



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 :	MP3 , 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 3 études prospectives, incluant un total de 120 patients, dont 100 auraient utilisé le substitut osseux MP3. Ces trois études ont toutes été conduites en implantologie dentaire, dans le cadre notamment du comblement de sinus maxillaires ou de la reconstruction de la crête alvéolaire.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant L'intérêt du MP3 dans les indications revendiquées ne peut pas 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
MP3	5175655007	- 1 seringue de 1 cc - 3 seringues de 0,5 cc	19004 19005	A3005FS A3015FS

MP3 est un produit de la gamme OSTEObIOL.

■ Conditionnement

Le produit MP3 est conditionné de la façon suivante :

- 3 seringues de 0,5 cc
- 1 seringue de 1 cc

■ 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 dont la granulométrie est d'environ 600 µm-1000 µm, composés d'un mélange de tissu osseux spongieux (68 %), de tissu osseux cortical (22 %) d'origine porcine et de 10% de gel de collagène.

■ 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) et la présence de collagène.

■ 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 3 de ces études^{1,2,3} (Cf. tableau ci-dessous), MP3 aurait été utilisé chez 100/120 patients ; ce sont les seules études retenues pour l'évaluation. Le nom du produit utilisé n'est pas rapporté pour une des trois publications, mais il est précisé qu'il s'agit de granules cortico-spongieux appartenant à la même gamme de produit que MP3, et fabriqués par Tecnos.

Ces trois études ont été conduites en implantologie dentaire, dans le cadre notamment du comblement de sinus maxillaires ou de la reconstruction de la crête alvéolaire. Barone et Covani sont co-auteurs de toutes les 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.

¹ Barone A, Covani U. Maxillary alveolar ridge reconstruction with nonvascularized autogenous block bone: clinical results. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:2039-46.

² Barone A, Aldini NN, Fini M, Giardino R, Calvo Guerdon JL, Covani U. Xenograft versus extraction alone for ridge preservation after tooth removal: a clinical and histomorphometric study. J Periodontol. 2008;79:1370-7.

³ Barone A, Ricci M, Cobain U, Danmark U, Asarme I, Calvo-Girado JL. Maxillary Sinus Augmentation Using Rehydrated Corticocancellous Porcine Bone: Hystomorphometric Evaluation after 6 Months. Clin Implant Dent Relat Res. 2010 [Publication en ligne : DOI: 10.1111/j.1708-8208.2010.00274.x]

De plus, MP3 est employé dans ces études en association avec des membranes ou de l'os autogène. Au vu de ces données, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance intrinsèque de ce produit est impossible.

Auteurs, année	Produit de comblement utilisé	Caractéristiques des patients	Objectifs	Résultats efficacité/complications
Barone et al., 2007¹ Etude prospective	- Greffes d'os autogène - granules d'os cortico-spongieux (OsteoBiol)	n= 56 patients (126 greffes osseuses) suivi de 6 mois	-Evaluation clinique du succès d'une reconstruction d'atrophie maxillaire sévère par greffe osseuse (os autogène) avant implantation -Evaluation clinique du succès de l'implantation à 6 mois (effectuée 4-5 mois après la greffe osseuse)	3 greffons ont nécrosés – pas de complication majeure La mesure clinique de la résorption osseuse autour des implants a montré une perte osseuse de $0,05 \pm 0,2$ mm en moyenne. Le niveau moyen de l'os marginal, mesuré par radiographie péri-apicale, était de $0,3 \pm 0,4$ mm à la mise en place de l'implant et de $0,1 \pm 0,3$ mm 6 mois après l'implantation.
Barone et al., 2008² Etude prospective contrôlée randomisée	- MP3 (substituts osseux) - EVOLUTION (membrane)	n= 40 patients - 20 dans groupe contrôle (extraction seule) -20 dans groupe (comblement par MP3 + EVOLUTION dans alvéole après avulsion) suivi de 7-9 mois	-Comparaison du volume osseux de la crête alvéolaire après avulsion, dans les groupes : avec reconstruction de la crête alvéolaire par xéngreffe versus sans reconstruction. -Comparaison histologique et histomorphométrie	Volume osseux : - concernant la largeur des crêtes alvéolaires, la résorption osseuse était statistiquement plus importante au niveau des crêtes alvéolaires sans greffe ($4,3 \pm 0,8$ mm) versus les crêtes alvéolaires greffées ($2,5 \pm 1,2$ mm) - concernant la hauteur des crêtes alvéolaires, la perte osseuse était statistiquement moins importante (pour les mesures linguale et buccale de la crête alvéolaire) lorsque les patients étaient greffés avec xéngreffe Biopsies : Les particules du substitut osseux semblent bien imbriquées dans l'os nouvellement formé ; Présence d'os trabéculaire hautement minéralisé et bien structuré sur les biopsies des sites greffés. Quantité de tissu conjonctif décrite comme plus élevée dans le groupe non greffé/greffé et quantité d'os trabéculaire décrite comme plus élevée dans le groupe greffé/non greffé. Signes cliniques (présence de plaque dentaire, inflammation et saignement au sondage) : pas de différence statistiquement significative entre les groupes.
Barone et al., 2010³ Etude prospective	- MP3 (substituts osseux) - EVOLUTION (membrane)	n= 24 patients suivi de 6 mois	Evaluation histomorphométrique de biopsies de 24 sinus pratiquées 6 mois après une augmentation de sinus utilisant des substituts osseux (granules MP3 et membranes EVOLUTION).	- % moyen d'os nouvellement formé : $43,9 \pm 18,6\%$ (de 7,5 à 100%) - % moyen de biomatériau résiduel : $14,2 \pm 13,6 \%$ (de 0 à 41,9%) - Rapport os nouvellement formé / biomatériau résiduel = 3,1 - % moyen de tissus mous : $41,8 \pm 22,7\%$ (de 0 à 92,5%) Les particules de biomatériau résiduel étaient entourées d'os nouvellement formé à l'aspect d'os mature avec lequel elles formaient une liaison étroite. Aucune complication.

Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies sur l'efficacité de MP3 en implantologie dentaire et de l'absence de démonstration clinique dans les autres indications revendiquées, le rapport bénéfices/risques de MP3 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 MP3 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

MP3 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 MP3 ne peut être établi, au vu des données fournies.

Au total, la Commission considère que le Service attendu du produit MP3 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.