

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

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 de 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.
- 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.

Données spécifiques :

Aucune donnée clinique spécifique à GEISTLICH BIO-OSS PEN n'est fournie.

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 PEN 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 PEN 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	4
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)	5
4.1 Intérêt du produit	5
4.2 Intérêt de santé publique	13
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	13
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	13
5.1 Spécifications techniques minimales	13
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	14
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	14
6.1 Comparateurs retenus	14
6.2 Niveau d'ASA	14
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

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
30661.1	0,25 mm – 1 mm	Seringue 0,25 g $\approx$ 0,5 cm ³
30662.1	0,25 mm – 1 mm	Seringue 0,5 g $\approx$ 1,0 cm ³
30671.1	1 mm – 2 mm	Seringue 0,5 g $\approx$ 1,5 cm ³

1.3 Conditionnement

Unitaire.

Le substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS PEN se présente sous la forme de granules d'os spongieux conditionnés dans un applicateur stérile protégé par une bague de sécurité et un étui de protection. Le produit est fourni avec un filtre à l'extrémité ainsi qu'un embout applicateur courbé 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

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS PEN.

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 PEN 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 PEN sont similaires à l'os humain. La matrice minérale est constituée d'une structure ostéo-conductrice et possède des propriétés hydrophiles.

GEISTLICH BIO-OSS PEN se présente sous la forme de granules d'os spongieux, de granulométrie faible ou moyenne (taille S ou L), conditionnés dans un applicateur stérile avec un embout courbé permettant d'introduire les particules avec précision dans la zone à combler.

3.3 Fonctions assurées

GEISTLICH BIO-OSS PEN 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.

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 osseux¹

Dans son avis du 28 mai 2013¹, 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.

¹ 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

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 PEN, d'origine bovine, répond aux spécifications techniques minimales des lignes génériques recommandées par la Commission.

La demande repose sur 3 études non spécifiques dans lesquelles le substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS est utilisé, le produit GEISTLICH BIO-OSS PEN différant uniquement du substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS par son conditionnement. Ces 3 études sont les suivantes :

- Schmitt *et al.* (2012)², 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)³, méta-analyse en réseau dont l'objectif était de comparer différents matériaux de xélogreffes (dont GEISTLICH BIO-OSS) utilisés dans la chirurgie d'élévation du plancher sinusal en fonction du pourcentage d'os nouvellement formé ;
- Starch-Jensen *et al.* (2017)⁴, 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)²

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.

² 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.

³ 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.

⁴ 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.

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.

Étude Canellas et al. (2021)³

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 :

Étude	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)	
Pasquali et al. 2015	BIO-OSS vs BIO-OSS + SCG	8 BIO-OSS	27,30 (5,55)	<0,002*	22,79 (9,60)	<0,006*
		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 : OSTEOPANT 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 OSTEOPANT 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)⁴

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%
Cannizaro et al. 2013	BIO-OSS 50% et os autologue 50%	19	19	60	Simultanée	4,35±1,7	NR / 89%
Mor-denfeld et al. 2014	BIO-OSS 80% et os autologue 20%	14	22	120	Tardive	<5	92,9% / 91,4%
Mor-denfeld et al. 2015	BONE CERAMIC - 100%	11	11	60	Tardive	<5	100% / 91,7%
	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.

4.1.1.2 Données spécifiques

Aucune étude spécifique au substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS PEN n'est fournie.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude Schmitt et al. (2012)²

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)⁴

Complications rapportées après une augmentation du plancher sinusal dans les études avec utilisation de GEITSLICH 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.

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur rapportent un taux cumulé d'événements indésirables de 0,009% au niveau national, 0,024% au niveau européen et de 0,010% au niveau mondial entre 2017 et 2021. Les événements rapportés au niveau mondial sont des événements qualifiés « autre » (11), des échecs de la procédure ou du traitement (9), des altérations de la cicatrisation des plaies (4), des symptômes allergiques (2), des décès et détériorations graves de l'état de santé (2 événements non imputables au produit) et un incident relatif à la qualité du produit.

4.1.1.4 Bilan des données

Aucune donnée spécifique à GEISTLICH BIO-OSS PEN n'a été fournie. Les données disponibles concernent GEISTLICH BIO-OSS (même produit conditionné différemment).

Au total, ces données cliniques 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.

La Commission accepte l'extrapolation des données portant sur GEISTLICH BIO-OSS en faveur de GEISTLICH BIO-OSS PEN. Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la supériorité du substitut osseux GEISTLICH BIO-OSS PEN 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 PEN 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 PEN 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 PEN 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 PEN 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 PEN 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 2013¹, 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 2013¹, 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 PEN 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)⁵.

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 PEN 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 PEN par rapport aux substituts osseux synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale déjà inscrits sur la LPPR.

⁵ 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-cnedimts

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) exploitées à partir du programme national DIAMANT⁶ 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 PEN 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.

⁶ 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.

GEISTLICH BIO-OSS PEN, 21 mars 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr