



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 :	SPECIAL , membrane résorbable d'origine animale
Modèles et références :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)
Fabricant :	TECNOSS (Italie)
Demandeur :	Laboratoire PRED (France)
Indications revendiquées :	Toutes les situations nécessitant une régénération tissulaire guidée et/ou le comblement de tissus conjonctifs : - reconstruction ou récupération partielle ou totale de portions osseuses perdues, - comblement ou protection des défauts osseux, - séparation des compartiments tissulaires et osseux, - protection de la membrane sinusale, - fermeture de perforations accidentelles, lors d'interventions en chirurgie maxillo-faciale, bucco-dentaire, ORL, orthopédique et neurochirurgie.
Données disponibles :	Absence de données spécifiques du produit. Dix études ont été fournies ; 202/245 patients auraient bénéficié d'une membrane de la même gamme. Sept études sont prospectives dont deux randomisées, deux autres sont des séries de cas et la dernière est rétrospective. Ces 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 de SPECIAL ne peut pas être établi compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies sur son efficacité 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	Date de première commercialisation en France
SPECIAL	5175655009	- XFine 20x20 mm - XFine 30x30 mm	19026 19027	EMO2LS EMO3LS	02/2008

SPECIAL est un produit de la gamme OsteoBiol.

■ Conditionnement

SPECIAL est conditionné sous forme sèche, unitaire et stérile dans un emballage scellé.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Toutes les situations nécessitant une régénération tissulaire guidée et/ou le comblement de tissus conjonctifs :

reconstruction ou récupération partielle ou totale de portions osseuses perdues, comblement ou protection des défauts osseux, séparation des compartiments tissulaires et osseux, protection de la membrane sinusale, fermeture de perforations accidentelles, lors d'interventions en chirurgie maxillo-faciale, bucco-dentaire, 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

La membrane SPECIAL provient du péricarde d'origine porcine dont le collagène est préservé. Sa forme est carrée ; la longueur des bords est de 20 ou 30mm ; son épaisseur est inférieure à 1mm et ses deux faces sont lisses. La membrane doit être hydratée pour obtenir la plasticité nécessaire à son application.

■ Fonctions assurées

La membrane SPECIAL est un biomatériau permettant de protéger les déficits osseux et les sites de reconstruction osseuse. Elle est décrite comme stimulant et guidant la régénération osseuse de part sa structure 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, risques liés à l'utilisation

Le laboratoire a fourni dans le dossier les résultats de tests in-vitro et chez l'animal qui n'ont pas été retenus. Dix études cliniques, chez l'homme, ont également été fournies (Cf. tableau récapitulatif en annexe) ; elles concerneraient une autre membrane de la gamme OsteoBiol.

Aucune des études cliniques fournies n'est spécifique du produit.

Ces 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. Les membranes y sont le plus souvent employées en association (avec de l'os autogène ou des mélanges de substituts), ce qui rend impossible l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance intrinsèque de ces produits. Elles sont pour la plupart de faible effectif ($n < 20$). Barone et Covani sont co-auteurs de 8/10 publications.

Sept études sont prospectives dont deux randomisées, deux autres sont des séries de cas et la dernière est rétrospective. Au total, 202/245 patients auraient bénéficié de la pose d'une membrane de péricarde animal de la gamme OsteoBiol.

Une seule étude¹ a été réalisée avec un bras contrôle et un bras incluant des patients ayant bénéficié d'une membrane de la gamme OsteoBiol associé à un substitut osseux ; cette étude inclut un faible effectif (20 patients par bras).

Une autre étude randomisée² a été fournie mais elle n'avait pas pour objectif d'évaluer l'intérêt des membranes puisque les patients des deux bras ont bénéficié de membranes associées à d'autres substituts osseux. Cette étude n'est donc pas comparative pour le produit étudié.

Dans l'étude prospective de Barone³ (2006a), la répartition entre les bras est similaire : les membranes sont associées dans chaque bras avec d'autres produits. Cette étude n'est donc pas comparative pour le produit étudié.

L'étude de Barone⁴ (2005b) est quant à elle prospective et distingue deux bras dont l'un sans membrane. Mais elle comporte des faiblesses méthodologiques dans la mesure où elle n'est pas comparative et possède de multiples critères d'évaluation non hiérarchisés ; aucune analyse statistique n'est effectuée.

Une autre étude rétrospective de Barone⁵ (2006b) décrit plusieurs stratégies associant ou non des membranes à d'autres produits, mais chaque bras est de faible effectif et l'étude ne compare pas l'efficacité de ces différentes stratégies.

Dans les cinq autres études^{6,7,8,9,10}, une membrane de péricarde animal de la gamme OsteoBiol est employée avec différents substituts osseux et les comparaisons effectuées sont du type avant/après ; ces études qui portent sur de faibles effectifs regroupent au total 57 patients.

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

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Pour le comblement osseux, du fait des inconvénients de l'autogreffe liés au prélèvement osseux (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 synthétiques. Des membranes peuvent être associées à ces substituts.

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

¹ Barone A, Aldini NN, Fini M, Giardino R, Calvo Guirado JL, Covani U. Xenograft versus extraction alone for ridge preservation after tooth removal: a clinical and histomorphometric study. J Periodontol. 2008;79(8):1370-7.

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(4):519-25.

³ 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(1):81-5.

⁴ Barone A, Di Genio M, Cornelini R, Covani U. Impianti post-estrattivi e simultaneo rialzo del seno mascellare per via crestale: analisi clinica. Implantologia Dentale, 2005; 2: 230-235.

⁵ 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.

⁶ Covani U, Ameri S, Crespi R, Barone A. Preservazione del processo alveolare con osso eterologo. Considerazioni istologiche. Italian Oral Surgery, 2004;3:17-23.

⁷ 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(12):1984-90.

⁸ Covani U, Barone A, Cornelini R, Crespi R. Clinical outcome of implants placed immediately after implant removal. J Periodontol. 2006;77(4):722-7.

⁹ Cardaropoli D, Cardaropoli G. Preservation of the postextraction alveolar ridge: a clinical and histologic study. Int J Periodontics Restorative Dent. 2008;28(5):469-77.

¹⁰ Barone A, Ricci M, Covani U, Nannmark U, Azarmehr I, Calvo-Guirado JL. Maxillary Sinus Augmentation Using Prehydrated Corticocancellous Porcine Bone: Histomorphometric Evaluation after 6 Months. Clin Implant Dent Relat Res. 2010 [Publication en ligne : DOI: 10.1111/j.1708-8208.2010.00274.x]

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les comblements osseux sont utilisés pour pallier des défauts osseux dans des pathologies diverses et qui peuvent être liées à une atteinte importante de la qualité de vie des patients dans certaines situations. Ces reconstructions peuvent nécessiter d'être protégées.

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 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 des greffons osseux sont multiples. De plus, les membranes ne sont pas nécessairement associées à ces greffes.

2.3 Impact

SPECIAL 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.

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

Au total, compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies sur l'efficacité de SPECIAL en implantologie dentaire et de l'absence de démonstration clinique dans les autres indications revendiquées, la Commission considère que son Service attendu 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.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Auteurs, année	Matériel	Caractéristiques des patients	Objectifs	Résultats efficacité/complications
Covani et al., 2004⁶ Série de cas	- Pâte d'os cortico-spongieux d'origine porcine - membrane	n=4 suivi de 4 mois	Cas d'une reconstruction de crête alvéolaire par comblement avec de l'os hétérologue et une membrane résorbable	Une nouvelle formation osseuse a été observée dans la zone ayant subi la reconstruction osseuse, constituée d'os immature, d'os trabéculaire et entouré de tissu conjonctif. Une très petite zone d'os mature entouré de tissu conjonctif bien vascularisé a également été observée. De l'os lamellaire était visible à proximité de l'os immature
Barone et al., 2005a² Etude prospective, contrôlée, randomisée	- Granules d'os cortico-spongieux (OsteoBiol) - Os autogène - membrane résorbable (Tecnoss)	n= 18 patients (36 sinus) - groupe contrôle : coté de l'os maxillaire du patient recevant que 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 de comblement 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 des paresthésies ou des douleurs au niveau du site du prélèvement osseux qui disparaissaient au cours du 1 ^{er} mois.
Barone et al., 2005b⁴ Etude prospective monocentrique non comparative	- Gel 40 (Substitut osseux) - Membrane (OsteoBiol)	N=10 - 10/10 traités pour l'élévation du sinus maxillaire (par substitut osseux) - 6/10 traités pour les défauts péri-implantaires (par substitut osseux + membrane)	Evaluation clinique de la mise en place d'implants dentaires avec une élévation simultanée du sinus maxillaire	A 12 mois 9/10 implants restent en place. L'examen radiologique montre une augmentation de la densité osseuse et une perte osseuse marginale compatible avec le remaniement osseux. L'épaisseur moyenne du sinus maxillaire est passée de : 4,7mm [3,5 ; 6] à 7,5mm [6 ; 9] 1/10 échec précoce de la pose d'implant est rapporté ; un abcès est survenu.
Barone et al., 2006a³ Etude prospective	- Granules d'os cortico-spongieux (OsteoBiol) + os autogène + membrane - os autogène + Membrane	n=70 patients (124 sinus) - 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 aigüe 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 3% chez les patients n'ayant subi qu'un comblement sinusien.
Barone et al., 2006b⁵ Etude rétrospective	- Putty (Substitut osseux) - Membrane (OsteoBiol) - Granules d'os cortico-spongieux (OsteoBiol)	N= 50 patients - 5 traités par un substitut osseux - 6 traités par membrane seule - 20 traités par substitut osseux et membrane - 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.

Auteurs, année	Matériel	Caractéristiques des patients	Objectifs	Résultats efficacité/complications
Covani et al., 2006⁸ Série de cas	- Granules d'os cortico-spongieux (OsteoBiol) - Membrane (OsteoBiol)	n=9 patients 4/9 patients reçoivent les granules d'os cortico-spongieux d'origine porcine suivi de 12 mois	Evaluation clinique et radiologique du succès d'une implantation chez des patients présentant 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
Orsini et al., 2006⁷ Etude prospective monocentrique non comparative	- Apatos (Substitut osseux) - Membrane (OsteoBiol)	N=10	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 ($31\pm 1,6\%$) sont entourées d'os nouvellement formé ($36\pm 2,8\%$) ; des espaces médullaires sont observées ($38\pm 1,6\%$). 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., 2008¹ Etude prospective contrôlée randomisée	- Mp3 (substituts osseux) - Membrane (OsteoBiol)	n= 40 patients - 20 dans groupe contrôle (extraction seule) -20 dans groupe (comblement par substitut osseux + membrane dans l'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 xélogreffe versus sans reconstruction. -Comparaison histologique et histomorphométrique	Volume osseux : - concernant la largeur des crêtes alvéolaires, la résorption osseuse était plus importante au niveau des crêtes alvéolaires sans greffe ($4,3 \pm 0,8\text{mm}$) versus les crêtes alvéolaires greffées ($2,5 \pm 1,2\text{mm}$) - concernant la hauteur des crêtes alvéolaires, la perte osseuse était moins importante (pour les mesures linguale et buccale de la crête alvéolaire) lorsque les patients étaient greffés avec une xélogreffe 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.
Cardoropoli et al., 2009⁹ Etude prospective	- Gen-Os (Substitut osseux) - Membrane (OsteoBiol)	n= 10 patients 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 25% de résidu de biomatériau à 4 mois. 1 patient sur 10 a eu une inflammation.
Barone et al., 2010¹⁰ Etude prospective	- Mp3 (substituts osseux) - Membrane (OsteoBiol)	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.