

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****GEISTLICH BIO-OSS**

Substitut osseux issu de dérivés d'origine bovine

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 21 mars 2023

Faisant suite à l'examen du 21 mars 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 21 mars 2023.

Demandeur : GEISTLICH PHARMA FRANCE SA (France)

Fabricant : GEISTLICH PHARMA AG (Suisse)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le chapitre 1.2.

L'essentiel

Indications retenues	Traitement des défauts des tissus durs en chirurgie orale et maxillo-faciale dans les situations cliniques suivantes : – défauts osseux de la crête alvéolaire ; – anomalies et malformations dentofaciales.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Substituts osseux synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale déjà inscrits sur la LPPR.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées**Données non spécifiques :**

Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013 relatif aux substituts osseux.

Données spécifiques :

- Schmitt et al. (2012), étude contrôlée randomisée monocentrique visant à comparer les caractéristiques cliniques et histologiques de l'intégration osseuse après élévation du plancher sinusal avec GEISTLICH BIO-OSS, une autogreffe, un substitut osseux d'origine synthétique ou une allogreffe, à 5 mois, chez 30 patients ;

- Canellas et al. (2021), méta-analyse en réseau visant à comparer différents matériaux de xélogreffes (dont GEISTLICH BIO-OSS) en fonction du pourcentage d'os nouvellement formé à 6 mois dans le cadre d'une chirurgie d'élévation du plancher sinusal, chez 188 patients ;
- Starch-Jensen et al. (2017), méta-analyse visant à vérifier l'absence de différence dans les résultats à long terme (5 ans ou plus) du traitement implantaire après élévation du plancher sinusal avec une autogreffe, un mélange d'autogreffe et de substituts osseux (dont GEISTLICH BIO-OSS) ou avec des substituts osseux seuls (dont GEISTLICH BIO-OSS), chez 322 patients.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

– Spécifications techniques

Celles recommandées par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013, dans le cadre de la réévaluation des descriptions génériques :

- Les conditions précises dans lesquelles la résorption et la résistance à la compression des biomatériaux ont été évaluées doivent être renseignées.
- L'absence de résistance à la compression doit également être documentée, le cas échéant.
- Le conditionnement doit faire mention du volume final de comblement exprimé en cm³ et non du volume ou de la masse de poudre.

– Modalités de prescription et d'utilisation

Celles mentionnées au chapitre 5.2.

IRM compatibilité

GEISTLICH BIO-OSS est un substitut osseux et ne contient pas d'éléments métalliques, magnétiques ou conducteurs. La notice du marquage CE mentionne l'absence de réalisation de tests pour statuer sur le caractère IRM compatible de ce substitut osseux.

Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Population cible

La population cible de GEISTLICH BIO-OSS ne peut être estimée en l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication. D'après les données de population rejointe des 5 dernières années issues d'une analyse des données du PMSI, la CNEDiMTS estime la population rejointe des patients susceptibles d'être traités par un ou plusieurs substitut(s) osseux de l'ordre de 36 000 patients par an. La population susceptible de bénéficier d'un apport osseux pour le traitement de défauts osseux de la crête alvéolaire, d'anomalies ou de malformations dentofaciales représente une part de ce total.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	5
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	13
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	14
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	14
5.1 Spécifications techniques minimales	14
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	14
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	15
6.1 Comparateurs retenus	15
6.2 Niveau d'ASA	15
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	15
8. Durée d'inscription proposée	15
9. Population cible	15
Annexes	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mars 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

Référence	Taille des granules	Présentation
30641.2	0,25 mm - 1 mm	Flacon de 0,25 g $\approx$ 0,5 cm ³
30643.3	0,25 mm - 1 mm	Flacon de 0,5 g $\approx$ 1,0 cm ³
500302	0,25 mm - 1 mm	Flacon de 1,0 g $\approx$ 2,0 cm ³
30645.4	0,25 mm - 1 mm	Flacon de 2,0 g $\approx$ 4,0 cm ³
30753.1	1 mm – 2 mm	Flacon de 0,5 g $\approx$ 1,5 cm ³
500303	1 mm – 2 mm	Flacon de 1,0 g $\approx$ 3,0 cm ³
30755.2	1 mm – 2 mm	Flacon de 2,0 g $\approx$ 6,0 cm ³

1.3 Conditionnement

Unitaire.

Le substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS se présente sous la forme de granules d'os spongieux conditionnés en flacon dans un double emballage stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Traitement des défauts des tissus durs en chirurgie orale et maxillo-faciale dans les situations cliniques suivantes :

- défauts osseux de la crête alvéolaire ;
- anomalies et malformations dentofaciales.

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont les solutions autologues de greffe osseuse.

1.4.3 ASA revendiquée

ASA de niveau V.

2. Historique du remboursement

Le substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS est commercialisé en France depuis 1996 et a fait l'objet d'une prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, du 08/09/2003 au 20/09/2021¹.

Un avis² publié le 28 octobre 2016 au Journal officiel a avisé les fabricants et les distributeurs de dispositifs médicaux d'origine animale inscrits sur la LPPR qu'ils devaient déposer un dossier de demande de renouvellement d'inscription auprès de la CNEDiMTS dans un délai de 90 jours à compter de la date de publication. Ce délai a été prolongé au 30 avril 2018 par avis publié le 24 octobre 2017³ au Journal officiel.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

GEISTLICH BIO-OSS est un substitut osseux d'origine bovine (matrice inorganique d'os bovin d'Australie, de Nouvelle-Zélande ou de Suisse). Un procédé de purification en plusieurs étapes permet de ne plus détecter de protéine résiduelle.

La porosité, la structure cristalline et la composition chimique (calcium et phosphore) de GEISTLICH BIO-OSS sont similaires à l'os humain. La matrice minérale est constituée d'une structure ostéoconductive et possède des propriétés hydrophiles.

GEISTLICH BIO-OSS se présente sous forme de granules d'os spongieux, de granulométrie faible ou moyenne (taille S ou L).

3.3 Fonctions assurées

GEISTLICH BIO-OSS est un substitut osseux indiqué dans le comblement ou la reconstruction des pertes de substances osseuses.

3.4 Actes associés

Les actes, au cours desquels des greffes osseuses sont réalisées sont multiples et varient en fonction de l'indication de comblement.

¹ Arrêté du 01/09/2021 relatif à la radiation de certains substituts osseux inscrits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 07/09/2021. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044025674> [consulté le 29/12/2022]

² Avis aux fabricants et aux distributeurs de dispositifs médicaux d'origine animale inscrits au chapitre 2, titre III sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale publié au Journal officiel le 28 octobre 2016. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033313424> [consulté le 04/01/2023]

³ Avis modifiant l'avis aux fabricants et aux distributeurs de dispositifs médicaux d'origine animale inscrits au chapitre 2, titre III sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale publié au Journal officiel le 24 octobre 2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000035861229> [consulté le 04/01/2023]

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Données non spécifiques

Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013 relatif aux substituts osseux⁴

Dans son avis du 28 mai 2013⁴, faisant suite à la réévaluation des substituts osseux pris en charge par l'assurance maladie, la Commission a proposé une actualisation de la nomenclature de ces produits et précisé les indications générales des substituts osseux. Elle recommande une prise en charge pour un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

La Commission recommande, selon les caractéristiques des substituts osseux, soit la création de descriptions génériques définies notamment par des spécifications techniques précises, soit une inscription sous nom de marque.

Les spécifications techniques minimales pour une inscription sous description générique des substituts osseux issus de dérivés d'origine animale sont décrites ci-après :

Les origines de composition des substituts osseux relevant de l'inscription générique sont les suivantes:

- bovine ;
- porcine ;
- corallienne.

Les conditions précises dans lesquelles la résorption et la résistance à la compression des biomatériaux ont été évaluées doivent être renseignées. L'absence de résistance à la compression doit également être documentée, le cas échéant. L'origine et les méthodes de traitement des substituts osseux doivent être renseignées, ainsi que la présence de protéines animales résiduelles, le cas échéant.

Le substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS, d'origine bovine, répond aux spécifications techniques minimales des lignes génériques recommandées par la Commission.

4.1.1.2 Données spécifiques

La demande repose sur 3 études spécifiques :

- Schmitt *et al.* (2012)⁵, étude contrôlée randomisée monocentrique ayant pour objectif de comparer les caractéristiques cliniques et histologiques de l'intégration osseuse après augmentation du plancher sinusal avec GEISTLICH BIO-OSS, une autogreffe, un substitut osseux d'origine synthétique ou une allogreffe ;
- Canellas *et al.* (2021)⁶, méta-analyse en réseau dont l'objectif était de comparer différents matériaux de xéno greffes (dont GEISTLICH BIO-OSS) utilisés dans la chirurgie d'élévation du plancher sinusal en fonction du pourcentage d'os nouvellement formé ;

⁴ Avis de la Commission du 28/05/2013 relatif à la révision des conditions d'inscription des substituts osseux ; 2013 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/substituts_osseux_28_mai_2013_dm_eval3_avis.pdf

⁵ Schmitt CM, Doering H, Schmidt T, Lutz R, Neukam FW, Schlegel KA. Histological results after maxillary sinus augmentation with Straumann BoneCeramic, Bio-Oss, Puros, and autologous bone. A randomized controlled clinical trial. Clin. Oral Impl. 2013;24(5):576-85.

⁶ Canellas JVDS, Drugos L, Ritto FG et al. Xenograft materials in maxillary sinus floor elevation surgery: a systematic review with network meta-analyses. Br J Oral Maxillofac Surg. 2021;59(7):742-751.

- Starch-Jensen *et al.* (2017)⁷, méta-analyse ayant pour objectif de vérifier l'absence de différence dans les résultats à long terme (5 ans ou plus) du traitement implantaire après élévation du plancher sinusal avec une autogreffe, un mélange d'autogreffe et de substituts osseux (dont GEISTLICH BIO-OSS) ou avec des substituts osseux seuls (dont GEISTLICH BIO-OSS).

Étude Schmitt *et al.* (2012)⁵ (voir résumé tabulé en annexe)

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée monocentrique (Allemagne), en ouvert, avec recueil prospectif des données, incluant des patients adultes avec édentations libres unilatérales ou bilatérales au niveau maxillaire et une hauteur osseuse résiduelle ≤ 4 mm.

L'objectif était de comparer les caractéristiques cliniques et histologiques de l'intégration osseuse après augmentation du plancher sinusal avec de l'os bovin anorganique (ABB, GEISTLICH BIO-OSS), du phosphate de calcium biphasé (BCP, STRAUMANN BONECERAMIC), une allogreffe d'os spongieux minéralisé (MCBA, ZIMMER PUROS) ou de l'os autologue (AB). Le critère de jugement principal était le pourcentage d'os nouvellement formé dans la zone augmentée. Les critères de jugement secondaires étaient :

- la quantité de matériau de substitution osseuse résiduel,
- les composants minéralisés et la portion intertrabéculaire dans la zone augmentée.

Trente patients consécutifs ont été inclus pour lesquels 45 sinus répondant aux critères d'inclusion ont été programmés pour une augmentation du sinus maxillaire et l'insertion d'un nombre total de 94 implants. 94 biopsies ont été réalisées 5 mois après l'intervention. Sur ces 94 biopsies, 41 échantillons ont pu être analysés.

Les résultats relatifs au critère de jugement principal rapportent un pourcentage d'os nouvellement formé dans la zone augmentée significativement différent entre les groupes ($p=0,00$) avec un taux significativement plus bas pour GEISTLICH BIO-OSS en comparaison à l'allogreffe d'os spongieux minéralisé (MCBA) ou à l'os autologue (AB), $p=0,00$.

Pourcentage moyen d'os nouvellement formé dans la zone augmentée à 5 mois ($\pm$ écart-type)

	GEISTLICH BIO-OSS (ABB) n=15	BCP n=14	AB n=12	MCBA n=12
% os nouvellement formé	24,90 $\pm$ 5,67%	30,28 $\pm$ 2,16%	41,74* $\pm$ 2,10%	35,41 $\pm$ 2,78%

*42,74% écrit dans le tableau 2 de la publication.

Au niveau de l'os résiduel maxillaire, tous les groupes ont présenté des résultats comparables en termes de partie minéralisée et de tissu mou de l'os résiduel local.

Au niveau de la région augmentée dans le sinus maxillaire, le taux de substitut osseux résiduel (ratio substitut osseux résiduel/volume de tissu) était significativement plus élevé pour le substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS que pour le phosphate de calcium biphasé (21,36% $\pm$ 4,83% vs 15,82% $\pm$ 2,08%, $p=0,001$). Ces résultats sont confirmés quand on compare les deux taux de substitut osseux résiduel dans l'ensemble des composants minéralisés (ratio substitut osseux résiduel/ composants minéralisés, $p=0,000$).

Les principales limites de cette étude sont qu'elle a été réalisée en ouvert, son caractère monocentrique, ses critères de jugements exclusivement histologiques, le très faible nombre d'échantillons évalués par rapport au nombre de biopsies effectuées, son suivi court (5 mois) et l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires.

⁷ Starch-Jensen T, Aludden H, Hallman M, Dahlin C, Christensen AE, Mordenfeld A. A systematic review and meta-analysis of long-term studies (five or more years) assessing maxillary sinus floor augmentation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(1):103-116.

Étude Canellas et al. (2021)⁶

Il s'agit d'une méta-analyse en réseau dont l'objectif était de comparer différents matériaux de xéno-greffes utilisés dans la chirurgie d'élévation du plancher du sinus maxillaire (MSFES) en fonction du pourcentage de nouvelle formation osseuse. Au total, 6 matériaux de xéno-greffes ont été comparés (GEISTLICH BIO-OSS, INDUCERA DUAL COAT, LUMINA-BONE POROUS (CRITERIA), OSSEOUS (SIN – SISTEMA DE IMPLANTES NACIONAL), THE GRAFT (PURGO BIOLOGICS) et OSTEOPLANT OSTOXENON (BIOTECK)) ainsi que 5 combinaisons incluant GEISTLICH BIO-OSS (GEISTLICH BIO-OSS et : BMAC (concentré d'aspirat de moelle osseuse) obtenu par double centrifugation (DCG), BMAC obtenu par simple centrifugation (SCG), L-PRF, rhBMP-2, ou EMDOGAIN).

Ont été inclus uniquement les essais contrôlés randomisés dans lesquels l'os néoformé a été mesuré par des biopsies prélevées six mois après la MSFES avec des patients de tous âges traités par une MSFES en 2 étapes utilisant une approche par voie latérale.

Une revue systématique de la littérature a permis de sélectionner 11 essais versus GEISTLICH BIO-OSS, pour un total de 242 MSFES chez 188 patients inclus.

Les critères de jugement principaux étaient le pourcentage d'os néoformé et le pourcentage de substitut osseux résiduel, tous deux mesurés par des analyses histomorphométriques à partir de biopsies osseuses obtenues lors de la préparation du site de l'implant dentaire (à 6 mois de cicatrisation).

Les données ont été analysées selon une approche fréquentiste avec un modèle à effets aléatoires. La vérification de la plausibilité de l'hypothèse de transitivité n'est pas spécifiée dans la publication. Les auteurs rapportent une absence de biais de publication des études prises en compte pour la méta-analyse en réseau et une absence d'hétérogénéité de design entre les études.

Les résultats des 11 études incluses comparant GEISTLICH BIO-OSS aux autres produits sont décrits dans le tableau suivant :

Etude	Intervention	Traitement par groupe	Pourcentage moyen (écart-type) d'os néoformé à 6 mois	p-value	Pourcentage moyen (écart-type) de greffe osseuse résiduelle à 6 mois	p-value
Vincent-Bugnas et al. 2021	BIO-OSS + EMD vs BIO-OSS	8 BIO-OSS + EMD	22,6 (5,2)	>0,05	20,1 (10)	>0,05
		8 BIO-OSS	15,5 (6,9)		20 (11,7)	
Da Silva et al. 2020	BIO-OSS vs LUMINA-BONE POROUS	13 BIO-OSS	20,4 (5,4)	>0,05	19,9 (8,6)	<0,015*
		13 LUMINA-BONE POROUS	22,8 (8,5)		14,6 (5,6)	
Pang et al. 2019	BIO-OSS vs INDUCERA	17 BIO-OSS	23,02 (5,8)	>0,05	30,14 (8,08)	>0,05
		11 INDUCERA	21,37 (8,87)		30,66 (11,76)	
Nizam et al. 2018	BIO-OSS vs BIO-OSS + L-PRF	13 BIO-OSS	21,25 (5,59)	0,96	32,79 (5,89)	0,06
		13 BIO-OSS + L-PRF	21,38 (8,78)		25,95 (9,54)	
Lee et al. 2017	THE GRAFT vs BIO-OSS	9 THE Graft	27,95 (10,33)	>0,05	15,40 (8,53)	<0,05*
		7 BIO-OSS	26,15 (7,11)		25,74 (18,75)	
De Oliveira et al. 2016	BIO-OSS vs BIO-OSS + SCG vs BIO-OSS + DCG	7 BIO-OSS	27,30 (5,55)	0,084	22,79 (9,60)	0,084
		7 BIO-OSS + SCG	38,44 (12,34)		13,70 (7,50)	
		7 BIO-OSS + DCG	34,63 (9,84)		19,63 (8,35)	
		8 BIO-OSS	27,30 (5,55)	<0,002*	22,79 (9,60)	<0,006*

Pasquali et al. 2015	BIO-OSS vs BIO-OSS + SCG	8 BIO-OSS + SCG	55,15 (20,91)		6,32 (12,03)	
Di Stefano et al. 2015	OSTEOPLANT OSTOXENON vs BIO-OSS	20 OSTEOPLANT OSTOXENON	46,86 (12,81)	<0,05*	11,05 (9,27)	<0,05*
		20 BIO-OSS	25,12 (7,25)		28,65 (9,70)	
Calasans-Maia et al. 2015	OSSEOUS vs BIO-OSS	10 OSSEOUS	24,90 (3,54)	>0,05	22,90 (3,24)	>0,05
		10 BIO-OSS	24,60 (2,50)		25,40 (2,54)	
Zhang et al. 2012	BIO-OSS vs BIO-OSS + L-PRF	6 BIO-OSS	12,95 (5,33)	>0,05	28,54 (12,01)	>0,05
		5 BIO-OSS + L-PRF	18,35 (5,62)		19,16 (6,89)	
Kao et al. 2012	BIO-OSS vs BIO-OSS + rhBMP-2/ACS	11 BIO-OSS	24,85 (5,82)	0,001*	39,70 (7,27)	0,0001*
		11 BIO-OSS + rhBMP-2/ACS	16,04 (7,45)		15,70 (4,97)	

EMD : dérivé de la matrice de l'email ; L-PRF : fibrine riche en leucocytes et en plaquettes ; SCG : concentré d'aspirat de moelle osseuse obtenu par centrifugation simple ; DCG : concentré d'aspirat de moelle osseuse obtenu par centrifugation double ; ACS : éponge de collagène acellulaire ; rhBMP-2 : protéine morphogénétique humaine recombinante-2. *p<0,05.

Les résultats de hiérarchisation des matériaux de xélogreffes utilisés dans la chirurgie d'élévation du plancher du sinus maxillaire sont les suivants :

- Pourcentage d'os néoformé à 6 mois : OSTEOPLANT OSTOXENON est le produit avec la probabilité la plus élevée d'avoir le meilleur taux d'os néoformé (P-score = 0,96). Les 2 autres interventions les mieux classées sont les combinaisons GEISTLICH BIO-OSS + SCG (P-score = 0,90) et GEISTLICH BIO-OSS + DCG (P-score = 0,69). Le P-score du substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS seul est de 0,32.
- Pourcentage moyen de greffe osseuse résiduelle à 6 mois : GEISTLICH BIO-OSS + rhBMP-2/ACS est le produit avec la probabilité la plus élevée d'avoir le taux de greffe osseuse résiduel le plus bas (P-score = 0,99). Les 2 autres interventions les mieux classées sont OSTEOPLANT OSTOXENON (P-score = 0,87) et GEISTLICH BIO-OSS + SCG (P-score = 0,74). Le P-score du substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS seul est le dernier du classement (P-score = 0,13).

Les principales limites de cette méta-analyse rapportées par les auteurs sont le faible nombre d'études incluses, la qualité incertaine de ces études (risque de biais jugé peu clair pour la plupart) et ses critères de jugements exclusivement histologiques. Par ailleurs, la vérification de la plausibilité de l'hypothèse de transitivité n'étant pas établie, les résultats de cette méta-analyse doivent être interprétés avec précaution.

Étude Starch-Jensen et al. (2017)⁷

Il s'agit d'une méta-analyse dont l'objectif était de comparer les résultats à long terme (5 ans ou plus) du traitement implantaire après une augmentation du plancher sinusal (MSFA) avec une autogreffe, un mélange d'autogreffe et de substituts osseux (dont GEISTLICH BIO-OSS) ou avec des substituts osseux seuls (dont GEISTLICH BIO-OSS).

Les critères de jugement principaux étaient la survie des suprastructures (la perte d'une suprastructure a été définie comme une perte totale due à une défaillance mécanique et à une défaillance de la structure) et la survie des implants (la perte d'un implant a été définie comme la mobilité d'un implant précédemment ostéo-intégré cliniquement, ou le retrait d'un implant non mobile en raison d'une perte progressive d'os marginal péri-implantaire ou d'une infection).

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants : quotient de stabilité de l'implant (ISQ), la perte d'os marginal péri-implantaire, la régénération osseuse, les PROMs et les complications.

La revue systématique de la littérature a été conduite en accord avec les recommandations PRISMA. Au total, 9 études (réalisées chez 322 patients) satisfaisant les critères d'inclusion parmi 1824 sélectionnées, publiées entre le 1er janvier 1990 et le 1er octobre 2016, avec au moins 10 patients, ont été incluses (aucune étude contrôlée randomisée, 1 étude comparative non-randomisée comparant GEISTLICH BIO-OSS à un greffon d'os autologue et 8 études simple-bras où GEISTLICH BIO-OSS était utilisé dans 6 études sur 8). Les autres substituts osseux utilisés dans les études simple-bras étaient APATOS (xénogreffe) présent dans 1 étude et CEROS et BONECERAMIC, 2 substituts osseux synthétiques, qui ont chacun été utilisés aussi dans 1 étude.

Sur les 9 études sélectionnées, le risque de biais est jugé modéré par les auteurs pour l'unique étude comparative non-randomisée, faible pour deux des études simple-bras et élevé pour les 6 autres études simple-bras. De plus, selon les auteurs, les études incluses comportaient des variations considérables au niveau du design (durée de la période de cicatrisation de la greffe, types de suprastructures et d'implants, pose immédiate ou retardée de l'implant, hauteur des implants durée de suivi etc.). C'est pourquoi une méta-analyse bien définie n'a pu être réalisée. Cependant, une méta-analyse des proportions a été effectuée pour calculer les différences de taux de survie des implants basés sur les patients (et non basés sur les implants pour éviter d'introduire une dépendance entre les observations) au niveau global et par sous-groupes selon le matériau de greffe utilisé et le moment de pose de l'implant. Le test d'hétérogénéité ayant démontré une hétérogénéité substantielle ($p = 0,01$ et $I^2 = 56,27\%$), un modèle à effets aléatoires a été utilisé.

Principales caractéristiques et résultats (critères de jugement principaux uniquement) des 9 études incluses :

Études	Greffes	Patients (N)	MFSA (n)	Suivi (mois)	Pose des implants	Hauteur résiduelle de l'os (mm)	Résultats critères principaux Survie Supra-structures / Implants
Lutz et al. 2015	Os autologue 100%	23	23	60	Tardive	3,3	NR / 97,1%
	BIO-OSS 100%	24	24	60	Tardive	2,7	NR / 94,9%
Bornstein et al. 2008	BIO-OSS ou CEROS 50% et os autologue 50%	56	59	60	Tardive	<4	NR / 98%
Scarano et al. 2010	APATOS – 100%	113	153	60	Tardive	2-3	NR / 92%
Ozkan et al. 2011	BIO-OSS - 100%	28	42	60	Simultanée	5,2	NR / 100%
Oliveira et al. 2012	BIO-OSS - 100%	10	13	96	Tardive	<4	NR / 100%
Cannizzaro et al. 2013	BIO-OSS 50% et os autologue 50%	19	19	60	Simultanée	4,35±1,7	NR / 89%
Morndenfeld et al. 2014	BIO-OSS 80% et os autologue 20%	14	22	120	Tardive	<5	92,9% / 91,4%
	BONE CERAMIC - 100%	11	11	60	Tardive	<5	100% / 91,7%

Mor-denfeld et al. 2015	BIO-OSS - 100%		11		Tardive		100% / 91,3%
Nissen et al. 2016	Os autologue - 100%	24	34	120	Simultanée et tardive	ND	84% / 100%

Les résultats de la méta-analyse montrent :

- une estimation globale de la survie implantaire basée sur le patient de 95% (IC 95% 0,92-0,96, $I^2=0$ et $p=0,01$) ;
- en fonction du moment de la pose de l'implant, une estimation globale de la survie implantaire basée sur le patient de 94 % (IC 95 % 0,91-0,97) pour la pose différée de l'implant contre 98 % (IC 95 % 0,91-1,00) pour les implants posés simultanément ($p=0,402$, différence inter-groupes non statistiquement significative) ;
- en fonction du matériau de greffe utilisé, une estimation globale de la survie implantaire basée sur le patient de 98 % (IC 95 % 0,89-1,00) pour la greffe osseuse autogène, de 95 % (IC 95 % 0,88-0,99) pour la greffe osseuse autogène mélangée à des substituts osseux (dont GEISTLICH BIO-OSS) et de 95 % (IC 95 % 0,90-0,98) pour les substituts osseux seuls, dont GEISTLICH BIO-OSS ($p=0,842$, différence inter-groupes non statistiquement significative).

Vu le faible niveau de preuve des études incluses et le nombre peu élevé des études avec des résultats de survie implantaire à 5 ans ou plus, les auteurs concluent que ces résultats doivent être interprétés avec précautions.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude Schmitt et al. (2012)⁵

Une exposition du nerf alvéolaire s'est produite dans deux cas de prélèvements osseux rétro-molaires mandibulaires lors d'une utilisation d'os autologue.

Étude Starch-Jensen et al. (2017)⁷

Complications rapportées après une augmentation du plancher sinusal dans les études avec utilisation de GEISTLICH BIO-OSS incluses dans la méta-analyse.

Études	Complications per-opératoires	Complications post-opératoires	Complications liées à la prothèse
Lutz et al. 2015	Pas de complications majeures SMPs (nombre non spécifié)	NR	
Bornstein et al. 2008	SMP : 31% Saignement artériel : 2	Infection aiguë avec abcès ayant entraîné une perte de la majeure partie du matériau de la greffe.	
Ozkan et al. 2011	NR	NR	Fracture de la céramique (4) et échec du ciment (6)
Oliveira et al. 2012	Aucune SMP	Pas de complication clinique	NR
Cannizzaro et al. 2013	SMP : 10%	1 abcès et 1 sinusite ayant entraîné la perte de 4 implants.	Accumulation de nourriture (1), détachement de la couronne (1), fracture de la vis de connexion (1) et mucosite péri-implantaire (1)

Mordenfeld et al. 2014	SMP : 30%	Infection : 7%	NR
Mordenfeld et al. 2015	NR	NR	NR

NR, non renseigné ; SMP, perforation de la membrane sinusale.

Matérovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent un taux cumulé d'évènements indésirables de 0,007% au niveau national, 0,009% au niveau européen et 0,006% au niveau mondial entre 2017 et 2021. Les évènements les plus fréquemment rencontrés au niveau mondial sont des échecs de la procédure ou du traitement (118), des altérations de la cicatrisation des plaies (122), des évènements qualifiés « autre » (64) et des symptômes allergiques (24). Quatre décès et détériorations graves de l'état de santé ont également été rapportés au global (aucun évènement imputable au produit).

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, les données cliniques spécifiques portent sur 3 études :

- une étude contrôlée randomisée monocentrique comparant GEISTLICH BIO-OSS à une autogreffe, un substitut osseux d'origine synthétique et à une allogreffe osseuse, avec un suivi à 5 mois ;
- une méta-analyse en réseau comparant différents matériaux de xélogreffes (dont GEISTLICH BIO-OSS) avec un suivi à 6 mois ;
- une méta-analyse visant à vérifier l'absence de différence dans les résultats à long terme (5 ans ou plus) du traitement implantaire avec une autogreffe, un mélange d'autogreffe et de substituts osseux (dont GEISTLICH BIO-OSS) ou avec des substituts osseux seuls (dont GEISTLICH BIO-OSS).

Ces données portent sur un total de 540 patients, dont 356 ont reçu GEISTLICH BIO-OSS seul ou en association avec un autre substitut osseux ou une autogreffe dans une indication de chirurgie d'élévation du plancher sinusal.

Ces études rapportent des taux moindres d'os nouvellement formé dans la zone augmentée avec GEISTLICH BIO-OSS et des taux élevés de greffe osseuse résiduelle par rapport à l'autogreffe, à l'allogreffe ou à d'autres substituts osseux, à 5 ou 6 mois. La survie implantaire globale à 5 ans basée sur le patient est estimée à 95%.

Ces études ont toutefois de nombreuses limites méthodologiques, rendant l'interprétation délicate.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la supériorité du substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS par rapport à l'autogreffe, à l'allogreffe ou à d'autres substituts osseux mais rapportent toutefois la faisabilité de l'utilisation de ce produit pour le comblement osseux dans le cadre de la chirurgie maxillo-faciale.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'autogreffe est le matériau de comblement osseux de référence. La morbidité du site donneur et la quantité d'os disponible sont ses principales limites. Le recours à d'autres matériaux osseux est envisagé dans le but de s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os autologue (douleur, inflammation, infection). De plus, ils constituent une alternative quand la qualité d'os autologue et/ou sa faible quantité ne permet pas le prélèvement. Ainsi, l'utilisation d'os autologue est privilégiée si le contexte clinique le permet. Il peut être remplacé par de l'allogreffe ou du substitut osseux d'origine synthétique ou animale. Selon la situation clinique, le chirurgien privilégiera le recours à l'os autologue, l'allogreffe ou le substitut osseux. Ces deux derniers matériaux occupent d'une manière générale la même place dans la stratégie thérapeutique, les allogreffes pouvant être privilégiées pour un objectif mécanique dominant.

Le substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS occupe la même place dans la stratégie thérapeutique que les autres substituts osseux inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt du produit

La Commission estime que l'intérêt de GEISTLICH BIO-OSS est celui d'un substitut osseux inscrit sur la LPPR.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les substituts osseux sont utilisés dans le cas d'un apport osseux de substitution dans des pathologies diverses qui entraînent toutes une atteinte importante de la qualité de la vie des patients.

Les affections concernées par les substituts de l'os, notamment les défauts osseux de la crête alvéolaire et les anomalies et malformations dentofaciales, sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La Commission ne dispose pas de données épidémiologiques propres aux substituts osseux. Les indications des substituts osseux sont multiples et la réalisation de ces greffes ne constitue pas l'objet principal des interventions au cours desquelles ils sont utilisés.

4.2.3 Impact

GEISTLICH BIO-OSS répond à un besoin déjà couvert par l'autogreffe, l'allogreffe et les autres substituts osseux inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des pathologies concernées et de l'alternative à l'autogreffe osseuse qu'il représente, l'apport osseux de substitution par les substituts osseux tels que GEISTLICH BIO-OSS a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de GEISTLICH BIO-OSS sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Traitement des défauts des tissus durs en chirurgie orale et maxillo-faciale dans les situations cliniques suivantes :

- défauts osseux de la crête alvéolaire ;
- anomalies et malformations dentofaciales.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

Celles recommandées par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013⁴, dans le cadre de la réévaluation des descriptions génériques :

- Les conditions précises dans lesquelles la résorption et la résistance à la compression des biomatériaux ont été évaluées doivent être renseignées.
- L'absence de résistance à la compression doit également être documentée, le cas échéant.
- Le conditionnement doit faire mention du volume final de comblement exprimé en cm³ et non du volume ou de la masse de poudre.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Celles recommandées par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013⁴, dans le cadre de la réévaluation des descriptions génériques, à savoir :

Précautions d'emploi

Le recours aux substituts osseux est proscrit en milieu septique, dans l'os irradié (selon des critères radiologiques indiquant une ostéonécrose), en cas de brèche méningée dans la chirurgie crânio-rachidienne.

Une mise en garde sur leur utilisation est de rigueur chez les patients traités par biphosphonates et dans les situations cliniques particulières (tumeur, chimiothérapie en cours, immunodéficience, diabète non équilibré, allergies...).

Conditions de prise en charge

Le chirurgien doit utiliser le conditionnement optimal en termes de volume et de forme. À défaut, le recours à plusieurs unités de substituts osseux doit être envisageable, en quantité la plus restreinte possible, en fonction du volume à combler.

IRM compatibilité

GEISTLICH BIO-OSS est un substitut osseux et ne contient pas d'éléments métalliques, magnétiques ou conducteurs. La notice du marquage CE mentionne l'absence de réalisation de tests pour statuer sur le caractère IRM compatible de ce substitut osseux : « *GEISTLICH BIO-OSS est un matériau diamagnétique non métallique type, comme la plupart des tissus humains. Il ne peut pas être chauffé ni agir comme un aimant pendant un examen par IRM. GEISTLICH BIO-OSS n'a pas été spécifiquement étudié dans un environnement de résonance magnétique.* »

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)⁸.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Compte tenu de la stratégie thérapeutique du comblement osseux, la Commission a retenu comme comparateurs les substituts osseux synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale déjà inscrits sur la LPPR.

6.2 Niveau d'ASA

Les données cliniques fournies ne permettent pas de conclure quant à la supériorité de GEISTLICH BIO-OSS par rapport à l'autogreffe, à l'allogreffe ou à un autre substitut osseux. Elles rapportent toutefois la faisabilité de son utilisation.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de GEISTLICH BIO-OSS par rapport aux substituts osseux synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale déjà inscrits sur la LPPR.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un apport osseux de substitution en cas de défauts osseux de la crête alvéolaire, d'anomalies ou de malformations dento-faciales, lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques des indications retenues, la population cible ne peut être estimée.

L'estimation de la population rejointe correspondant aux patients traités par un ou des substitut(s) osseux repose sur les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)

⁸ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

exploitées à partir du programme national DIAMANT⁹ piloté par l'ARS Ile de France. La sélection a porté sur les codes LPPR de substituts osseux ayant fait l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie entre 2017 et 2021 sur l'ensemble du territoire français.

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de patients traités par un ou plusieurs substitut(s) osseux	35 046	36 250	36 211	29 152	32 648

Entre 2017 et 2021, la population rejointe est de l'ordre de 36 000 patients par an. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre des années 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

La population cible de GEISTLICH BIO-OSS ne peut être estimée en l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication. D'après les données de population rejointe des 5 dernières années issues d'une analyse des données du PMSI, la CNEDiMTS estime la population rejointe des patients susceptibles d'être traités par un ou plusieurs substitut(s) osseux de l'ordre de 36 000 patients par an. La population susceptible de bénéficier d'un apport osseux pour le traitement de défauts osseux de la crête alvéolaire, d'anomalies ou de malformations dentofaciales représente une part de ce total.

⁹ DIAMANT : Décisionnel Inter-ARS pour la Maîtrise et l'ANT est un outil d'analyse de l'offre de soins, selon trois axes : activité hospitalière, finances et ressources humaines. Il s'appuie sur différentes bases de données dont celle du PMSI.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Schmitt CM, Doering H, Schmidt T, Lutz R, Neukam FW, Schlegel KA. Histological results after maxillary sinus augmentation with Straumann BoneCeramic, Bio-Oss, Puros, and autologous bone. A randomized controlled clinical trial. Clin Oral Implants Res. 2013;24(5):576-85.
Type de l'étude	Étude contrôlée, randomisée, monocentrique, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Non renseigné.
Objectif de l'étude	Comparer les caractéristiques cliniques et histologiques de l'intégration osseuse après augmentation du plancher sinusal avec du phosphate de calcium biphasé (BCP, STRAUMANN BONECERAMIC), de l'os bovin anorganique (ABB, GEISTLICH BIO-OSS), une allogreffe d'os spongieux minéralisé (MCBA, ZIMMER PUROS) ou de l'os autologue (AB).

Méthode

Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Situations d'édentation libres unilatérales ou bilatérales au niveau maxillaire. – ≥ 18 ans ; – Hauteur osseuse résiduelle ≤ 4 mm ; – Consommation inférieure à cinq cigarettes par jour. Critères d'exclusion : – Maladies liées à la cicatrisation.
Cadre et lieu de l'étude	Département de chirurgie orale et maxillo-faciale de l'université Friedrich-Alexander d'Erlangen-Nuremberg (Allemagne).
Produits étudiés	– ABB : os bovin anorganique GEISTLICH BIO-OSS – BCP : STRAUMANN BONECERAMIC (INSTITUT STRAUMANN AG), substitut osseux synthétique composé d'hydroxyapatite et de phosphate tricalcique. – MCBA : allogreffes ZIMMER PUROS, portions d'os humain allogène déshydratées. – AB : os autologue prélevé dans l'angle mandibulaire des mâchoires des patients.
Critère de jugement principal	Pourcentage d'os nouvellement formé dans la zone augmentée.
Critères de jugement secondaires	– La quantité de matériau de substitution osseuse résiduel – Les composants minéralisés et la portion intertrabéculaire dans la zone augmentée. Les deux paramètres d'évaluation dans le ROI1 (os résiduel maxillaire) étaient les suivants : 1. Volume osseux/volume tissulaire (BV/TV) (composants minéralisés) 2. Volume intertrabéculaire/volume tissulaire (ITV/TV) (composants des tissus mous) Les paramètres d'évaluation dans le ROI2 (région augmentée dans le sinus maxillaire) étaient les suivants : 1. Volume de l'os néoformé/volume du tissu (BV/TV) 2. Volume de matériau de substitution osseuse résiduel/volume du tissu (BSMV/TV) 3. Volume osseux et volume du matériau de substitution osseuse (composants minéralisés) /volume tissulaire (BVBSMV/TV) 4. Volume intertrabéculaire/volume tissulaire (composants des tissus mous) (ITV/TV) 5. Volume résiduel du matériau de substitution osseuse/volume du matériau de substitution osseuse et volume osseux (composants minéralisés) (BSMV/BSMVBV) 6. Volume osseux/matériau de substitution osseux et volume osseux (composants minéralisés) (BV/BSMVBV)
Taille de l'échantillon	30 patients consécutifs inclus ; 45 sinus répondaient aux critères d'inclusion et ont été planifiés pour une augmentation du sinus maxillaire et l'insertion d'un nombre total de 94 implants.

Méthode de randomisation	Les sinus ont été randomisés juste avant l'intervention chirurgicale pour être traités soit par l'une des interventions testées (ABB, BCP et MCBA) soit par l'intervention contrôle (AB). En cas d'augmentation bilatérale des sinus, les sinus ont aussi été randomisés de manière indépendante entre les groupes tests et le groupe témoin.						
Méthode d'analyse des résultats	Type d'analyse non renseigné. Les statistiques descriptives comprennent les valeurs de fréquence (abondances absolue et relative, %) et les données métriques (moyenne arithmétique, médiane et écart-type). Une ANOVA standardisée non paramétrique à un facteur (test de Kruskal-Wallis) a été réalisée pour déterminer la signification statistique, qui a été définie comme $p < 0,05$. Le test statistique a été utilisé pour comparer la hauteur osseuse radiologique à l'entrée dans l'étude et tous les paramètres d'évaluation histomorphométrique de la ROI1 and ROI2 séparément. Les hypothèses nulles pour les paramètres d'évaluation dans le ROI1 étaient les suivantes : (H01, H02) les paramètres BV/TV et ITV/TV ne diffèrent pas de manière statistiquement significative entre les quatre groupes (ABB, BCP, MCBA, AB). Les hypothèses nulles pour les paramètres d'évaluation dans la ROI2 étaient les suivantes (H01-H06) les paramètres BSMV/TV, BVBSMV/ TV, BV/TV, ITV/TV, BSMV/BVBSMV et BV/BVBSMV ne diffèrent pas de manière statistiquement significative entre les quatre groupes (ABB, BCP, MCBA, AB). En cas de différences statistiquement significatives, une comparaison par paire a été effectuée avec un test post-hoc (Bonferroni) pour détecter la signification, définie comme $p < 0,05$.						
Résultats							
Nombre de sujets analysés	94 biopsies ont été générées à partir des 94 implants réalisés. 53 échantillons (15 ABB, 14 BCP, 12 MCBA, and 12 AB) ont été analysés. 41 échantillons (10 ABB, 9 BCP, 12 MCBA et 10 AB) n'ont pas été analysés car ils ont été soit perdus pendant la procédure soit la localisation de l'implant était extérieure à la région augmentée du sinus maxillaire.						
Durée du suivi	Biopsie réalisée 5 mois après l'augmentation du plancher sinusal.						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Hauteur osseuse radiologique à l'entrée dans l'étude (mm)					
		Moyenne		Médiane		Écart-Type	
	ABB (BIO-OSS)	2,47		3		0,99	
	BCP	2,29		2		1,07	
	AB	2,17		2		1,27	
	MCBA	2,58		2,50		0,90	
	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour la hauteur osseuse basale ($p=0,714$).						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Pourcentage moyen d'os nouvellement formé dans la zone augmentée ($\pm$ écart-type)						
		ABB (BIO-OSS) n=15	BCP n=14		AB n=12		MCBA n=12
	BV/TV	24,90 $\pm$ 5,67%	30,28 $\pm$ 2,16%		41,74* $\pm$ 2,10%		35,41 $\pm$ 2,78%
*42,74% écrit dans le tableau 2 de la publication. Différence statistiquement significative entre les groupes pour le pourcentage d'os nouvellement formé dans la zone augmentée ($p=0,000$). Le test post-hoc de comparaison par paires a mis en évidence des différences statistiquement significatives pour les comparaisons entre BCP et AB, ABB et MCBA, et ABB et AB ($p=0,000$).							
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Paramètres d'évaluation pour l'os résiduel (ROI1) et la région augmentée dans le sinus maxillaire (ROI2) pour chaque groupe.						
		ABB (BIO-OSS) (n=15)			AB (n=12)		
		Moyenne	Mé- diane	Écart- Type	Moyenne	Mé- diane	Écart- Type
	BV/TV, ROI1 (%)	42,71	41,74	4,35	40,12	39,17	2,85

ITV/TV, ROI1 (%)	57,29	58,26	4,35	59,88	60,83	2,85
BVBSMV/TV (%)	46,26	44,37	8,11	42,74	42,52	2,12
BSMV/TV (%)	21,36	22,22	4,83	-	-	-
ITV/TV, ROI2 (%)	53,74	55,63	8,11	57,26	57,48	2,10
BSMV/BSMVBV (%)	46,13	47,70	7,38	-	-	-
BV/BSMVBV (%)	53,87	52,30	7,38	-	-	-
	BCP (n=14)			MCBA (n=12)		
	Moyenne	Mé- diane	Écart- Type	Moyenne	Mé- diane	Écart- Type
BV/TV, ROI1 (%)	40,58	41,36	6,74	38,83	38	2,97
ITV/TV, ROI1 (%)	59,05	58,28	6,84	61,17	62,01	2,97
BVBSMV/TV (%)	44,85	46,97	3,80	35,41	35,33	2,81
BSMV/TV (%)	15,82	16,73	2,08	-	-	-
ITV/TV, ROI2 (%)	55,15	53,04	5,59	64,59	64,67	2,78
BSMV/BSMVBV (%)	34,13	33,71	2,60	-	-	-
BV/BSMVBV (%)	65,87	66,29	2,60	-	-	-
MCBA et AB n'ont pas pu être mesurés séparément en raison de leur radio-opacité similaire à celle de l'os nouvellement formé. Au niveau de l'os résiduel maxillaire (ROI1), tous les groupes ont présenté des résultats comparables en termes de partie minéralisée et de tissu mou de l'os résiduel local. Aucune différence statistiquement significative n'a été détectée dans la comparaison directe des groupes pour BV/TV ($p = 0,68$) et ITV/TV ($p = 0,59$). Au niveau de la région augmentée dans le sinus maxillaire (ROI2) : – pour les paramètres BVBSMV/TV (ratio composants minéralisés) et ITV/TV (ratio composants des tissus mous) : différences statistiquement significatives pour les comparaisons MCBA vs BCP et MCBA vs ABB (BIO-OSS), $p=0,000$. – pour le paramètre BSMV/TV (ratio de substitut osseux résiduel/volume de tissu) : différence statistiquement significative pour la comparaison BCP vs ABB (BIO-OSS), $p=0,001$. – pour les paramètres BSMV/ BSMVBV (ratio de substitut osseux résiduel/ composants minéralisés) et BV/BSMVBV (ratio volume osseux/composants minéralisés): différences statistiquement significatives pour les comparaisons BCP vs ABB (BIO-OSS), $p=0,000$.						
Effets indésirables	Une exposition du nerf alvéolaire s'est produite dans deux cas de prélèvements osseux rétro-molaires mandibulaires.					