : Une étude prospective réalisée chez 10 patients et une étude rétrospective réalisée chez 50 patients, parmi lesquels 20 patients auraient bénéficié du substitut osseux APATOS, dans le cadre de l'implantologie dentaire.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant L'intérêt d'APATOS dans les indications revendiquées ne peut être établi compte tenu du faible niveau de preuve des données en implantologie dentaire et de l'absence de démonstration clinique dans les autres indications revendiquées.

Cet avis sera susceptible d'être revu à l'occasion de l'examen des conclusions du groupe de travail chargé de ré-évaluer les substituts osseux inscrits sous lignes génériques.

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

Produits	Références Produits	Conditionnements	Références commerciales PRED	Références commerciales TECNOSS
APATOS	5175655001	. Flacon 0,5 g . Flacon 1,0 g	19006 19007	AC1005FS AC1010FS

APATOS est un produit de la gamme OsteoBiol.

■ Conditionnement

Le produit APATOS est conditionné en :

- Flacon de 0,5 g
- Flacon de 1 g

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Matériaux de comblement collagénés des défauts osseux non infectés, non sclérosés, non soumis à charge et bien irrigués en chirurgie maxillo-faciale, buccodentaire, ORL, orthopédique et en neurochirurgie.

Contre-indications :

- Pathologies ou affections qui contre-indiquent la chirurgie.
- Infection aiguë ou chronique (ostéomyélite) en cours.
- Non-réactivité immunologique, pathologies auto-immunes, en particulier dans la première enfance et chez la personne âgée.
- Ne pas utiliser directement ou à proximité de gros vaisseaux ou de nerfs.
- Ne pas utiliser dans des sites receveurs faiblement irrigués, nécrotiques ou infectés.
- Ne pas utiliser dans des sites qui ne garantissent pas la stabilité et la protection du produit une fois implanté.

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription pour ce produit sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par ISS (Istituto Superiore di sanita, n°373), Italie.

■ Description

APATOS est une pâte composée de 100 % de tissu osseux cortical d'origine porcine micronisé (granulométrie de 600-1000 µm).

■ Fonctions assurées

Ce substitut osseux est un biomatériau de comblement visant à pallier les déficits osseux. Il est décrit comme stimulant et guidant la régénération osseuse de part sa composition.

■ Acte ou prestation associée

Multiples et fonction de l'indication de comblement.

Service Attendu

1. Intérêt du produit

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

Les résultats de tests in-vitro et chez l'animal n'ont pas été retenus.

Le laboratoire a fourni dans le dossier 13 études incluant un total de 324 patients, dont 215 auraient bénéficié de substituts osseux.

Dans 2 de ces études^{1,2}, (Cf. tableau ci-dessous), APATOS aurait été utilisé chez 30/60 patients. Ce sont les seules études retenues pour l'évaluation de ce produit.

Pour une des deux études le nom du produit n'est pas rapporté dans la publication, mais cette dernière précise qu'il s'agit de granules cortico-spongieux appartenant à la même gamme de produit qu'APATOS et fabriqués par TecnoSS.

Ces deux études ont été conduites en implantologie dentaire, notamment dans le cadre d'une augmentation de sinus maxillaires.

Elles comportent de nombreuses faiblesses méthodologiques. En effet, aucune des études n'est réalisée avec un bras contrôle, et l'étude Barone et al. est une étude rétrospective.

En outre, ces études portent sur de faibles effectifs (10 patients sont traités par APATOS dans l'étude d'Orsini et 20 patients sur 50 seraient traités par APATOS dans l'étude de Barone).

¹ Orsini G, Scarano A, Piattelli M, Piccirilli M, Caputi S, Piattelli A. Histologic and ultrastructural analysis of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using a porcine bone-derived biomaterial. J Periodontol. 2006;77:1984-90.

² Barone A, Ameri S, Covani U. Immediate postextraction implants: treatment of residual peri-implant defects. A retrospective analysis. European Journal of Implant Prosthodontics, 2006;2:99-106.

Enfin dans ces deux études, les produits sont employés en association avec des membranes et des mélanges de substituts ce qui rend l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance intrinsèque de ce produit impossible. En effet, dans l'étude de Barone et al., différentes stratégies de comblement sont utilisées, les résultats sont néanmoins rapportés globalement quels que soient les produits de comblement utilisés. De même, l'étude Orsini et al. associe APATOS à une membrane, ce qui ne permet pas de différencier les résultats rapportés.

Auteurs, année	Produit de comblement utilisé	Caractéristiques des patients	Objectifs	Résultats efficacité/complications
Orsini et al., 2006¹ Etude prospective monocentrique non comparative	- APATOS (substituts osseux) -Membrane (OsteoBiol)	N=10 patients traités par APATOS et une membrane	Evaluation clinique, histologique et morphologique de la régénération osseuse obtenue à partir d'un matériau d'origine porcine afin d'obtenir une augmentation du sinus maxillaire	Cliniquement : absence de complication. A 5 mois tous les implants sont stables. L'examen radiologique montre la présence d'os autour du biomatériau sans écart à l'interface. Microscopie photonique : les particules de biomatériau (31%±1,6%) sont entourées d'os nouvellement formé (36%±2,8%) ; des espaces médullaires sont observées (38%±1,6%). Il n'y a pas de signe d'inflammation aiguë Microscopie électronique : Les différents stades de la formation osseuse sont observés autour des particules de biomatériau
Barone et al., 2006² Etude rétrospective	- PUTTY (substitut osseux) - Evolution (membrane) - Granules d'os cortico-spongieux (OsteoBiol)	N= 50 patients - 5 traités par PUTTY - 6 traités par Evolution - 20 traités par Evolution et un produit OsteoBiol (nom commercial non précisé) - 10 traités par autogreffe et membrane - 9 n'ont pas nécessité de reconstruction osseuse	Evaluation de la pose d'implant immédiatement après extraction dentaire	A 6 mois 41/50 patients n'avaient pas de défaut osseux résiduel Les défauts osseux suivants à 6 mois sont relevés : 4/50 : >5mm 2/50 : entre 2mm et 5 mm 1/50 : <2mm 1/50 : mesure non disponible 1 implant a été retiré à 2 mois en raison d'une suppuration Il n'y a pas eu de perte osseuse durant le suivi et les implants sont considérés stables. Dans 2 cas, alors que la membrane et l'implant étaient enfouis initialement sous un lambeau muqueux, une exposition précoce (à 3 semaines) a été relevée.

Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies sur l'efficacité d'APATOS en implantologie dentaire et de l'absence de démonstration clinique dans les autres indications revendiquées, le rapport bénéfices/risques d'APATOS ne peut être établi.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les pertes de substance osseuse peuvent être liées à une pathologie ou à un traitement. Le traitement de référence de ces défauts osseux d'étendue extrêmement variable repose essentiellement sur l'apport d'os autologue. L'autogreffe est néanmoins limitée par le volume d'os nécessaire, le prélèvement ne pouvant se faire qu'en quantité limitée, et par la morbidité liée au prélèvement.

L'allogreffe ainsi que les substituts osseux d'origine synthétique ou biologique constituent des alternatives à l'autogreffe.

Au vu des données cliniques disponibles, l'intérêt thérapeutique et la place dans la stratégie d'APATOS ne peuvent pas être établis.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les substituts osseux sont utilisés pour combler des pertes osseuses dans des pathologies diverses, et qui peuvent être liées à une atteinte importante de la qualité de vie des patients dans certaines situations.

Les affections nécessitant un comblement osseux sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Il n'existe pas de données épidémiologiques propres aux greffons osseux dans la mesure où la réalisation de ces comblements ne constitue pas l'objet principal de l'intervention et que les indications sont multiples.

2.3 Impact

APATOS répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Le comblement des défauts osseux a un intérêt de santé publique compte tenu de la gravité de certaines affections concernées par un comblement osseux et du fait que l'utilisation du traitement de référence (autogreffe) est limitée par la quantité d'os disponible et par la morbidité liée au prélèvement de l'os.

L'intérêt de santé publique spécifique d'APATOS ne peut pas être établi, au vu des données fournies.

Au total, la Commission considère que le Service attendu du produit APATOS est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.