

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

15 janvier 2019

Faisant suite à l'examen du 15/01/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 15/01/2019

CONCLUSIONS

CUSTOMBONE, substitut osseux sur mesure en hydroxyapatite poreuse de calcium pour la reconstruction de la voûte crânienne

Demandeur : INTEGRA LIFE SCIENCE (France)

Fabricant : FIN-CERAMICA FAENZA s.r.l. (Italie)

Dispositif sur mesure (réf. 82-6650)

Indications retenues :	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
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique de la prothèse implantable sur mesure CUSTOMBONE ; – l'intérêt de santé publique compte tenu de la gravité et du retentissement social de la pathologie concernée.
Comparateur retenu	Absence d'alternative à ce type d'implant sur mesure
Amélioration du SR :	Amélioration mineure du service rendu (ASR IV)
Type d'inscription :	Nom de marque selon la LPPR actuelle Description générique selon la nomenclature générique recommandée par la CNEDiMTS par avis du 28 mai 2013 : Forme anatomique sur mesure pour reconstruction crânienne
Durée d'inscription :	Jusqu'à la création des descriptions génériques recommandées par la CNEDiMTS dans son avis du 28 mai 2013 et au maximum pour 5 ans.

Données analysées :	Par rapport à l'avis de la Commission du 15 janvier 2013, ont été transmises : – 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 : • 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.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR : Spécifications techniques :	Celles définies à la LPPR : Spécifications techniques minimales pour les substituts osseux sur mesure.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles définies à la LPPR : La prise en charge de CUSTOMBONE est subordonnée à l'accord préalable de l'Assurance Maladie. 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.).
Conditions de renouvellement :	Actualisation des données 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. A titre informatif, la population rejointe est d'environ 400 patients par an en France.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELE ET REFERENCE

Dispositif sur mesure (réf. 82-6650)

01.2. CONDITIONNEMENT

Implant livré en deux exemplaires stériles, et emballés individuellement.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

- « 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. »

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

« Absence d'alternative »

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) a rendu un avis le 8 juillet 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 avril 2009 paru au Journal officiel le 17 avril 2009. La Commission a réévalué le dispositif CUSTOMBONE dans son avis du 3 décembre 2013.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le Certiquality (n°0546), Italie.

Déclaration de conformité fournie pour chaque prothèse délivrée (annexe VIII de la directive 93/42/CE).

03.2. 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.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – v54.10, au 01.11.2018), les actes associés à la pose de la prothèse CUSTOMBONE sont référencés sous les chapitres « Plastie de la voûte du crâne » et « craniectomie ».

LAMA 009	Cranioplastie de la voûte
LAFA 004	Exérèse de tumeur de la voûte du crâne avec cranioplastie

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

- Dans son avis du 28 mai 2013¹, faisant suite à la réévaluation des substituts osseux² 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.

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.

¹ Avis CNEDIMTS du 28 mai 2013 <http://www.has-sante.fr>

² Rapport d'évaluation relatif aux substituts osseux réalisé dans le cadre de la révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. HAS, 2013. <http://www.has-sante.fr>

- En 2014, la Commission a émis un avis³ favorable au renouvellement d'inscription de l'implant sur mesure de reconstruction de la voûte crânienne CUSTOMBONE, avec une ASA IV, 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.

Les données fournies portaient sur :

- 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.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Étude prospective multicentrique non randomisée Iaccarino et al. 2015⁴

Il s'agit d'une étude prospective comparative multicentrique, non randomisée. Cette étude porte sur 96 patients, âgés de plus de 14 ans, ayant subi entre janvier 2008 et décembre 2013 une cranioplastie, soit à partir d'os autologue soit avec une prothèse en matériaux alloplastiques. Les prothèses en matériaux alloplastiques considéraient trois groupes différents : les prothèses en hydroxyapatite, les prothèses en polyméthacrylate de méthyle (PMMA) et les prothèses en polyétheréthercétone (PEEK). Cette étude a été conduite au sein de quatre centres hospitaliers italiens. Les patients ont été suivis 11 ±7 mois en moyenne.

L'objectif était de déterminer parmi les principaux matériaux utilisés lors de la cranioplastie, les principaux facteurs responsables des complications post-opératoires.

Le critère de jugement était le taux de complications ayant nécessité une nouvelle intervention.

La population d'analyse a été divisée en deux groupes : os autologue et prothèse alloplastique. Ces deux groupes ont été comparés à l'aide d'un *odds ratio* basé sur la nécessité de réaliser une seconde intervention. La même analyse a été menée afin de comparer les prothèses en hydroxyapatite CUSTOMBONE et les prothèses en matériel synthétique (polyméthacrylate de méthyle et polyétheréthercétone) qui sont utilisées lors des cranioplasties.

Parmi les 96 patients inclus dans cette étude, 32% (31/96) ont reçu de l'os autologue, 52% (50/96) une prothèse en hydroxyapatite, 14% (13/96) une prothèse en polyméthacrylate et 2% (2/96) une prothèse en polyétheréthercétone.

Les taux de complications observés suite à la cranioplastie étaient de 64,5% dans le groupe « os autologue » avec 10% d'infections et de 30% dans le groupe hydroxyapatite, avec 2% d'infections. Ainsi, 1 patient a développé une infection avec l'hydroxyapatite, après avoir précédemment subi trois autres chirurgies suite à une infection.

Tableau 1 : Complications suite à la cranioplastie, étude Iaccarino et al. 2015.

Complications	Os Autologue (n=31)	Prothèse en hydroxyapatite (n=50)	PMMA (n=13)	PEEK (n=2)
Infection	3 (10%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Fracture	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Résorption osseuse	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hématome épidural post-opératoire	10 (32%)	7 (14%)	1 (8%)	0 (0%)
Réintervention requise	2 (6%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Collecte de fluides	4 (13%)	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Réintervention requise	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	20 (64,5%)	15 (30%)	1 (8%)	0 (0%)

³ Avis CNEDIMTS du 28 janvier 2014 relatif à CUSTOMBONE, substitut osseux sur mesure en hydroxyapatite poreuse de calcium pour la reconstruction de la voûte crânienne. HAS. 2014. www.has-sante.fr

⁴ Iaccarino C, Viarolie E, Frigia M et al. Preliminary Results of a Prospective Study on Methods of Cranial Reconstruction. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2015 ; 73(12) : 2375-8

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Au total, 5 études spécifiques à CUSTOMBONE ayant inclus environ 5 600 patients sont disponibles :

- Une étude contrôlée randomisée multicentrique (Lindner D. *et al.* 2017)⁵
- Une série de cas rétrospective et monocentrique (Still M. *et al.* 2018)⁶
- Une série de cas pédiatriques (Beuriat P. A. *et al.* 2016)⁷.
- Une étude de surveillance post-commercialisation (3 analyses disponibles). La publication de Frassinato et al. 2014 relative à une partie des données du registre post-commercialisation concernant 23 enfants n'a pas été retenue puisque ces résultats sont compris dans l'analyse en sous-groupe pédiatrique avec un suivi d'un an.
- Une étude post-inscription française mise en place conformément à la demande de la CEPP, dans son avis relatif à CUSTOMBONE en date du 8 juillet 2008. La publication de Moles et al. 2017 rapportant les résultats sur un des centres du registre n'a pas été retenue

Tableau 2 : synthèse des données spécifiques fournies

Nom Type de l'étude	Objectifs	Suivi	Effectifs (patients)	Taux d'explant ation	Taux d'infectio ns	Taux de fracture	Taux d'EI
<u>Lindner 2017</u> Étude prospective, comparative, randomisée, multicentrique	Comparer les infections liées à l'implant	18-22 mois	26 CUSTOMBONE/ 24 titane	11,5% (CB) 12,5% (titane)	7,7% (CB) vs. 37,5% (titane) p=0,031	0%	EI total : 50% EI graves : 15,4%
<u>Still 2018</u> Série de cas monocentrique	Evaluer l'incidence et les facteurs de risques post- opératoires	ND	109	12,8%	13,8%	0%	EI post- opératoires : 28,4%
<u>Beuriat 2016</u> Série de cas monocentrique	Evaluer l'efficacité pour réparer une perte de substance osseuse de la boîte crânienne chez les enfants	2,7 ans	19	5,3%	0%	5,3%	EI post- opératoires : 5,3%
<u>Étude post- commercialisation</u>	Evaluer tous les événements indésirables	1997-2017	5380	3,4%	2,3%	Intra- opératoi re : 1,15% Post- opératoi re : 1,4%	EI intra- opératoires : 1,6% EI post- opératoires : 5%
<u>Etude post- inscription</u> Étude prospective, non- comparative, multicentrique (21 centres français), observationnelle	Evaluer les taux d'explantation et d'infection	24 mois	110	11,8%	14,55%	3,6%	EI non liés à CUSTOMBON E : 33%

1. Étude contrôlée randomisée Lindner et al. 2017⁵ (résumé tabulé en annexe)

Cette étude prospective, comparative, randomisée (1:1) et multicentrique (3 centres allemands) avait pour principal objectif de comparer les infections locales ou systémiques

⁵ Lindner D. Schlothofer-Schumann K, Kern BC *et al.* Cranioplasty using custom-made hydroxyapatite versus titanium: a randomized clinical trial. J Neurosurg. 2017 ; 126(1) : 175-83

⁶ Still M, Kane A, Roux A *et al.* Independent factors affecting postoperative complication rates after custom-made porous hydroxyapatite cranioplasty: a single-center review of 109 cases. World Neurosurg. 2018 Jun;114:e1232-e1244.

⁷ Beuriat PA, Szathmari A, Grassiot B *et al.* Why a hydroxyapatite cranioplasty can be used to repair a cranial bone defect in children: Experience of 19 cases. Neurochirurgie. 2016 ; 62(5) : 251-7

entre la prothèse CUSTOMBONE et un implant crânien en titane au cours des 6 premiers mois après implantation. Le critère de jugement principal était le taux d'infection locale ou systémique, 6 mois après procédure. La taille de l'échantillon calculé pour avait pour objectif l'inclusion de 154 patients sur une période de 2 à 3 ans avec une réduction attendue de 13% du taux d'infection lorsque CUSTOMBONE était implanté (soit un taux d'infection présumé de 15% avec la prothèse en titane vs. 2% avec CUSTOMBONE). Au total, 53 patients ont été randomisés en 4 ans et 50 patients ont été analysés : 26 patients dans le groupe CUSTOMBONE et 24 patients dans le groupe titane. Ces patients ont été suivis 18 semaines (groupe CUSTOMBONE) et 22 semaines (groupe titane) (médianes). Le taux d'infections locales ou systémiques était de 7,7% le groupe CUSTOMBONE, et de 37,5% dans le groupe titane ($p=0,031$). Dans le groupe CUSTOMBONE, seules des infections locales ont été rapportées tandis que dans le groupe titane des infections systémiques liées à l'implant ont également été observées.

Tableau 3 : Taux d'infections locales et/ou systémiques

Résultats du critère de jugement principal	Groupe CUSTOMBONE (n=26)	Groupe titane (n=24)
Nombre total d'infections	2 (7,7%)	9 (37,5%)
Infection locale liée à l'implant*	2 (7,7%)	5 (20,8%)
Infection systémique liée à l'implant	0 (0%)	4 (16,7%)
Antibiothérapie additionnelle	2 (7,7%)	6 (25%)

*Tous ces patients ont également subi une réintervention.

Les faibles effectifs dans chaque groupe, inférieurs au nombre de patients nécessaires initialement calculés, ainsi que les durées moyennes de suivi, inférieures à celles initialement prévues, rendent difficile l'interprétation des résultats. Le taux total d'infection est supérieur à celui attendu lors du calcul de la taille de l'échantillon nécessaire. Les auteurs de l'étude concluent que ces résultats préliminaires nécessitent des investigations plus détaillées.

2. Série de cas Still et al. 2018

Erreur ! Signet non défini.

Cette étude rétrospective et monocentrique avait pour objectif d'évaluer l'incidence et les facteurs de risques post-opératoires suite à l'utilisation de CUSTOMBONE. L'étude a inclus 109 patients traités consécutivement entre 2008 et 2017 dans un centre français et pour lesquels les données d'intérêts et les images post-opératoires étaient disponibles.

Cent-neuf (109) patients âgés de $45,2 \pm 14,7$ ans en moyenne, dont 59,6% étaient des femmes ont été inclus. A l'inclusion, 14,7% des patients présentaient un antécédent de cranioplastie et 22% étaient considérés comme présentant un facteur de risque infectieux avant la procédure. Les raisons de craniotomie étaient les suivantes : accident ischémique cérébrale (34,9%), traumatisme crânio-encéphalique (21,1%), AVC hémorragique (21,1%), infection post-opératoire (20,2%), ablation tumorale (2,7%).

En moyenne 220 jours après la cranioplastie, 15 patients (13,8%) ont développé une infection qui a mené à une explantation de la prothèse chez 14 d'entre eux. Une prothèse de remplacement a été posée chez 8 patients (77,2%). Aucune prothèse de remplacement n'a été posée chez les six autres patients pour cause de refus (2), conditions critiques (2), perdu de vue (1), autre solution (1).

D'autres événements indésirables ont également été rapportés au cours de cette étude : crise épileptique (5,5%), hydrocéphalie (3,7%), déplacement osseux ≥ 5 mm (4,6%) et hématome post-opératoire nécessitant une évacuation chirurgicale (0,9%).

3. Série de cas Beuriat et al. 2016⁷

L'étude rétrospective et monocentrique Beuriat et al. 2016 a inclus consécutivement 19 enfants ayant bénéficié entre 2006 et 2013, dans un centre français, d'une cranioplastie avec CUSTOMBONE, afin d'évaluer l'efficacité de cette prothèse. Les patients, âgés entre 8 mois et 13 ans, ont été suivis 2,7 ans en moyenne [6 mois-9 ans].

A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 6 ans et 2 mois (les patients avaient entre 8 mois et 13 ans). L'indication la plus fréquente (14/19 patients) était une cranioplastie après craniotomie décompressive post-traumatique.

Un patient a présenté une complication sous forme de pseudo-méningocèle qui a nécessité un drainage, ainsi qu'une fracture de la prothèse. Après 2,7 ans de suivi en moyenne, l'encastrement de la prothèse crânienne dans son lit de réception a été réalisé avec succès chez tous les patients. L'adaptabilité de la prothèse a été jugée satisfaisante chez 17 patients. Chez 2 patients, cette dernière a été jugée comme insatisfaisante au niveau fronto-orbitaire dans un cas (problème de symétrie) et suite à un défaut du vertex dans un autre cas (la fixation du volet était correctement réalisée mais une protrusion du vertex était palpable à l'extérieur, sans véritable conséquence esthétique). Au final, les résultats cosmétiques à long terme ont été jugés bons à excellents chez 100% des patients, sans plainte de la part des familles ni des enfants.

4. Étude post-commercialisation (post-marketing surveillance study)

Cette étude de post-commercialisation, menée par le fabricant Finceramica de 1999 à 2017, avait pour objectif de surveiller la sécurité de la prothèse CUSTOMBONE au sein de 300 centres internationaux (principalement en Europe). Les résultats de cette étude post-commercialisation ont fait l'objet de trois rapports d'étude afin d'évaluer la sécurité de CUSTOMBONE selon le taux d'explantation ; aucun protocole n'a été fourni :

- Un rapport sur l'ensemble des patients ayant reçu CUSTOMBONE (appelé ci-après « étude globale ») porte au total sur 5 380 prothèses⁸
- Un rapport portant spécifiquement sur l'analyse de tous les patients pédiatriques âgés entre 7 et 13 ans, suivis au moins 6 mois (appelé ci-après « étude pédiatrique 1 (n=200) ») ;
- Un rapport portant spécifiquement sur l'analyse de la population pédiatrique âgée entre 7 et 13 ans, suivie au moins 1 an (appelé ci-après « étude pédiatrique 2 (n=67) »).

– Etude globale

Entre Novembre 1997 et juin 2016 (données post-opératoires)/ décembre 2017 (données intra-opératoires), 5 380 prothèses CUSTOMBONE ont été posées.

L'objectif de l'étude étaient de recenser tous les événements indésirables liés à la prothèse CUSTOMBONE. Tous les patients ayant reçu la prothèse CUSTOMBONE ont été inclus dans cette étude.

Les complications ont été définies comme tout événement indésirable post-opératoire impliquant la prothèse : fracture, infection, mobilisation.

Les patients inclus dans cette étude étaient âgés en moyenne de 38,48 ans et étaient majoritairement des hommes (60%). Les adultes (≥13 ans) représentaient 87% des patients étudiés. Les défauts crâniens étaient principalement localisés au niveau de la région fronto-pariéto-temporale, suite à un traumatisme (54%), une pathologie vasculaire (17%) ou une tumeur (14%). Le dispositif CUSTOMBONE a été utilisé en première ligne chez 81% des patients.

✓ Évènements intra-opératoires

Entre novembre 1997 et décembre 2017, 86 (1,6%) complications intra-opératoires ont été rapportées. La principale complication intra-opératoire faisait suite à une fracture de l'implant chez 1,15% des cas (n=62). Dans 90% des cas de fracture, l'implant de secours fourni a permis de réaliser l'opération avec succès.

⁸ Cette étude post-commercialisation a également fait l'objet d'une publication en 2015, sur 2 697 patients inclus entre novembre 1997 et avril 2013

Tableau 4 : complications intra-opératoires

Complications intra-opératoires	N (%)
Fracture intra-opératoire de l'implant	62 (1,15%)
Mauvais ajustement de l'implant	11 (0,20%)
Erreur chirurgicale	5 (0,09%)
Autres complications liées à la chirurgie	5 (0,09%)
Erreur du projet*	2 (0,04%)
Erreur d'envoi	1 (0,02%)

**Mauvaises données concernant les images réalisées par tomodensitométrie ou effet de miroir droite/gauche.*

Au final, dans 0,4% des cas, la prothèse CUSTOMBONE a été explantée et une autre solution thérapeutique a été envisagée. Parmi ces événements intra-opératoires non résolus, 11 ont été considérés comme liés au dispositif et 9 comme liés à la chirurgie.

✓ Évènements post-opératoires

Entre novembre 1997 et décembre 2017, 267 (5%) événements indésirables post-opératoires ont été rapportés, dont 182 (3,4%) ont mené à une explantation du dispositif CUSTOMBONE. Ces derniers étaient principalement des infections (2,3%), des fractures (1,4%) et des mobilisations (0,4%).

Tableau 5 : Complications post-opératoires rapportées dans l'étude de post-commercialisation

Évènements indésirables post-opératoires	N (%)	Non explantation (n)	Explantations (n)
Infection	126 (2,3%)	10	116
Fracture	73 (1,4%)	33	40
Mobilisation	23 (0,4%)	18	5
Hématome extradural	14 (0,3%)	4	10
Récidive tumorale	13 (0,2%)	4	9
Hématome sous-dural	8 (0,2%)	6	2
Guérison lente de la plaie	5 (0,1%)	5	0
Crise épileptique	3 (0,1%)	3	0
Autre	2 (0,04%)	1	1
Total	267 (5%)	1,6%	3,4%

Parmi ces 267 événements, 130 ont été considérés comme non liés au dispositif CUSTOMBONE, 16 comme liés au dispositif et 10 comme possiblement liés.

– Sous-groupe pédiatrique (1) suivi 6 mois (n=200)

L'objectif de cette analyse était de recenser tous les événements indésirables liés à la prothèse CUSTOMBONE.

Les patients inclus étaient âgés entre 7 et 13 ans et suivis depuis au moins 6 mois à compter de la date de l'intervention. Étaient exclus les patients ayant reçu une prothèse CUSTOMBONE de secours.

Les critères de l'étude pédiatrique menée sur 200 patients suivis depuis au moins 6 mois étaient les suivants :

- Taux d'échec observé ;
- Évènements post-opératoires.

Parmi les 200 patients âgés de ≥ 7 ans et < 13 ans, présentant un suivi disponible à 6 mois, la majorité présentaient un défaut crânien au niveau fronto-pariéto-temporal (33%). L'étiologie la plus représentée était le traumatisme crânien (66%) et les raisons principales d'implantation du dispositif CUSTOMBONE étaient une décompression (53%) et la résorption de l'os autologue (16%). De plus, 78% des patients ont reçu CUSTOMBONE en première ligne de traitement.

Le taux de succès de la procédure était de 95,5%.

Au cours du suivi, 9,5% (19/200) des patients ont fait l'objet d'un évènement indésirable ayant mené à une explantation chez 5,5% des patients (11/200). Ces évènements indésirables étaient principalement des fractures (4,5%), des infections (2%) et des mobilisations de l'implant (1,5%). Suite à ces évènements, l'implant de secours CUSTOMBONE a été utilisé dans 32% des cas.

– Sous-groupe pédiatrique (2) suivi 1 an (n=67)

L'objectif de cette analyse était de recenser tous les évènements indésirables liés à la prothèse CUSTOMBONE.

Les patients inclus étaient âgés entre 7 et 13 ans, étaient suivis depuis au moins 1 an à compter de la date de l'intervention et avaient reçu une prothèse CUSTOMBONE pour la première fois (les patients ayant reçu une prothèse CUSTOMBONE de secours étaient exclus de l'analyse).

Le critère de jugement principal de l'analyse de cette population pédiatrique était le taux d'échec observé au moins 1 an après implantation évalué par la proportion d'implants pour lesquels une procédure d'explantation était nécessaire. Ce critère reposait sur l'hypothèse selon laquelle le taux d'échec dans la population pédiatrique n'était pas supérieur au 8% d'échec dans la population adulte (8% étant le taux d'échec moyen rapporté dans 4 études cliniques chez l'adulte). L'analyse porte sur 67 enfants inclus étaient âgés de 7 à 13 ans, pour lesquels un suivi d'un an était disponible ; en moyenne de $10 \pm 1,72$ ans et présentaient majoritairement un traumatisme crânien (60,5%). Au total 76 dispositifs ont été implantés car certains patients ont été traités avec plus d'un implant (7 patients ont reçu 2 implants et 1 patient a reçu 3 implants). De plus, 63% des patients ont reçu CUSTOMBONE en première ligne de traitement. L'analyse des résultats de l'analyse en sous-groupes de la population pédiatrique a permis d'observer un taux d'échec s'élevant à 6,58%, au moins 1 an après implantation.

Les limites méthodologiques des 3 volets de cette étude post-commercialisation rendent les résultats difficilement interprétables. En effet, il s'agit d'une revue de cas non randomisée, basée sur des données déclaratives du chirurgien au fabricant, sans élément de représentativité de cette cohorte et sans argumentation concernant l'extrapolation des résultats.

5. Etude post-inscription demandée lors de l'évaluation de 2008 non publiée (rapport final fourni daté du 15 septembre 2017)

Un registre a par ailleurs été mis en place en France conformément à la demande de la CEPP, dans son avis relatif à CUSTOMBONE en date du 8 juillet 2008, où le renouvellement d'inscription était conditionné à la réalisation d'une étude de suivi ayant pour objectifs d'évaluer le taux d'explantation et le nombre d'infections. 21 centres français de neurochirurgie interventionnelle ont été sélectionnés de manière randomisée (sur les 41 centres sollicités). Cette étude avait pour objectif d'évaluer les taux d'explantation et d'infection après l'implantation du dispositif CUSTOMBONE. Le protocole prévoit 110 patients inclus au total. La durée totale prévue de l'étude est de 36 mois (12 mois d'inclusion et 24 mois de suivi).

Le critère principal de jugement est la tolérance à long terme de l'implant CUSTOMBONE, évaluée par le taux d'explantation observé, de la procédure jusqu'à la visite de suivi à 2 ans. Le taux d'explantation est défini par la proportion de patients pour lesquels une procédure doit être répétée pour le retrait du dispositif en raison d'un évènement indésirable grave associé à l'implant : rejet, fragmentation, mobilisation, ostéo-intégration insuffisante, dislocation osseuse et infection. Les critères secondaires étaient le nombre d'infections observées, ainsi que le taux de tous les évènements indésirables associés au dispositif et/ou à la procédure.

Entre décembre 2012 et janvier 2014, 110 patients ont été inclus et suivis jusqu'à 2 ans, principalement des hommes (57,27%), âgés en moyenne de 42 ± 15 ans. La prothèse CUSTOMBONE a été implantée en traitement de première intention chez 70% des patients,

et en seconde ligne de traitement chez 33 patients (30%). La majorité des patients ayant subi une reprise ont été traités après échec d'implantation d'os autologue ou après implantation d'un volet osseux (63,6%).

Les patients étaient pris en charge suite à une décompression (56,36%), un traumatisme (30%), après échec d'implantation d'os autologue (21,82%) ou suite à une tumeur (17,27%).

La procédure a été principalement effectuée au niveau fronto-pariéto-temporal, où se localisaient la majorité des défauts crâniens (79,1%). En moyenne, la taille de l'implant était de $112,34 \pm 46,44 \text{ cm}^2$.

Treize explantations (11,8%) ont été rapportées au cours de l'étude : des suites d'une infection bactérienne principalement (10), d'une fracture (2) ou d'une mobilisation de l'implant (1). 46,2% des explantations ont eu lieu chez des patients traités en seconde ligne. Ces explantations n'étaient pas corrélées à la taille du dispositif, à la localisation ou au traitement ($p > 0,05$). Au final, 5 patients explantés ont reçu une prothèse CUSTOMBONE de secours en chirurgie de révision.

Au total, 80% des patients ont présenté au moins 1 évènement indésirable au cours de l'étude (dont 67% non liés à la prothèse).

Seize patients (14,55%) ont rapporté une infection profonde (50%), cutanée (43,8%) ou locale (6,3%). La majorité des infections (environ 80%) est survenue au cours des 6 premiers mois après la chirurgie. L'infection a été résolue chez 15/16 patients et 38% des infections ont été résolues par un traitement antibiotique local, sans nécessité d'explantation.

Quatre (4) cas de fractures ont été rapportés sur 110 patients implantés (3,6%), parmi lesquels 3 fractures étaient consécutives à un traumatisme et 1 s'est produite en intra-opératoire (résolue par l'utilisation de l'implant de secours).

Des évènements graves sont survenus chez 38,2% des patients ($n=60$), dont 2 décès ont été rapportés près de 2 ans après implantation de CUSTOMBONE suite à une récurrence d'une tumeur cérébrale maligne chez un patient et un infarctus du myocarde chez un autre patient. Dans 70% des cas, l'évènement indésirable grave a été considéré comme non lié à CUSTOMBONE. Les principaux évènements graves rapportés étaient une infection (20%), une crise épileptique (11,7%) et une fracture (5%).

Tableau 6 : Évènements indésirables rapportés

Nombre d'évènements indésirables	N=110
Au moins 1 évènement indésirable rapporté au cours de l'étude	88 (80,00%)
Fracture	4 (3,64%)
Infection	16 (14,55%)
Mobilisation	1 (0,91%)
Dislocation	0
Rejet	0
Autres évènements	82 (74,55%)
Nombre d'évènement total	228
Non grave	168 (67,3%)
Grave	60 (38,2%)
Évènement non lié à CUSTOMBONE	153
Non grave	65,9%
Grave	70%

04.1.1.4. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. MATERIOVIGILANCE

D'après le demandeur, environ 3000 substituts osseux CUSTOMBONE ont été distribués dans le monde entre 2013 et 2017 et 85 évènements ont fait l'objet de déclarations de matériovigilance (2,7%). En France, sur cette même période, environ 1900 dispositifs CUSTOMBONE ont été vendus, 35 cas ont fait l'objet d'un rapport de matériovigilance (1,9%). Il s'agissait de 25 infections, 8 fractures, 1 hématome épidural et 1 hématome sous-dural.

Au total, une étude contrôlée randomisée, une étude comparative, une série de cas adultes, une série de cas pédiatriques, les derniers résultats du registre post-commercialisation et les résultats de l'étude post-inscription sont fournis pour au total environ 5600 patients dont 220 cas pédiatriques. Ces nouvelles données ne remettent pas en cause l'avis antérieur de la Commission.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 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 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 sur mesure tels que CUSTOMBONE se positionnent en cas d'échec de la stratégie antérieure (principalement l'autogreffe ou les substituts osseux injectables / modelables) 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).

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données cliniques spécifiques fournies chez l'adulte et l'enfant, la Commission estime que l'implant CUSTOMBONE a un intérêt thérapeutique en cas 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.**

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE 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 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.

Les défauts osseux crâniens peuvent avoir 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.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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

A titre informatif, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) indiquent qu'il y a eu 1 702 actes de cranioplastie de la voûte en 2017 (LAMA 009) et 452 actes associés à une cranioplastie fronto-temporale (LAFA004 et LAPA006).

En 2017, 2 047 actes correspondant aux codes LAFA011, LAMA007, LAPA015, LAPA016, LAPA005 ont également pu conduire, à une cranioplastie.

Tableau 7 : Données PMSI concernant les actes réalisés en 2017 relatifs à une cranioplastie ou susceptibles de mener à une cranioplastie.

Code CCAM	Libellé	PMSI 2013	PMSI 2017
	Cranioplastie de la voûte	1468	1702
LAMA009	Cranioplastie de la voûte	1468	1702
	Cranioplastie fronto-temporale	300	452
LAFA004	Exérèse de tumeur de la voûte du crâne avec cranioplastie	207	252
LAPA006	Taille et transposition de volet crânien intéressant les orbites	93	200
	Autres actes pouvant également aboutir, à terme, à une cranioplastie	2 137	2047
LAFA011	Exérèse de tumeur de la voûte du crâne sans cranioplastie	297	283
LAMA007	Réfection du plancher de l'orbite, par abord direct	1346	1291
LAPA015	Mise à plat de lésion infectieuse postopératoire de la voûte du crâne [calvaria], par reprise de l'abord précédent	228	205
LAPA016	Taille et transposition de volet crânien n'intéressant pas les orbites, avec remodelage du pôle postérieur du crâne	150	107
LAPA005	Taille et transposition de volet crânien n'intéressant pas les orbites, sans remodelage du pôle postérieur du crâne	116	161

04.2.3. IMPACT

L'implant CUSTOMBONE est un substitut osseux sur mesure. Ce type d'implant correspond à un besoin peu couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

La reconstruction de la voûte crânienne a un intérêt de santé publique compte tenu des conséquences neurologiques et du retentissement psychologique et social de son altération.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé estime que le Service de l'implant sur mesure 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 l'indication suivante :

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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Spécifications techniques minimales pour les substituts osseux sur mesure.

05.2. MODALITES 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.).

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

En l'absence d'étude comparant CUSTOMBONE aux autres produits de même type, la Commission retient comme comparateur la stratégie sans implant sur mesure.

06.2. NIVEAUX D'ASR

Les pathologies concernées sont très rares et graves. Ce type d'implants correspond à un besoin peu couvert.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service rendu (ASR IV) dans l'indication retenue par rapport à l'absence d'alternative à ce type d'implants sur mesure.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la création des descriptions génériques recommandées par la CNEDiMTS dans son avis du 28 mai 2013 et au maximum pour 5 ans.

08 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 crânioplasties 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 du seul substitut osseux sur mesure inscrit sur la LPPR, dans des indications similaires. Leur exploitation 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 CUSTOMBONE mis en place (code LPPR 3164937) est décrit dans le tableau suivant :

	2015	2016	2017
Nombre d'implants CUSTOMBONE	353	353	397
Nombre de patients implantés	339	344	382

La population cible ne peut pas être estimée. A titre informatif, la population rejointe de CUSTOMBONE est d'environ 400 patients par an en France.

ANNEXE I Résumé tabulé - Etudes Contrôlées randomisées

Référence	Lindner D. et al. Cranioplasty using custom-made hydroxyapatite versus titanium: a randomized clinical trial. J Neurosurg. 2017 ; 126(1) : 175-83
Type de l'étude	Prospective, comparative, randomisée, multicentrique.
Date et durée de l'étude	Dernier patient inclus : janvier 2013 Dernière visite du dernier patient : août 2013
Objectif de l'étude	<i>Objectif principal</i> Comparer les infections locales et/ou systémiques liées à l'implant, au cours des 6 premiers mois après implantation. <i>Objectifs secondaires</i> - taux de réintervention avec ou sans explantation ; - résultats cliniques et neurologiques ; - durée de chirurgie et d'anesthésie, taux de complications intra-opératoire et résultats d'imagerie obtenus par tomodensitométrie ; - qualité de vie selon l'état de santé après cranioplastie (questionnaire SF-36) ; - scores mGOS (<i>modified Glasgow Outcome Scale</i>), indice de Karnofsky et impression générale ; - résultats esthétiques, durée du séjour hospitalier et coûts des traitements ; - sensibilité à la température
METHODE	
Critères de sélection	<i>Critères d'inclusion</i> - Déficit crânien sans possibilité de remplacement avec le propre volet osseux du patient (greffe autologue) ; - Taille du défaut $\geq 16 \text{ cm}^2$; - Âge > 18 ans ; - Déclaration écrite de consentement. <i>Critères d'exclusion</i> - Tumeur active ; - Score ASA (<i>American Society of Anesthesiologists</i>) de niveau IV ; - Allergie à la céramique ou au titane ; - Participation concomitante dans d'autres études cliniques ; - Femme enceinte ou allaitant ; - Faible observance attendue ; - Diagnostique positif du VIH ; - Toxicomanie.

Cadre et lieu de l'étude	3 centres (Allemagne).
Produits étudiés	- CUSTOMBONE ; - Prothèse en titane, sur mesure (DMD Dortmund).
Critère de jugement principal	Taux d'infections locales ou systémiques, 6 mois après procédure.
Critères de jugement secondaires	- Taux de réintervention avec ou sans explantation, à 6 mois de post-procédure ; - Nombre de patients présentant des troubles neurologiques et des maladies internes, à 6 mois de post-procédure ; - Durées de chirurgie et d'anesthésie, taux de complications, résultats d'imagerie obtenus par tomodensitométrie ; - Évolution du score de qualité de vie en fonction du questionnaire SF-36 au cours des 6 mois de suivi ; - Évolution du score mGOS, de l'indice de Karnofsky - Résultats esthétiques (selon des signes d'irritation de la peau), durée du séjour hospitalier - Sensibilité à la température au niveau de la zone d'intervention après l'implantation
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	154 patients à inclure, sur une période de 2 à 3 ans : un échantillon de 77 patients par bras a été calculé pour assurer une significativité de 5% et une puissance de 80% pour tester l'hypothèse nulle. L'hypothèse nulle était définie comme suit : réduction de 13% du taux d'infection lorsque CUSTOMBONE était implanté (soit un taux d'infection présumé de 15% avec la prothèse en titane vs. 2% avec CUSTOMBONE).
Méthode de randomisation	Une randomisation 1:1 a été réalisée 6 à 8 semaines avant chirurgie. L'algorithme dynamique de minimisation Pocock a été utilisé pour générer une séquence d'attribution aléatoire. Les caractéristiques de stratification étaient la taille du défaut ($\leq 100 \text{ cm}^2$ vs. $> 100 \text{ cm}^2$) et la capacité du patient à donner son consentement ou non.
Méthode d'analyse des résultats	Le test exact de Fisher a été utilisé afin de : - Comparer les taux d'infections locales et/ou systémiques dans les 2 groupes à 6 mois post-procédure ; - Comparer le taux de réintervention avec ou sans explantation ; - Comparer la présence d'hématome épidural. Le test de χ^2 a été utilisé afin de : - Comparer les résultats cliniques et neurologiques ; - Comparer la qualité des scans générés par tomodensitométrie ; - Comparer la présence d'hématome. Le test de Mann-Whitney a été utilisé afin de : - Comparer les durées moyennes d'intervention de chirurgie et d'anesthésie ; - Comparer le taux de complication intra-opératoire ; - Comparer la qualité de vie selon l'état de santé après la cranioplastie ;

	- Comparer la durée du séjour hospitalier.																																																																								
RESULTATS																																																																									
Nombre de sujets analysés	53 patients ont été randomisés ; 1 patient a quitté l'étude après avoir opté pour le dispositif non assigné à son bras de traitement, pour des raisons subjectives, 1 patient est décédé d'une embolie pulmonaire entre son inclusion dans l'étude et l'intervention chirurgicale et 1 patient a été perdu de vue avant la cranioplastie. Au final, 50 patients ont été analysés : - 26 patients dans le groupe CUSTOMBONE ; - 24 patients dans le groupe titane.																																																																								
Durée du suivi	La médiane de suivi des patients du groupe titane qui ont participé à l'étude est de 18 semaines contre 22 semaines pour le groupe CUSTOMBONE.																																																																								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<i>Caractéristiques des patients</i> Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau suivant. Les résultats sont présentés en nombre de patient sauf indication contraire. <table><tr><th>Caractéristiques des patients</th><th>Groupe CUSTOMBONE (n=26)</th><th>Groupe titane (n=26)</th></tr><tr><td>Taille d'implant > 100cm²/ cm²</td><td>13/13</td><td>13/13</td></tr><tr><td>Taille médiane de la cranioplastie, cm²</td><td>116,9</td><td>126,2</td></tr><tr><td>Représentant légal</td><td>30,80%</td><td>26,90%</td></tr><tr><td>Femme</td><td>38,5%</td><td>42,3%</td></tr><tr><td>Âge moyen, ans</td><td>48,6 ±15,4</td><td>53,1 ±14,1</td></tr><tr><td>Indice de Masse Corporelle</td><td>26,7 ±4,9</td><td>26,2 ±5,4</td></tr><tr><td>Pathologie interne</td><td>65,40%</td><td>62,50%</td></tr><tr><td>Trouble neurologique</td><td>80,80%</td><td>83,30%</td></tr><tr><td>Raison d'une première opération</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>Hématome sous-dural</td><td>9</td><td>6</td></tr><tr><td>Décompression traumatique</td><td>5</td><td>7</td></tr><tr><td>Opération d'un anévrisme</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>Opération d'une tumeur</td><td>4</td><td>9</td></tr><tr><td>Décompression suite à un infarctus</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>Fuite de liquide céphalo-rachidien post-opératoire</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Hématome cérébral</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>Raison d'une seconde opération</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>Première opération</td><td>3</td><td>5</td></tr><tr><td>Infection</td><td>14</td><td>17</td></tr><tr><td>Ostéonécrose aseptique</td><td>9</td><td>4</td></tr><tr><td>Score mGOS à l'inclusion</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>Groupe 1 (bonne récupération)</td><td>10</td><td>13</td></tr><tr><td>Groupe 2 (handicap</td><td>4</td><td>2</td></tr></table>	Caractéristiques des patients	Groupe CUSTOMBONE (n=26)	Groupe titane (n=26)	Taille d'implant > 100cm ² / cm ²	13/13	13/13	Taille médiane de la cranioplastie, cm ²	116,9	126,2	Représentant légal	30,80%	26,90%	Femme	38,5%	42,3%	Âge moyen, ans	48,6 ±15,4	53,1 ±14,1	Indice de Masse Corporelle	26,7 ±4,9	26,2 ±5,4	Pathologie interne	65,40%	62,50%	Trouble neurologique	80,80%	83,30%	Raison d'une première opération			Hématome sous-dural	9	6	Décompression traumatique	5	7	Opération d'un anévrisme	3	3	Opération d'une tumeur	4	9	Décompression suite à un infarctus	2	1	Fuite de liquide céphalo-rachidien post-opératoire	2	0	Hématome cérébral	1	0	Raison d'une seconde opération			Première opération	3	5	Infection	14	17	Ostéonécrose aseptique	9	4	Score mGOS à l'inclusion			Groupe 1 (bonne récupération)	10	13	Groupe 2 (handicap	4	2
	Caractéristiques des patients	Groupe CUSTOMBONE (n=26)	Groupe titane (n=26)																																																																						
	Taille d'implant > 100cm ² / cm ²	13/13	13/13																																																																						
	Taille médiane de la cranioplastie, cm ²	116,9	126,2																																																																						
	Représentant légal	30,80%	26,90%																																																																						
	Femme	38,5%	42,3%																																																																						
	Âge moyen, ans	48,6 ±15,4	53,1 ±14,1																																																																						
	Indice de Masse Corporelle	26,7 ±4,9	26,2 ±5,4																																																																						
	Pathologie interne	65,40%	62,50%																																																																						
	Trouble neurologique	80,80%	83,30%																																																																						
	Raison d'une première opération																																																																								
	Hématome sous-dural	9	6																																																																						
	Décompression traumatique	5	7																																																																						
	Opération d'un anévrisme	3	3																																																																						
	Opération d'une tumeur	4	9																																																																						
	Décompression suite à un infarctus	2	1																																																																						
	Fuite de liquide céphalo-rachidien post-opératoire	2	0																																																																						
	Hématome cérébral	1	0																																																																						
	Raison d'une seconde opération																																																																								
	Première opération	3	5																																																																						
	Infection	14	17																																																																						
	Ostéonécrose aseptique	9	4																																																																						
	Score mGOS à l'inclusion																																																																								
	Groupe 1 (bonne récupération)	10	13																																																																						
	Groupe 2 (handicap	4	2																																																																						

	modéré)			
	Groupe 3 (handicap sévère)	12	9	
	Indice de Karnofsky			
	Indice moyen	68,5 ±22,2%	74,6% ±25,5%	
	Intervalle	[20-100%]	[30-100%]	
	Caractéristiques de la procédure			
	Préparation préopératoire	Groupe CUSTOMBONE	Groupe titane	
	Position de Trendelenburg	5	3	
	Drainage lombaire	1	1	
	Antibiothérapie préopératoire	0	1	
	Décubitus local	5	7	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Taux d'infections locales ou systémiques, 6 mois après procédure			
	Résultats du critère de jugement principal	Groupe CUSTOMBONE (n=26)	Groupe titane (n=24)	p
	Nombre d'infections	2 (7,7%)	9 (37,5%)	0,031
	Infection locale liée à l'implant*	2 (7,7%)	5 (20,8%)	0,407
	Infection systémique liée à l'implant	0 (0%)	4 (16,7%)	0,107
	Antibiothérapie additionnelle	2 (7,7%)	6 (25%)	0,238
	*Tous ces patients ont également subi une réintervention.			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Taux de réintervention avec ou sans explantation entre les deux bras			
	Comparaison du taux de réintervention avec ou sans explantation 6 mois après procédure	Groupe CUSTOMBONE (n=26)	Groupe titane (n=24)	
	Réintervention	7 (26,9%)	7 (29,2%)	
	Suite à une infection	2	5	
	Suite à un hématome épidural avec effet de masse*	3	0	
	Suite à de petits hématomes épiduraux associés à la présence d'un système de dérivation	2	0	
	Suite à un cancer	0	2	
	Réintervention avec explantation	3 (11,5%)	3 (12,5%)	
	Suite à une infection	2	3	
	Suite à un hématome épidural	1	0	
		*Un patient a été immédiatement réopéré suite à la détection d'un angiome cérébelleux avec hématome cérébelleux et hématome épidural.		

Résultats cliniques et neurologiques entre les deux bras

Comparaison des résultats cliniques et neurologiques	Groupe CUSTOMBONE (n=26)	Groupe titane (n=24)
Troubles neurologiques	90,5%	80%
Pathologies internes	65,40%	62,50%

L'évolution des troubles neurologiques après l'opération dans les deux bras est présentée dans le tableau ci-après.

Évolution des troubles neurologiques après l'opération dans les 2 bras	À la sortie de l'hôpital	Après 1 mois de suivi	Après 6 mois de suivi
Groupe CUSTOMBONE	N=24	N=22	N=21
Amélioration	1	5	9 (43%)
Inchangé	22	16	12
Altération	1	1	0
Groupe Titane	N=23	N=23	N=19
Amélioration	0	3	5 (26,3%)
Inchangé	22	18	13
Altération	1	2	1
Test de Chi ²	p=0,554	p=0,927	p=0,709

Durées de chirurgie et d'anesthésie, taux de complications intra-opératoires et résultats d'imagerie obtenus par tomodensitométrie

Les résultats sont présentés en pourcentage du nombre de patients sauf indication contraire.

Caractéristiques statistiques de l'intervention chirurgicale et de l'imagerie post-opératoire	Groupe CUSTOMBONE	Groupe titane
Durée moyenne de l'opération, min	125 ±36	102 ±36
Durée moyenne de l'anesthésie, min	165 ±35	149 ±35
Complication intra-opératoire		
Perforation intra-opératoire de la dure-mère	23,10%	30,80%
Fuite de liquide céphalo rachidien	11,50%	19,20%
Évènement indésirable intra-opératoire	2	1
Qualité des imageries générées par tomodensitométrie		
Absence d'artefact	21 (84%)	1
Faible quantité d'artefact	3	16 (67%)
Restriction sévère	1	7
Présence d'hématome visualisée par	48%	17%

tomodensitométrie		
Sous-galéal	3	2
Épidural	9 (36%)	2
Sous-dural	1	0
Hématome épidural >1cm	5 (20%)	0
Adaptation parfaite de l'implant	19	21
Distance <5mm par rapport à l'os	6	3

Qualité de vie selon l'état de santé après cranioplastie (questionnaire SF-36)

Le taux de réponse était de 80% au début de l'étude, 70% après le premier mois qui a suivi l'intervention et 60% après 6 mois. A 6 mois, concernant la section 1, 94,1% des patients des deux groupes se sentaient mieux ou pareil qu'un an auparavant. Les patients dans les deux groupes étaient plus satisfaits à la fin de l'étude qu'au début.

Scores mGOS, de l'indice de Karnofsky

Scores modifiés de Glasgow : A 6 mois, pour le groupe HA, 9 patients avaient un score de 1, 6 patients un score de 2 et 6 patients un score de 3. Dans le groupe titane, 11 patients avaient un score de 1, 2 patients un score de 2, 7 patients un score de 3 et 2 patients un score de 5 (un patient est décédé d'un cancer du poumon et un patient des conséquences d'une infection)

Comparaison de l'indice de Karnofsky : l'indice de Karnofsky après 6 mois de suivi était de 75% $\pm$ 23,9% dans le groupe CUSTOMBONE et 78% $\pm$ 25,6% dans le groupe titane.

Résultats esthétiques, de durée du séjour hospitalier et coûts des traitements

Résultats esthétiques : à la sortie de l'hôpital, des signes d'irritation cutanée sans conséquence ont été rapportés chez 5 patients (20%) dans le groupe CUSTOMBONE..

Durée du séjour hospitalier : la durée moyenne d'hospitalisation des patients dans le groupe CUSTOMBONE a été de 10,3 jours et de 9,7 jours pour le groupe titane.

Sensibilité à la température (chauffage et refroidissement), 6 mois après l'intervention

Une sensibilité à la température a été rapportée chez 4 patients du groupe CUSTOMBONE.

Evènements indésirables

46 évènements indésirables ont été relevés parmi 27 patients (54%) :

- 13 (50%) patients dans le groupe CUSTOMBONE et 14 (58%) dans le groupe titane.
- 14 évènements indésirables graves (à l'exception des explantations) ont été notifiés : 4 patients du groupe CUSTOMBONE contre 3 patients du groupe titane.

Les faibles effectifs dans chaque groupe, inférieurs au nombre de patients nécessaire initialement calculé, ainsi que les durées

	moyennes de suivi, inférieures à celles initialement prévues, rendent difficile l'interprétation des résultats. Le taux total d'infections est supérieur à celui attendu lors du calcul de la taille de l'échantillon nécessaire. Les auteurs de l'étude concluent que ces résultats préliminaires nécessitent des investigations plus détaillées.
--	---