



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

08 juillet 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	CUSTOMBONE , prothèse osseuse sur mesure pour la reconstruction de la voûte crânienne.
Modèles et références retenus :	Dispositif sur mesure.
Fabricant :	FIN-CERAMICA FAENZA (Italie).
Demandeur :	CODMAN France.
Données disponibles :	Une étude observationnelle publiée, une étude observationnelle non publiée et une étude après mise sur le marché, non publiée, sont fournies dans le dossier. Les études observationnelles évaluent la satisfaction des patients et des praticiens basée sur des critères esthétiques, mécaniques et biologiques, sur un total de 25 et 50 patients suivis durant 2 ans. L'étude après mise sur le marché recense les complications sur les 512 implants posés dans le monde.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique d'un implant sur mesure dans le traitement des gros délabrements crâniens, - l'intérêt de santé publique compte tenu de la gravité et du retentissement social de la pathologie concernée.
Indications :	Reconstruction crânienne 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.
Eléments conditionnant le SA : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	
	Sans objet.
Amélioration du SA :	Amélioration mineure du service attendu (ASA IV) en l'absence d'alternative thérapeutique, 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.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement d'inscription est conditionné à la réalisation d'une étude de suivi ayant pour objectifs d'évaluer le taux d'explantation et le nombre d'infections.
Population cible :	Absence de données permettant de déterminer la population cible. Depuis la commercialisation du produit (en 1997), 565 implants ont été posés dans le monde et 75 en France (depuis 2004 en France).

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

- **Modèles et références**

Implant sur mesure.

- **Conditionnement**

Implant livré en deux exemplaires stériles, emballés individuellement.

- **Applications**

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : reconstruction de sections de la boîte crânienne consécutives à des lésions traumatiques ou dégénératives, notamment quand une autogreffe osseuse n'est pas réalisable.

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription du fabricant.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

- **Marquage CE**

Dispositif sur mesure : déclaration de conformité fournie pour chaque prothèse délivrée (annexe VIII de la directive 93/42/CE).

- **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 stérile, dans des emballages différents.

- **Fonctions assurées**

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

- **Acte ou prestation associée**

LAMA 009 : Cranioplastie de la voûte

LAFA 004 : Exérèse de tumeur de la voûte du crâne avec cranioplastie

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Une étude¹ observationnelle publiée, une étude observationnelle non publiée et une étude après mise sur le marché, non publiée sont fournies dans le dossier.

✓ Etude observationnelle publiée

Objectif : démontrer que la prothèse CUSTOMBONE peut être utilisée avec de bons résultats esthétiques et sans infection et ni rejet.

Caractéristiques des patients : entre juin 1998 et décembre 2004, 26 prothèses ont été implantées chez 25 patients (un cas bilatéral). Le temps moyen entre craniectomie et cranioplastie est de 8 mois. La surface moyenne de l'implant est de 120 cm² (étendue : 13,5 -210). L'âge moyen des patients est de 37 ans (étendue : 9-64). 11 patients sont traités suite à une craniotomie décompressive, 9 suite à un traumatisme, 3 après échec d'une cranioplastie antérieure, 2 après résorption de la greffe osseuse antérieure et 1 suite à une tumeur érosive.

Le critère de jugement n'est pas renseigné.

Suivi : le suivi moyen clinique est de 30 mois (étendue : 12-79)

Résultats : pas de complication infectieuse, de rejet ou de fracture spontanée. Tous les patients ont obtenu un résultat esthétique excellent selon les auteurs.

Le design de l'étude n'est pas renseigné, les critères de jugement non plus. La définition d'un résultat esthétique satisfaisant n'est pas renseigné.

✓ Etude multicentrique, rétrospective, observationnelle, non publiée

Objectif : évaluer l'évolution clinique à long terme des patients ayant un large défaut crânien et traités par CUSTOMBONE et l'incidence et la gravité des événements secondaires indésirables, en particulier les fractures spontanées et les réactions inflammatoires inattendues.

Critères d'inclusion : tout patient traité pour défaut crânien large et/ou complexe, quelle que soit sa localisation, d'âge ≥ 14 ans.

Critères de jugement : résultats biologiques en termes de biocompatibilité (infections et rejets) et de bioactivité (fusion osseuse et colonisation de l'implant), résultats mécaniques en terme d'absence de fracture post chirurgicale ou durant le suivi, résultats esthétiques en terme de restauration de la continuité osseuse pré-traumatique (symétrie, irrégularité, satisfaction des patients), événements indésirables et complications. Les critères sont visualisés par scanner.

Dimension de l'étude et durée de suivi : réévaluation de 50 patients consécutifs traités par CUSTOMBONE entre novembre 1998 et juin 2004. Les patients sont vus 30 jours avant l'opération, puis 90, 180, 360 et 720 jours postopératoires (2 ans).

Caractéristiques des patients :

51 patients ont été traités dans 8 centres italiens. La moyenne d'âge était de 36.1 années (17-75). L'étiologie est la suivante : 24 cas de décompression chirurgicale suite à des pathologies traumatiques et vasculaires, 12 cas de fracture comminutive, 6 cas d'infection ou de rejet des autres matériaux, 5 cas de néoplasie, 4 cas de réabsorption ou d'infection de l'os autologue.

¹ Staffa G, Nataloni A, Compagnone C and Servadei F. Custom made cranioplasty prostheses in porous hydroxy-apatite using 3D design techniques: 7 years experience in 25 patients. Acta Neurochir (Wien). 2007 ; 149 : 161–170.

Résultats : seuls les résultats en pourcentage sont fournis par l'industriel.

- Biologiques/ bioactivité :

	T180	T360	T720
Evaluation du degré de fusion osseuse (% distribution)			
Retardée	13,6	17,1	11,1
Normale	72,7	63,4	71,1
Accélérée	13,6	19,5	17,8
Evaluation du degré de coaptation (% distribution)			
Médiocre	0	Non Applicable (NA)	0
Insuffisante	4,8	NA	6,4
Suffisante	14,3	NA	10,6
Discrète	9,5	NA	8,5
Bonne	35,7	NA	40,4
Excellente	35,7	NA	34,0

- Mécaniques

	T180	T720
Fracture (%)	2	0
Dislocation (%)	0	0
Mobilisation (%)	9	4

- Esthétiques :

	T0	T90	T180	T360	T720
Evaluation du niveau de symétrie (% distribution)					
Nette asymétrie	Aucune				
Asymétrie palpable	0,0	0,0	2,0	2,0	2,0
Asymétrie modérée	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
Légère asymétrie	15,7	19,6	15,7	15,7	15,7
Symétrie parfaite	80,4	76,5	78,4	78,4	78,4
Niveau des irrégularités (% de distribution)					
Fosse temporale creusée et empreinte	Aucune				
Fosse temporale creusée	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Présence empreinte	7,8	7,8	11,8	11,8	11,8
léger	15,7	17,6	17,6	19,6	17,6
Aucune irrégularité	74,5	72,5	68,6	66,7	68,6

- Satisfaction des patients : 96% des patients estiment le résultat bon à excellent à 720 jours postopératoires. Aucun n'estime le résultat médiocre.
- Jugement global du chirurgien : les praticiens sont satisfaits des résultats biologiques (85,7%), mécaniques (88,6%), esthétiques (97,2%).
- Effets indésirables : 4 cas de fractures suite à un nouveau traumatisme et un cas d'infection entraînant le retrait de l'implant.

- ✓ Etude après mise sur le marché, données de matériovigilance

La société Fin-Ceramica (fabricant du DM) a mis en place un suivi après mise sur le marché et matériovigilance depuis la première mise sur le marché de leur prothèse en 1997.

Entre novembre 1997 et juin 2007, 512 implants CUSTOMBONE ont été posés sur 480 patients dans le monde.

Caractéristiques des patients : l'âge moyen est de 33 ans (étendue [3-87]), 446 adultes et 34 enfants. 23 patients présentaient des défauts larges et complexes et il a été nécessaire de recourir à 2 implants. 418 patients présentaient des défauts larges ou complexes et un seul implant par défaut a été posé.

Résultats : La prothèse implantable CUSTOMBONE a été utilisée en première intention dans 386 lésions et en seconde intention dans 103 lésions.

Trois incidents parmi les 512 implants posés ont été recensés :

- 2 dislocations spontanées de l'implant sur le même patient,
- 1 fracture spontanée de l'implant en postopératoire.

Il y a eu 18 évènements cliniques estimés non liés à l'implant selon l'industriel : 9 infections, 10 fractures dues à un second traumatisme, 1 mobilisation de l'implant. Il y a eu 3 échecs sur 512 avec enlèvement de l'implant et 1 mise en place d'une autre stratégie thérapeutique dans 3 cas sur 471(0.58%).

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Actuellement, l'autogreffe est le matériau de reconstruction crânienne de référence. Néanmoins, du fait des inconvénients liés à son prélèvement (quantité d'os limitée, morbidité liée à la prise de greffe), des substituts osseux peuvent être utilisés comme les allogreffes, les xélogreffes et les substituts synthétiques. Cependant, leur présentation (poudres, bloc géométrique, etc.) n'est pas toujours adapté aux défauts crâniens, notamment dans le cas de volume important (supérieur à 35 cm²). Il est également possible d'utiliser des ciments chirurgicaux, avec les mêmes inconvénients de mise en forme, reconstruction des courbures du crâne notamment. 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.

L'implant sur mesure CUSTOMBONE se positionne en cas d'échec de la stratégie antérieure (principalement l'autogreffe ou le ciment chirurgical) 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).

Au vu des données fournies, la Commission estime que l'implant CUSTOMBONE a un intérêt thérapeutique pour la reconstruction crânienne dans la situation suivante : échec de l'autogreffe ou délabrement supérieur à 35 cm² et/ou dans la zone antérieure ou fronto-temporale, chez des patients ayant un bon pronostic neurologique et/ ou carcinologique.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

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

- Les traumatismes crânio-cérébraux,
- Les tumeurs osseuses ou ostéo-méningées,
- les crâniectomies 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 ont 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 crânio-encéphaliques 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.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques précises sur les indications concernées.

2.3 Impact

L'implant CUSTOMBONE correspond à un besoin non couvert.

L'implant CUSTOMBONE présente un intérêt pour la santé publique compte tenu de la gravité et du retentissement social de la pathologie concernée.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestation estime que le Service Attendu de l'implant CUSTOMBONE est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications retenues.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales
Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités d'utilisation et de prescription
Sans objet.

Amélioration du Service Attendu

Au vu des données cliniques, la Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA de niveau IV) en l'absence d'alternative thérapeutique, dans l'indication retenue

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Le renouvellement d'inscription est conditionné à la réalisation d'une étude de suivi ayant pour objectifs d'évaluer le taux d'explantation et le nombre d'infections.

Durée d'inscription proposée :

5 ans.

Population cible

La Commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables permettant d'évaluer la population cible.

A titre informatif, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) indiquent qu'il y a eu 743 actes de cranioplastie de la voûte en 2006 (LAMA 009) et 288 actes associés à une cranioplastie fronto-temporale (LAFA004/0: Exérèse de tumeur de la voûte du crâne avec cranioplastie et LAPA006/0: Taille et transposition de volet crânien intéressant les orbites). Les actes suivants :

- LAFA011 : Exérèse de tumeur de la voûte du crâne sans cranioplastie (187 en 2006),
- LAMA007 : Réfection du plancher de l'orbite, par abord direct (1053 en 2006),

- LAPA015 : Mise à plat de lésion infectieuse postopératoire de la voûte du crâne [calvaria], par reprise de l'abord précédent (141 en 2006),
- LAPA016 : Taille et transposition de volet crânien n'intéressant pas les orbites, avec remodelage du pôle postérieur du crâne (83 en 2006),
- LAPA005 : Taille et transposition de volet crânien n'intéressant pas les orbites, sans remodelage du pôle postérieur du crâne (100 en 2006),

peuvent également aboutir, à terme, à une cranioplastie. Ils ont été réalisés 1564 fois en 2006.

Depuis la commercialisation du produit (en 1997), 565 implants ont été posés dans le monde et 75 en France (depuis 2004 en France).