



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 :	GEN-OS , 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 5 études incluant un total de 117 patients, dont 112 auraient utilisé le substitut osseux GEN-OS. Il s'agit de 4 études prospectives et une série de cas. Ces études ont toutes été conduites en implantologie dentaire, dans le cadre notamment du comblement de sinus maxillaires.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant L'intérêt du GEN-OS 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
GEN-OS	5175655005	- Flacon de 0,25 g - Flacon de 0,5 g - Flacon de 1,0 g - Flacon de 2,0 g	19043 19000 19001 19003	M1052FS M1005FS M1010FS M1020FS

GEN-OS est un produit de la gamme OsteBiol.

■ Conditionnement

GEN-OS est conditionné en :

- Flacon de 0,25 g
- Flacon de 0,5 g
- Flacon de 1 g
- Flacon de 2 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°0373), Italie.

■ Description

Granules composés d'un mélange de tissu osseux spongieux (75%), et de tissu osseux cortical (25%) d'origine porcine dont la granulométrie est d'environ 250 µm-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 mixte (cortico-spongieuse).

■ Acte ou prestation associée

Multiples et fonction de l'indication de comblement.

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

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 5 de ces études^{1,2,3,4,5} (Cf. tableau ci-dessous), GEN-OS aurait été utilisé par 112/117 patients ; ce sont les seules études retenues pour l'évaluation. Le nom du produit n'est pas rapporté pour quatre des cinq publications, mais il est précisé qu'il s'agit de granules cortico-spongieux appartenant à la même gamme de produit que GEN-OS, et fabriqués par Tecnos.

Ces études ont été conduites en implantologie dentaire, dans le cadre notamment du comblement de sinus maxillaires ou de la reconstruction de la crête alvéolaire, selon différentes techniques. Barone et Covani sont co-auteurs de 3/5 publications.

Elles comportent de nombreuses faiblesses méthodologiques. En effet, hormis une étude randomisée contrôlée, celles rapportées dans les autres publications ne sont pas réalisées avec un bras contrôle et effectuent des comparaisons avant/après. En outre, elles ont pour quatre d'entre elles un faible effectif (n<20).

¹ Vozza I, Scarano A, Quaranta M. Clinical and histological study on maxillary sinus lift and filling with collagenized pig bones. Italian Journal of Osteointegration, 2004;4:19-23.

² Barone A, Crespi R, Aldini NN, Fini M, Giardino R, Covani U. Maxillary sinus augmentation: histologic and histomorphometric analysis. Int J Oral Maxillofac Implants. 2005;20:519-25.

³ Covani U, Barone A, Cornelini R, Crespi R. Clinical outcome of implants placed immediately after implant removal. JPeriodontol. 2006;77:722-7.

⁴ Barone A, Santini S, Sbordone L, Crespi R, Covani U. A clinical study of the outcomes and complications associated with maxillary sinus augmentation. Int J Oral Maxillofac Implants. 2006;21:81-5.

⁵ Cardaropoli D, Cardaropoli G. Preservation of the postextraction alveolar ridge: a clinical and histologic study. Int J Periodontics Restorative Dent. 2008;28:469-77.

Enfin le produit est souvent employé en association (avec des membranes ou de l'os autogène), ce qui rend l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance intrinsèque de ce produit difficile.

Auteurs, année	Produit de comblement utilisé	Caractéristiques des patients	Objectifs	Résultats efficacité/complications
Voza et al., 2004¹ Etude prospective	- Granules d'os cortico-spongieux (OsteoBiol)	n= 10 patients Tous traités avec des granules d'os cortico-spongieux (OsteoBiol) suivi de 6 mois	Evaluation clinique et histologique d'une élévation de sinus maxillaire avant implantation immédiate.	Aucune perte osseuse de l'os crestal n'a été observée en clinique, et par radiographie. L'examen histologique montre de l'os nouvellement formé et une résorption incomplète du biomatériau. Aucune complication n'est survenue
Barone et al., 2005² Etude prospective, contrôlée, randomisée	- Os autogène - Membrane résorbable (TecnoSS) +/- Granules d'os cortico-spongieux (OsteoBiol)	n= 18 patients (36 sinus) -Groupe contrôle : coté de l'os maxillaire du patient recevant de l'os autogène + membrane - Groupe test : coté de l'os maxillaire du patient recevant de l'os autogène + granules d'os cortico-spongieux + membrane Suivi de 5 mois	Comparaison histologique et histomorphométrique des deux cotés de l'os maxillaire 6 mois après un comblement de sinus avec de l'os autogène seul versus de l'os autogène associé à des granules de substituts osseux ; dans les deux cas, le matériau est recouvert d'une membrane résorbable.	Aucune différence significative n'a été observée entre le coté témoin et le coté test. Aucune complication n'a été observée à 5 mois. 4 patients avaient cependant rapportés des paresthésies ou des douleurs au niveau du site du prélèvement osseux qui disparaissaient au cours du 1 ^{er} mois.
Covani et al., 2006³ Séries de cas	- Granules d'os cortico-spongieux (OsteoBiol) - EVOLUTION (membrane)	n= 9 patients 4/9 patients reçoivent les granules d'os cortico-spongieux d'origine porcine + EVOLUTION suivi de 12 mois	Evaluation clinique et radiologique du succès d'une implantation chez des patients ayant un implant dentaire fracturé et devant recevoir un nouvel implant dentaire.	Succès des 9 implantations sur la base des critères de jugement clinique et radiologique prédéfinis. Aucune perte osseuse n'a été observée à l'examen radiologique
Barone et al., 2006⁴ Etude prospective	-Os autogène - Membrane résorbable +/- Granules d'os cortico-spongieux (OsteoBiol)	n= 70 patients (124 sinus opérés) - 93 sinus : os autogène + membrane - 31 sinus : granules d'os cortico-spongieux + os autogène + membrane suivi de 6 mois	Evaluation du taux de complications associées aux augmentations de sinus maxillaires	Les complications sont : - la perforation de la membrane sinusienne n=31 sinus (25%) - la suppuration de sinus n=7 sinus (5.6%) La prévalence d'infection aigue était significativement plus élevée entre autre : - chez les patients fumeurs (14,2%) par rapport aux patients non fumeurs (2.2%). - chez les patients ayant subi une greffe d'apposition (15,3%) versus les patients n'ayant subi qu'un comblement sinusien (3%).
Cardoropoli et al., 2009⁵ Etude prospective	- GEN-OS (substituts osseux) - EVOLUTION (membrane)	n= 10 patients Tous traités par GEN-OS + EVOLUTION suivi de 4 mois	Evaluation clinique et histologique de l'évolution du comblement d'une alvéole d'extraction par du GEN-OS recouvert d'une membrane	Le volume osseux entre 0 et 4 mois n'était pas modifié de façon significative. Il restait en moyenne 24.5% (± 11.65%) de résidu de biomatériau à 4 mois. 1 patient sur 10 a eu une inflammation.

Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies sur l'efficacité de GEN-OS en implantologie dentaire et de l'absence de démonstration clinique dans les autres indications revendiquées, le rapport bénéfices/risques de GEN-OS n'a pas pu être démontré.

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 de GEN-OS 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

GEN-OS 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 de GEN-OS ne peut pas être établi, au vu des données fournies.

Au total, la Commission considère que le Service attendu du produit GEN-OS 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.