

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****CUSTOMBONE**

Substitut osseux sur mesure en hydroxyapatite poreuse de calcium pour la reconstruction de la voûte crânienne

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 21 mai 2024

Faisant suite à l'examen du 7 mai 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 21 mai 2024

Demandeur / Fabricant : FIN-CERAMICA FAENZA spa (Italie)

Dispositif sur mesure (réf. 82-6650)

L'essentiel

Indications retenues :	Reconstruction crânienne, sur entente préalable, <ul style="list-style-type: none">- Soit en première intention, en cas de défaut osseux :<ul style="list-style-type: none">• situé dans la zone fronto-temporale,• ou de grande taille (supérieur à 35 cm²).- Soit en deuxième intention, après échec ou impossibilité de l'autogreffe.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Autres prothèses osseuses pour la reconstruction de la voûte crânienne inscrites sur la LPPR
Amélioration Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque La Commission souligne toutefois qu'elle a recommandé en 2013 une inscription sous descriptions génériques pour ce type de substitut osseux.
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 15/01/2019, les données suivantes ont été analysées :

Données non spécifiques :

- Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013 relatif à la révision des conditions d'inscription des substituts osseux.

Données spécifiques :

- Amelot *et al.* (2021), étude avec recueil prospectif des données, non-comparative, multicentrique, ayant pour objectif d'évaluer les taux d'explantation et d'infection dans les 24 mois après implantation de CUSTOMBONE, chez 110 patients adultes consécutifs ;
- Zaed *et al.* (2022)a, étude de suivi, multicentrique, visant à évaluer le taux de complication après implantation de CUSTOMBONE chez des patients adultes et à comparer les données collectées lors d'une étude clinique de suivi chez des patients tirés au sort issus de centres européens (n=494) aux données collectées par le fabricant dans un registre incluant toutes les implantations de CUSTOMBONE (n=6743), pendant une durée moyenne de suivi de 26,7 mois ;
- Zaed *et al.* (2022)b, étude de suivi, multicentrique, visant à évaluer le taux de complication après implantation de CUSTOMBONE chez des enfants (<16 ans) et à comparer les données collectées lors d'une étude clinique de suivi chez des patients tirés au sort issus de centres européens (n=65) aux données collectées par le fabricant dans un registre incluant toutes les implantations de CUSTOMBONE (n=725), pendant une durée moyenne de suivi de 26,7 mois ;
- Données de matériovigilance actualisées.

Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

- **Spécifications techniques**
- **Modalités de prescription et d'utilisation**

Celles définies à la LPPR :

Spécifications techniques minimales pour les substituts osseux sur mesure.

Celles mentionnées au chapitre 5.2.

IRM compatibilité

Bien que CUSTOMBONE soit un substitut osseux et ne contienne pas d'éléments métalliques, magnétiques ou conducteurs, le statut de la compatibilité IRM de ce dispositif implantable n'est pas renseigné dans la notice CE.

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 ne peut pas être estimée. À titre informatif, la population rejointe des substituts osseux sur mesure inscrit sur la LPPR dans des indications similaires est d'environ 360 par an en 2022.

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 rendu (SR)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de sante publique	14
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	16
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	16
5.1 Spécifications techniques minimales	16
5.2 Modalités d'utilisation et de prescription	16
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	17
6.1 Comparateurs retenus	17
6.2 Niveau d'ASR	17
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	17
8. Durée d'inscription proposée	17
9. Population cible	18

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 – mai 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement 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

Dispositif sur mesure (réf. 82-6650).

1.3 Conditionnement

Implant livré en deux exemplaires stériles emballés individuellement.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

- « Reconstruction crânienne, sur entente préalable,
 - Soit en première intention, en cas de défaut osseux :
 - situé dans la zone fronto-temporale,
 - ou de grande taille (supérieur à 35 cm²).
 - Soit en deuxième intention, après échec ou impossibilité de l'autogreffe. »

1.4.2 Comparateur revendiqué

Absence d'alternative à ce type d'implant sur mesure.

1.4.3 ASR revendiquée

ASR IV selon les critères suivants :

« Les pathologies concernées sont très rares et graves. Ce type d'implant correspond à un besoin non couvert. »

2. Historique du remboursement

La Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) a rendu un avis le 08/07/2008 sur le dispositif CUSTOMBONE qui a été inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables sous le code 3164937 par arrêté du 14/04/2009¹ paru au Journal officiel le 17/04/2009. La dernière

¹ Arrêté du 14 avril 2009 relatif à l'inscription de la prothèse osseuse sur mesure pour la reconstruction de la voûte crânienne Custombone de la société Codman France au chapitre 1er du 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 17/04/2009. [\[Lien\]](#)

évaluation de CUSTOMBONE par la Commission date du 15/01/2019². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 08/08/2019³ (Journal officiel du 14/08/2019).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par DNV (n°2460), Norvège.

Une déclaration de conformité est fournie pour chaque prothèse délivrée (annexe XIII du MDR 2017/745).

3.2 Description

CUSTOMBONE est une prothèse sur-mesure constituée de céramique d'hydroxyapatite poreuse (40 à 70% de porosité par rapport au volume total).

La prothèse est fabriquée à partir d'un balayage CAT (Computerised Axial Tomography) du patient qui permet d'obtenir un modèle numérique tridimensionnel du défaut osseux à reconstruire. Après approbation par le praticien, un prototype du crâne du patient en résine est constitué et un moulage du défaut osseux réalisé. Après validation du prototype par le médecin, deux exemplaires de prothèses sont fabriqués et livrés stériles, dans des emballages différents.

3.3 Fonctions assurées

Le substitut osseux CUSTOMBONE est destiné à la reconstruction de section de la boîte crânienne consécutive à des lésions traumatiques ou dégénératives.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 73, 14/09/2023), les actes associés à la pose de la prothèse CUSTOMBONE sont référencés sous les chapitres « Plastie de la voûte du crâne » et « craniectomie ».

LAMA009	Cranioplastie de la voûte
LAF004	Exérèse de tumeur de la voûte du crâne avec cranioplastie

² Avis de la Commission du 15/01/2019 relatif à CUSTOMBONE, substitut osseux sur mesure en hydroxyapatite poreuse de calcium pour la reconstruction de la voûte crânienne. HAS ; 2019. [\[Lien\]](#)

³ Arrêté du 8 août 2019 portant renouvellement d'inscription du substitut osseux sur mesure CUSTOMBONE de la société INTEGRA LIFESCIENCES inscrit 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 14/08/2019. [\[Lien\]](#)

4. Service rendu (SR)

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 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué CUSTOMBONE à plusieurs reprises :

Avis du 08/07/2008 :	
Comparateur retenu	Absence d'alternative
ASA	ASA IV, après échec de l'autogreffe ou dans le cas d'un défaut osseux supérieur à 35 cm ² , et/ou situé dans la zone antérieure ou fronto-temporale, chez des patients ayant un bon pronostic neurologique et/ou carcinologique.
Données analysées	<ul style="list-style-type: none">– Une étude observationnelle publiée évaluant la satisfaction des patients et des praticiens fondée sur des critères esthétiques, mécaniques et biologiques, chez 25 patients suivis 2 ans ;– Une étude observationnelle non publiée évaluant la satisfaction des patients et des praticiens fondée sur des critères esthétiques, mécaniques et biologiques, chez 50 patients suivis 2 ans ;– Une étude post-mise sur le marché, non publiée, recensant les événements indésirables liés à la pose de 512 prothèses CUSTOMBONE dans le monde.
Conditions de renouvellement	Renouvellement d'inscription conditionné à la réalisation d'une étude de suivi ayant pour objectifs d'évaluer le taux d'explantation et le nombre d'infections.

Avis du 28/01/2014⁴ :	
Comparateur retenu	Absence d'alternative à ce type d'implant sur mesure
ASR	ASR IV, après échec de l'autogreffe ou dans le cas d'un délabrement supérieur à 35 cm ² et/ou situé dans la zone antérieure ou fronto-temporale, chez des patients ayant un bon pronostic neurologique et/ou carcinologique.
Données analysées	<ul style="list-style-type: none">– Une étude de suivi post-mise sur le marché recensant les événements indésirables liés à la pose de 1 608 prothèses CUSTOMBONE ;– Une étude observationnelle longitudinale sur 8 patients suivis en moyenne 43,7 mois ;– L'analyse intermédiaire de l'étude post-inscription multicentrique sur 30 patients consécutifs suivis au maximum 6 mois.
Conditions de renouvellement	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

⁴ Avis de la Commission du 28/01/2014 relatif à CUSTOMBONE, substitut osseux sur mesure en hydroxyapatite poreuse de calcium pour la reconstruction de la voûte crânienne. HAS ; 2014. [\[Lien\]](#)

Avis du 15/01/2019 ⁵ :	
Comparateur retenu	Absence d'alternative à ce type d'implant sur mesure
ASR	ASR IV
Données analysées	<ul style="list-style-type: none"> – Une étude non spécifique prospective non randomisée sur 96 patients suivis 11 ±7 mois en moyenne, ayant subi une cranioplastie, soit à partir d'os autologue soit avec une prothèse en matériaux alloplastiques (hydroxyapatite, polyméthacrylate de méthyle, polyétheréthercétone). Le critère de jugement était le taux de complication ayant nécessité une nouvelle intervention. – Les données spécifiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Une étude randomisée multicentrique ayant inclus 26 patients dans le groupe CUSTOMBONE et 24 dans le groupe titane, et suivis en médiane respectivement 18 et 22 semaines. Le critère de jugement principal était le taux d'infection locale et/ou systémique, 6 mois après procédure. • Une série de cas ayant inclus 109 patients suivis en moyenne 220 jours et qui avait pour objectif d'évaluer l'incidence et les facteurs de risques post-opératoires. • Une série de cas ayant inclus 19 enfants suivis 2,7 ans en moyenne. • Une étude de suivi post-mise sur le marché, ayant inclus 5 380 prothèses et dont l'objectif était de recenser les événements indésirables sur déclaration du chirurgien. • Une étude observationnelle multicentrique (étude post-inscription demandée lors de l'évaluation de 2008) ayant inclus 110 patients et dont le critère principal était le taux d'explantation observé à 2 ans.
Conditions de renouvellement	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013 relatif aux substituts osseux⁶

Dans son avis du 28 mai 2013⁶, faisant suite à la réévaluation des substituts osseux⁷ pris en charge par l'assurance maladie, la Commission a proposé une actualisation de la nomenclature de ces produits.

Elle a précisé leurs indications générales, à savoir dans le cas d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

La Commission a également précisé les indications spécifiques des substituts osseux sur mesure destinés à la reconstruction crânienne : en cas de reconstruction crânienne, à titre exceptionnel et sur entente préalable, après échec de l'autogreffe ou dans le cas d'un délabrement supérieur à 35 cm² et/ou situé dans la zone antérieure ou fronto-temporale, chez des patients ayant un bon pronostic neurologique et/ou carcinologique.

⁵ Avis de la Commission du 15/01/2019 relatif à CUSTOMBONE, substitut osseux sur mesure en hydroxyapatite poreuse de calcium pour la reconstruction de la voûte crânienne. HAS ; 2019. [\[Lien\]](#)

⁶ Avis de la Commission du 28/05/2013 relatif à la révision des conditions d'inscription des substituts osseux ; 2013 [\[Lien\]](#).

⁷ Rapport d'évaluation relatif aux substituts osseux réalisé dans le cadre de la révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. HAS, 2013. [\[Lien\]](#)

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.

Une inscription sous description générique a été recommandée pour les implants sur mesure dont les spécifications techniques minimales sont les suivantes :

- Composition : céramique d'hydroxyapatite poreuse.
- Conditionnement : deux unités stériles emballées individuellement.
- Conception : la fabrication du biomatériau doit répondre à la réglementation concernant la définition du « sur mesure » (R.5211-6 du Code de la santé publique et R.165-23 du Code de la sécurité sociale).

La prothèse implantable sur mesure en hydroxyapatite poreuse de calcium pour la reconstruction de la voûte crânienne CUSTOMBONE répond aux spécifications techniques minimales de la ligne générique recommandée par la Commission.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Sept études spécifiques à CUSTOMBONE ont été fournies. Quatre études^{8,9,10,11} n'ont pas été retenues par la Commission compte tenu de leur caractère non-comparatif, monocentrique, du recueil rétrospectif des données et/ou du faible nombre de patients inclus.

Trois études spécifiques à CUSTOMBONE ont été retenues :

- Amelot *et al.* (2021)¹², étude avec recueil des données prospectif, multicentrique, ayant pour objectif d'évaluer les taux d'explantation et d'infection dans les 24 mois après implantation de CUSTOMBONE, chez 110 patients adultes consécutifs ;
- Zaed *et al.* (2022)a¹³, étude de suivi, multicentrique, visant à évaluer le taux de complication après implantation de CUSTOMBONE chez des patients adultes et à comparer les données collectées lors d'une étude clinique de suivi chez des patients tirés au sort issus de centres européens (n=494) aux données collectées par le fabricant dans un registre incluant toutes les implantations de CUSTOMBONE (n=6743), jusqu'à 5 ans après l'implantation ;
- Zaed *et al.* (2022)b¹⁴, étude de suivi, multicentrique, visant à évaluer le taux de complication après implantation de CUSTOMBONE chez des enfants (<16 ans) et à comparer les données collectées lors d'une étude clinique de suivi chez des patients tirés au sort issus de centres européens (n=65) aux données collectées par le fabricant dans un registre incluant toutes les implantations de CUSTOMBONE (n=725), pendant une durée moyenne de suivi de 26,7 mois.

⁸ Rossini Z, Franzini A, Zaed I, Zingaretti N, Nicolosi F, Zanotti B. Custom-Made Porous Hydroxyapatite Cranioplasty in Patients with Tumor Versus Traumatic Brain Injury: A Single-Center Case Series. *World Neurosurg.* 2020;138:e922-e929.

⁹ Frassanito P, Massimi L, Tamburrini G, Bianchi F, Nataloni A, Canella V *et al.* Custom-made hydroxyapatite for cranial repair in a specific pediatric age group (7-13 years old): a multicenter post-marketing surveillance study. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(11):2283-2289.

¹⁰ Beuriat PA, Lohkamp LN, Szathmari A, Rousselle C, Sabatier I, Di Rocco F *et al.* Repair of Cranial Bone Defects in Children Using Synthetic Hydroxyapatite Cranioplasty (CustomBone). *World Neurosurg.* 2019;129:e104-e113.

¹¹ Spennato P, Canella V, Aliberti F, Russo C, Ruggiero C, Nataloni A *et al.* Hydroxyapatite ceramic implants for cranioplasty in children: a retrospective evaluation of clinical outcome and osteointegration. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(3):551-558.

¹² Amelot A, Nataloni A, François P, Cook AR, Lejeune JP, Baroncini M *et al.* Security and reliability of CUSTOMBONE cranioplasties: A prospective multicentric study. *Neurochirurgie.* 2021;67(4):301-309.

¹³ Zaed I, Rossini Z, Faedo F, Fontanella MM, Cardia A, Servadei F. Long-term follow-up of custom-made porous hydroxyapatite cranioplasty in adult patients: a multicenter European study. Can we trust self-reported complications? *J Neurosurg Sci.* 2022;66(4):335-341.

¹⁴ Zaed I, Safa A, Spennato P, Mottolese C, Chibbaro S, Cannizzaro D *et al.* A Multicentric European Clinical Study on Custom-Made Porous Hydroxyapatite Cranioplasty in a Pediatric Population. *Front Surg.* 2022;23;9:848620.

Étude 1 : Amelot *et al.*, 2021¹²

Il s'agit d'une étude avec recueil prospectif des données, multicentrique (17 centres en France et 1 en Italie), non comparative, incluant des patients ayant eu besoin d'une reconstruction de la voûte crânienne pour défaut osseux et pour lesquels CUSTOMBONE a été utilisée.

L'objectif était d'évaluer la fiabilité et la sécurité de CUSTOMBONE dans les 24 mois après implantation.

Le critère de jugement principal était le taux d'explantation (défini par la proportion de patients pour lesquels la prothèse a dû être explantée en raison d'un effet indésirable majeur lié à l'implant : infection, rejet, fragmentation, déplacement, ostéo-intégration insuffisante ou dislocation osseuse) dans les 2 ans après implantation.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Les infections superficielles ou profondes observées pendant le suivi
- Les autres complications ou événements indésirables associés à la prothèse ou à la procédure pendant le suivi.

Cent-dix patients consécutifs ont été inclus entre décembre 2012 et juillet 2014. Le nombre de sujets nécessaires a été calculé à partir du critère de jugement principal. Six patients (5,4%) ont été perdus de vue principalement pour cause de déménagement : 4 ont été suivis jusqu'à la visite prévue entre 1 et 9 mois et 2 jusqu'à la visite prévue entre 9 et 15 mois.

Les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

Nombre de patients, n	110
Âge moyen, moyenne±SD	42±15 ans
Hommes	57%
Antécédents, n (%) :	
Troubles neurologiques associés à l'incident initial	33 (30%)
Troubles endocriniens/métaboliques	23 (21%)
Troubles cardiovasculaires	19 (17%)
Troubles pulmonaires	7 (6%)
Troubles gastro-intestinaux	7 (6%)
Traitement pour un cancer	9 (8%)
Fumeurs	34 (31%)
Hypertension	29 (26%)
Diabète	6 (5%)
Immunosuppression chronique	2 (2%)
Obésité	16 (15%)
Addiction (alcool ou drogue)	12 (11%)
Taille moyenne de la prothèse CUSTOMBONE implantée ± SD	112,3 ± 46,4 cm ²
Implantation de CUSTOMBONE en 1^{ère} intention, n (%)	77 (70%)
Implantation de CUSTOMBONE lors d'une révision, n (%)	33 (30%)

Résultats

	Taux global	Taux cumulés estimés par la méthode Kaplan-Meier, % (SD)			
	2 ans	2 mois	6 mois	1 an	2 ans
Taux d'explantation	12% (13/110)	5% (2%)	7% (3%)	9% (3%)	12% (3%)
Causes des explantations	Infection, 9 (69%) (facteur de risque significatif selon l'analyse univariée, p<0,0001) ; fracture de l'implant, 2 (15%) ; problème cutané, 1 (8%) ; déplacement de la prothèse, 1 (8%). Explantations effectuées dans le cadre d'une indication en seconde intention et lors d'une chirurgie de révision : 6/13 (46%)				
Taux d'infection	15 % (16/110)	5% (2%)	9% (3%)	12% (3%)	17% (4%)
Types d'infections	Profondes : 50 % (8/16) - Superficielles : 50 % (8/16)				

Les autres complications ou évènements indésirables associés à la prothèse ou à la procédure pendant le suivi sont les suivants :

Évènement indésirable	Nombre total (%)	Nombre ayant entraîné une hospitalisation ou une chirurgie (%)
Fracture de la prothèse	5/110 (5%)	
Traumatique	4/5 (80%)	2/4 (50%)
Spontanée	1/5 (20%)	0
Déplacement de la prothèse	1/110 (1%)	1/1 (100%)
Détérioration d'une épilepsie pré-existante	11/110 (10%)	2/11 (18%)
Hématome du cuir chevelu ou sous-dural	10/110 (9%)	2/10 (20%)
Mal de tête post-opération	9/110 (8%)	0
Douleur temporale	3/110 (3%)	0
Hypoesthésie du cuir chevelu	5/110 (5%)	0
Cicatrice chéloïde	1/110 (1%)	0
Défaut de cicatrisation	1/110 (1%)	1/1 (100%)
Pneumonie	1/110 (1%)	0
Thrombose veineuse profonde	1/110 (1%)	1/1 (100%)
Hypertension	1/110 (1%)	0

Le délai médian d'apparition d'un évènement indésirable au cours du suivi était de 4,01 ± 1,81 mois.

Les principales limites de cette étude sont l'absence de bras contrôle ainsi qu'un possible biais de sélection. Il est en effet rapporté par les auteurs que parmi les patients consécutifs inclus, 50 n'ont pas été inclus à cause d'un refus provenant du patient ou du chirurgien.

Étude 2 : Zaed *et al.* (2022)^{a13}

Il s'agit d'une étude de suivi, multicentrique, incluant des patients adultes (c'est-à-dire patients pour lesquels la croissance du crâne est terminée, étape se situant au cours de la 12^{ème} année de vie selon la FDA) traités avec l'implant CUSTOMBONE.

L'objectif était d'évaluer le taux de complication après implantation de CUSTOMBONE et de comparer les données collectées lors d'une étude clinique de suivi chez des patients tirés au sort et issus de 20 centres de 5 pays européens, implantés après décembre 2018, aux données collectées par le fabricant

dans un registre incluant toutes les implantations de CUSTOMBONE en Europe et aux États-Unis du 1^{er} janvier 2004 au 30 août 2019¹⁵, avec jusqu'à 5 ans de suivi.

Les critères de jugement étaient l'incidence des évènements indésirables et de l'explantation de la prothèse liée aux évènements indésirables.

Les données collectées lors de l'étude clinique de suivi ont porté sur 494 adultes. Ces données ont été recueillies à partir d'entretiens réalisés par les auteurs avec les neurochirurgiens impliqués dans la procédure. Le suivi a été réalisé à 30 jours, 6 mois, 1 an puis tous les ans jusqu'à 5 ans après l'implantation. La durée moyenne de suivi est de 26,7 mois [6-60 mois]. Les données issues du registre fabricant portent sur 6743 patients mais l'analyse des données ne porte que sur 6279 patients. Dans ce registre, seules les complications déclarées volontairement par le chirurgien étaient disponibles. Les dates de recueil des complications ne sont pas mentionnées pour les données issues du registre.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes pour les caractéristiques des patients :

	Groupe étude clinique de suivi	Groupe registre fabricant
Nombre de patients	494	6279
Hommes	338 (68%)	3975 (63%)
Implantation de CUSTOMBONE en 1ère intention	400 (81%)	5110 (81%)
Étiologies		
Traumatique	298 (60%)	3554 (57%)
Vasculaire	94 (19%)	1237 (20%)
Autre	102 (21%)	1488 (24%)

Résultats

	Groupe étude clinique de suivi	Groupe registre fabricant
Nombre de patients	494	5785
Complications	39 (8%)	NA (3%)
Explantations	25 (5%)	158 (3%)
Révisions chirurgicales	29 (6%)	170 (3%)

Les résultats montrent un taux de complications, d'explantations et de révisions chirurgicales supérieur dans le groupe étude clinique de suivi par rapport au groupe registre fabricant. Ceci est expliqué par le fait que les évènements indésirables étaient rapportés sur la base du volontariat dans le groupe registre.

Les complications rapportées dans **l'étude clinique de suivi** étaient les suivantes :

	Groupe étude clinique de suivi (n=494)	Explantation
Total	39 (8%)	21
Rétraction de cicatrice	2 (<1%)	1
Fracture	5 (1%)	0
Hématome épidual	3 (<1%)	0
Hématome sous-dural	3 (<1%)	1
Déplacement	2 (<1%)	1
Infection	24 (5%)	18

¹⁵ Il est aussi mentionné 2018 comme date de fin de collecte dans la publication.

Toutes les complications ont été enregistrées dans l'année suivant l'implantation et la plupart des complications (n=35, 90%) se sont produites dans les 6 premiers mois.

D'un point de vue méthodologique, cette étude présente des limites : comparaison, non prévue au préalable, des complications collectées de façon prospective dans une série de cas, aux complications déclarées volontairement par le chirurgien et collectées rétrospectivement dans une série de cas plus ancienne (registre fabricant), sans bras contrôle pour l'intervention, sans hiérarchisation des critères de jugement, avec un manque de données sur les caractéristiques des patients inclus en ce qui concerne le registre fabricant, notamment pour l'âge des patients et pour le délai de survenue des événements indésirables mais aussi sur l'état clinique des patients et leur statut infectieux initial dans les 2 groupes. De plus, il semble que les données de 6743 patients aient été collectées à partir du registre mais que seulement 6279 aient été analysées, d'où un biais de sélection potentiel.

Étude 3 : Zaed *et al.* (2022)^{b14}

Il s'agit d'une étude de suivi, multicentrique, incluant des enfants de moins de 16 ans traités avec l'implant CUSTOMBONE.

L'objectif était d'évaluer le taux de complication après implantation de CUSTOMBONE et de comparer les données collectées lors d'une étude clinique de suivi chez des patients tirés au sort et issus de 20 centres de 5 pays européens, implantés après décembre 2018, aux données collectées par le fabricant dans un registre incluant toutes les implantations de CUSTOMBONE en Europe et aux États-Unis du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2020, pendant une durée de suivi non renseignée.

Les critères de jugement étaient l'incidence des événements indésirables et de l'explantation de la prothèse liée aux événements indésirables.

Les données collectées lors de l'étude clinique de suivi ont porté sur 65 enfants (pour 76 implants). Ces données ont été recueillies à partir d'entretiens réalisés par les auteurs avec les neurochirurgiens impliqués dans la procédure. La fréquence de suivi prévue n'est pas mentionnée. La durée moyenne de suivi est de 26,7 mois.

Les données issues du registre fabricant portent sur 725 patients. Dans ce registre, seulement les complications déclarées volontairement par le chirurgien étaient disponibles. Les dates de recueil des complications ne sont pas mentionnées pour les données issues du registre.

Les auteurs ont analysé qu'il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour le genre ou la ligne de traitement même si les taux d'implantation de CUSTOMBONE en 1^{ère} intention étaient de 75% dans l'étude clinique de suivi et de 39% dans le registre (voir ci-dessous) :

	Groupe étude clinique de suivi	Groupe registre fabricant
Nombre de patients	65	725
Hommes	36 (55%)	63%
Age moyen (années)	9 [1-16]	-
Implantation de CUSTOMBONE en 1^{ère} intention	49 (75%) ¹⁶	39 %
Étiologies		
Traumatique	39 (60%)	-
Vasculaire	6 (9%)	-
Tumeur	7 (11%)	-
Malformation congénitale	6 (9%)	-

¹⁶ Il est aussi mentionné dans le texte de la publication que 43 patients (66%) ont reçu la prothèse CUSTOMBONE en 1^{ère} ligne de traitement.

Infection	2 (3%)	-
Autre	5 (8%)	-

Les raisons pour l'implantation de CUSTOMBONE n'ont pas été décrites pour le groupe registre. La taille moyenne des prothèses CUSTOMBONE implantées dans le groupe étude clinique de suivi était de 22±13 cm².

Résultats

	Groupe étude clinique de suivi (n=65)	Groupe registre fabricant (n=725)
Taux de révision chirurgicale	4,5%	6,3%
Taux d'explantation	4,5%	5,6%

Les taux de révision chirurgicale et les taux d'explantation n'ont pas montré de différence significative entre les 2 groupes.

Les complications rapportées dans l'**étude clinique de suivi** (suivi moyen de 26,7 mois) étaient les suivantes :

	Groupe étude clinique de suivi (n=65)	Explication	Taux d'explantation
Total	11 (16,9%)	3	4,5%
Infections	4 (6,2%)	1	1,5%
Fractures	4 (6,2%)	1	1,5%
Déplacement	3 (4,6%)	1	1,5%

D'un point de vue méthodologique, cette étude présente des limites similaires à celles de l'étude Zaed *et al.* (2022) réalisée chez les adultes : comparaison, non prévue au préalable, des complications collectées de façon prospective dans une série de cas, aux complications déclarées volontairement par le chirurgien et collectées rétrospectivement dans une série de cas plus ancienne (registre fabricant), sans bras contrôle pour l'intervention, sans hiérarchisation des critères de jugement, avec un manque de données sur les caractéristiques des patients inclus, notamment sur l'âge des patients et sur le délai de survenue des événements indésirables pour le registre fabricant mais aussi sur l'état clinique des patients et leur statut infectieux initial dans les 2 groupes.

4.1.1.4 Évènements indésirables

Évènements indésirables des essais cliniques

Les évènements indésirables décrits pour le dispositif faisant l'objet de la demande sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données spécifiques (cf. supra).

Matériorvigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent un taux cumulé d'évènements indésirables de 2,38% au niveau national et de 2,32% au niveau mondial de 2019 à 2023. Les 51 évènements déclarés concernaient des infections (26), des fractures (11), des déplacements de la prothèse (6), des hématomes (4), et 6 évènements qualifiés « autres ».

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 3 études spécifiques ont été analysées :

- 1 étude multicentrique, avec recueil prospectif des données, ayant pour objectif d'évaluer les taux d'explantation et d'infection dans les 24 mois après implantation de CUSTOMBONE ;
- 2 études de suivi, multicentrique, visant à évaluer le taux de complication après implantation de CUSTOMBONE et à comparer les données collectées lors d'une étude clinique de suivi chez des patients adultes ou chez des enfants de moins de 16 ans tirés au sort parmi des centres européens, aux données collectées par le fabricant dans un registre incluant toutes les implantations de CUSTOMBONE pendant une durée moyenne de suivi de 26,7 mois.

Ces 3 séries de cas portent sur 7412 patients, dont 559 enfants, ayant reçu la prothèse CUSTOMBONE.

Ces études rapportent des taux d'explantation de 3% à 12% chez les adultes et de 5% à 6% chez les enfants, des taux de complications de 3% à 8% chez les adultes et de 17% chez les enfants ainsi que des taux d'infection de 5% à 15% chez les adultes et de 6% chez les enfants, pour des durées de suivi d'environ 2 ans en moyenne.

Ces nouvelles données ne remettent pas en cause l'avis antérieur de la Commission.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Lorsqu'un apport osseux est nécessaire, notamment dans la reconstruction crânienne, l'autogreffe est décrite dans la littérature comme le « gold standard ». La morbidité du site donneur et la quantité d'os disponible sont les 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 d'origine animale. Cependant, leur présentation n'est pas toujours adaptée aux défauts crâniens, notamment dans le cas de volume important (supérieur à 35 cm²).

Enfin, les prothèses métalliques (titane, alliage) font également partie des alternatives thérapeutiques. Ces diverses solutions thérapeutiques ne s'accompagnent pas d'ostéogénèse et ne sont donc pas adaptées à l'enfant.

Les implants crâniens sur mesure inscrits sur la LPPR tels que CUSTOMBONE se positionnent en cas d'échec de la stratégie antérieure (principalement l'autogreffe) ou lorsque celle-ci n'est pas possible en raison d'un gros délabrement crânien (supérieur à 35 cm²) et/ou dans des zones où l'esthétique est importante (antérieure et fronto-temporale).

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu de l'absence d'éléments remettant en cause ses conclusion antérieures, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'implant CUSTOMBONE dans l'indication de reconstruction crânienne, sur entente préalable,

- Soit en première intention, en cas de défaut osseux :
 - situé dans la zone fronto-temporale
 - ou de grande taille (supérieur à 35 cm²)
- Soit en deuxième intention, après échec, ou impossibilité, de l'autogreffe.

4.2 Intérêt de sante publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les principaux défauts osseux crâniens qui conduisent à une cranioplastie sont :

- les traumatismes crânio-cérébraux,
- les tumeurs osseuses ou ostéoméningées,
- les craniectomies décompressives qui sont la conséquence d'évènements traumatiques ou le traitement de complications chirurgicales des tumeurs vasculaires et cérébrales,
- la résorption de l'autogreffe et les ostéites du volet.

Ces pathologies ou interventions entraînent des conséquences neurochirurgicales :

- variation de la pression intracrânienne avec des symptômes variés dont l'hydrocéphalie ou l'hypotension intracrânienne,
- réduction des facultés intellectuelles et mentales, conséquences des lésions crâniocéphaliques ayant conduit à l'intervention neurochirurgicale et aggravées en raison de phénomènes ischémiques au pourtour de la craniectomie,
- risque de fistules de liquide céphalo-rachidien.

Elles sont également à l'origine de déformations crânio-faciales importantes avec un retentissement psychologique et esthétique.

Les défauts osseux crâniens peuvent entraîner des conséquences neurologiques majeures et nécessitent d'être comblés. Les séquelles esthétiques des déformations, en particulier celles affectant la zone fronto-temporale, peuvent avoir un retentissement psychologique et social.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Il n'existe pas de données épidémiologiques précises sur les indications concernées.

À titre informatif, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) indiquent qu'il y a eu 1791 actes de cranioplastie de la voûte en 2022 (LAMA 009) et 516 actes associés à une cranioplastie fronto-temporale (LAFA004 et LAPA006).

En 2022, 1 860 actes correspondant aux codes LAFA011, LAMA007, LAPA015, LAPA016, LAPA005 ont également pu conduire à une cranioplastie.

Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc fournies uniquement à titre informatif.

Code CCAM	Libellé	2019	2020	2021	2022
LAMA009	Cranioplastie de la voûte	1 601	1 352	1 672	1 791
LAFA004	Exérèse de tumeur de la voûte du crâne avec cranioplastie	243	203	235	233
LAPA006	Taille et transposition de volet crânien sans cranioplastie	198	211	212	283
Autres actes pouvant également aboutir, à terme, à une cranioplastie					
LAFA011	Exérèse de tumeur de la voûte du crâne sans cranioplastie	306	243	338	307
LAMA007	Réduction du plancher de l'orbite, par abord direct	1 188	969	1 042	1 116
LAPA015	Mise à plat de lésion infectieuse postopératoire de la voûte du crâne (calvaria), par reprise de l'abord précédent	211	203	219	211

LAPA016	Taille et transposition de volet crânien n'intéressant pas les orbites, avec remodelage du pôle postérieur du crâne	115	124	126	94
LAPA005	Taille et transposition de volet crânien n'intéressant pas les orbites, sans remodelage du pôle postérieur du crâne	126	136	136	132

4.2.3 Impact

L'implant CUSTOMBONE est un substitut osseux sur mesure. Ce type d'implant correspond à un besoin couvert par les autres implants sur mesure pour la reconstruction crânienne, inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu des conséquences neurologiques et du retentissement psychologique et social d'une altération de la voûte crânienne, et de l'intérêt des substitut osseux sur mesure pour sa reconstruction, l'implant CUSTOMBONE a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

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

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans les indications suivantes :

Reconstruction crânienne, sur entente préalable,

- Soit en première intention, en cas de défaut osseux :
 - Situé dans la zone fronto-temporale,
 - Ou de grande taille (supérieure à 35 cm²) ;
- Soit en deuxième intention, après échec, ou impossibilité de l'autogreffe.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

Spécifications techniques minimales pour les substituts osseux sur mesure.

5.2 Modalités d'utilisation et de prescription

La prise en charge de CUSTOMBONE est subordonnée à l'accord préalable de l'Assurance Maladie.

La Commission n'émet aucune exigence supplémentaire par rapport aux modalités de prescription et d'utilisation spécifiées par le demandeur ; parmi celles-ci sont soulignés les précautions d'emploi : le recours aux substituts osseux est proscrit en milieu septique (ou infecté), 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 bisphosphonates et dans les situations cliniques particulières (tumeur, chimiothérapie en cours, immunodéficience, diabète non équilibré, allergies, etc.).

IRM compatibilité

Bien que CUSTOMBONE soit un substitut osseux et ne contienne pas d'éléments métalliques, magnétiques ou conducteurs, le statut de la compatibilité IRM de ce dispositif implantable n'est pas renseigné dans la notice CE.

La Commission souligne l'importance 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)¹⁷.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Les comparateurs retenus sont les autres prothèses osseuses pour la reconstruction de la voûte crânienne inscrites sur la LPPR. Depuis la dernière évaluation, plusieurs prothèses osseuses ont été évaluées par la commission et inscrites sur la LPPR dans les mêmes indications que CUSTOMBONE.

6.2 Niveau d'ASR

La Commission souligne les limites des études disponibles, qui ne permettent pas la comparaison de l'implant CUSTOMBONE par rapport aux autres prothèses osseuses pour la reconstruction de la voûte crânienne. Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle de l'implant CUSTOMBONE par rapport aux autres substituts osseux pour la reconstruction de la voûte crânienne inscrits sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de CUSTOMBONE par rapport aux autres prothèses osseuses pour la reconstruction de la voûte crânienne inscrites 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

¹⁷ 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 [consulté le 05/04/2024]

9. Population cible

La population cible des dispositifs de reconstruction de la voûte crânienne ne peut être estimée en l'absence de données épidémiologiques spécifiques.

L'analyse de la littérature n'ayant pas permis d'identifier l'incidence des cranioplasties nécessitant l'utilisation de dispositifs de reconstruction sur mesure, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été utilisées pour estimer la population rejointe. Elle a été mesurée en prenant en compte les substituts osseux sur mesure inscrits sur la LPPR, pour lesquels des données de remboursement sont disponibles.

L'exploitation de ces données a été effectuée par la HAS à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France. Ce programme permet notamment de dénombrer les patients traités au cours d'une année lors d'une ou plusieurs hospitalisations. Le nombre d'implants sur mesure mis en place est décrit dans le tableau suivant :

	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de patients implantés	304	325	381	313	366

*CUSTOMBONE (code LPP : 3164937), PEEK (code LPP : 3176461), MEDPOR CCI (code LPP : 3176509), OSSDSIGN (code LPP : 3188487), GLACE (codes LPP : 3172374, 3196653, 3198132), CROWN (code LPP : 3101641)

La population cible ne peut pas être estimée. À titre informatif, la population rejointe des substituts osseux sur mesure inscrit sur la LPPR dans des indications similaires est d'environ 360 par an en 2022.