

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION  
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE****AVIS DE LA CNEDiMTS**

2 juillet 2019

*Faisant suite à l'examen du 07/05/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 21/05/2019*

*Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 18/06/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 02/07/2019.*

**CONCLUSIONS****PEEK, substitut osseux sur mesure pour reconstruction crânienne**

Demandeur : STRYKER France SAS (France)

Fabricant : STRYKER LEIBINGER GMBH & co.KG (Allemagne)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indications retenues : | Reconstruction crânienne, sur entente préalable, <ul style="list-style-type: none"><li>– soit en première intention, en cas de défaut osseux :<ul style="list-style-type: none"><li>• situé dans la zone fronto-temporale,</li><li>• ou de grande taille (supérieur à 35 cm<sup>2</sup>).</li></ul></li><li>– soit en deuxième intention, après échec ou impossibilité de l'autogreffe</li></ul> |
| Service Attendu (SA) : | <b>Suffisant</b> , en raison de : <ul style="list-style-type: none"><li>– <b>l'intérêt thérapeutique</b> du substitut osseux sur mesure PEEK;</li><li>– <b>l'intérêt de santé publique</b>, compte tenu des conséquences neurologiques et du retentissement psychologique et social de l'altération de la voûte crânienne.</li></ul>                                                             |
| Comparateur retenu :   | CUSTOMBONE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Amélioration du SA :   | <b>Absence d'amélioration du service attendu (ASA V)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Type d'inscription :   | <b>Nom de marque</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Durée d'inscription :  | 5 ans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Données analysées : | <p>Données non spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 5 études avec recueil rétrospectif des données concernant des substituts osseux en polyétheréthercétone (PEEK) et 1 revue systématique de la littérature concernant les implants en polyétheréthercétone.</li> </ul> <p>Données spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une étude monocentrique avec recueil rétrospectif des données ayant pour objectif de décrire les bénéfices et les inconvénients de la reconstruction d'un défaut de la voûte crânienne avec une prothèse personnalisée en polyétheréthercétone. Les résultats concernent 37 patients dont 13 implantés avec le substitut osseux sur mesure PEEK, l'âge moyen est de 40 ans [12-80] et le suivi de 4,3 ans [2,7-9,1].</li> <li>– Certificat 510K émis par la FDA attestant de l'équivalence substantielle des implants PEEK de STRYKER par rapport à un implant en polyétheréthercétone commercialisé par SYNTHES et un implant en polytetrafluoroéthylène de chez STRYKER.</li> </ul> |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Éléments conditionnant le SA :                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| – Spécifications techniques :                                                                 | Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| – Modalités de prescription et d'utilisation :                                                | <p>La Commission recommande de subordonner la prise en charge de PEEK à l'accord préalable de l'Assurance Maladie.</p> <p>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 points suivants :</p> <p>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.).</p> |
| 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. A titre informatif, la population rejointe du seul substitut osseux sur mesure inscrit sur la LPPR pour lequel des données de remboursement sont disponibles est d'environ 400 patients par an en France.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Avis 2 définitif

## ARGUMENTAIRE

### 01 NATURE DE LA DEMANDE

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

#### 01.1. MODELES ET REFERENCES

Les références et modèles proposés par le demandeur sont les suivants :

|         |                                                     |
|---------|-----------------------------------------------------|
| 7810010 | Implant crânien personnalisé PEEK, S, Kit           |
| 7810020 | Implant crânien personnalisé PEEK, M, Kit           |
| 7810030 | Implant crânien personnalisé PEEK, L, Kit           |
| 7810040 | Implant crânien personnalisé PEEK, XL, Kit          |
| 7840010 | Implant crânien personnalisé PEEK, S                |
| 7840020 | Implant crânien personnalisé PEEK, M                |
| 7840030 | Implant crânien personnalisé PEEK, L                |
| 7840040 | Implant crânien personnalisé PEEK, XL               |
| 7850010 | Implant crânien personnalisé PEEK Prio S            |
| 7850020 | Implant crânien personnalisé PEEK Prio M            |
| 7850030 | Implant crânien personnalisé PEEK Prio L            |
| 7850040 | Implant crânien personnalisé PEEK Prio XL           |
| 7860010 | Implant crânien personnalisé complexe PEEK Plus, S  |
| 7860020 | Implant crânien personnalisé complexe PEEK Plus, M  |
| 7860030 | Implant crânien personnalisé complexe PEEK Plus, L  |
| 7860040 | Implant crânien personnalisé complexe PEEK Plus, XL |
| 7870010 | Implant crânien personnalisé PEEK Plus, S           |
| 7870020 | Implant crânien personnalisé PEEK Plus, M           |
| 7870030 | Implant crânien personnalisé PEEK Plus, L           |
| 7870040 | Implant crânien personnalisé PEEK Plus, XL          |

Les références PEEK PLUS correspondent à l'implant avec une épaisseur supplémentaire au niveau du ptérion.

Les référence comprenant la mention « kit » ou « complexe » comprennent, en plus de l'implant, un modèle taille réelle en résine du crâne du patient appelé Hostbone.

Les références comprenant la mention « prio » sont livrées en 5 jours au lieu de 12.

#### 01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire, non stérile comprenant un implant crânien personnalisé PEEK et un « *design proposal* » tel qu'approuvé par le chirurgien (document d'accompagnement permettant de visualiser l'implant et son orientation dans le crâne).

#### 01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Reconstruction crânienne, sur entente préalable, après échec de l'autogreffe ou dans le cas d'un délabrement supérieur à 35 cm<sup>2</sup> et/ou situé dans la zone antérieure ou fronto-temporale, chez des patients ayant un bon pronostic neurologique et/ou carcinologique.

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 biphosphonates et dans les situations cliniques particulières (tumeur, chimiothérapie en cours, immunodéficience, diabète non équilibré, allergies, etc).

#### 01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le substitut osseux sur mesure en hydroxyapatite (HA) poreuse de calcium CUSTOMBONE.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR.

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

### 03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par TUV Rheinland (n°0197), Allemagne.

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

### 03.2. DESCRIPTION

PEEK, est un substitut osseux sur-mesure non résorbable. Il est composé de polyétheréthercétone (PEEK), polymère thermoplastique organique de la famille des polyaryléthercétone. Il est obtenu par polymérisation progressive.

Les trous de suture sont personnalisables : 1 à 6 paires de trous ou modèle entièrement troué (diamètres des trous de 2,0 ou 3,0 mm).

Les parois de l'implant sont disponibles en plusieurs épaisseurs (3,3 mm, 4,0 mm, 5,0 mm ou 6,0 mm).

La limite d'élasticité de l'implant est de 115 MPa.

L'Hostbone ou « modèle d'os hôte » est fourni sur demande du chirurgien. C'est un modèle taille réelle en résine du crâne du patient.

#### Conception de l'implant

L'implant PEEK est réalisé sur mesure, à partir des images tomodensitométriques transmises par le chirurgien, via le site STRYKER « Solution sur mesure ».

Une proposition numérique de conception est transmise pour validation au chirurgien prescripteur avant mise en production de l'implant.

L'implant PEEK est livré dans un délai de 12 jours maximum.

#### Traitement des données à caractère personnel :

Le demandeur déclare être en conformité avec les exigences du Règlement général sur la protection des données (RGPD)<sup>1</sup>.

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

### 03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 51, 02/04/2018), les actes associés à la pose de l'implant PEEK 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 |

---

---

<sup>1</sup> Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016

## 04 SERVICE ATTENDU

---

### 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

#### **Rapport d'évaluation de la HAS de 2013 évaluant les substituts osseux<sup>2</sup>**

- Dans son avis du 28 mai 2013<sup>3</sup>, faisant suite à la réévaluation des substituts osseux pris en charge par l'assurance maladie, la Commission a proposé une actualisation de la nomenclature de ces produits.
- Elle a précisé leurs indications générales. La prise en charge est assurée 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 cm<sup>2</sup> 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).

L'implant sur mesure en polyétheréthercétone PEEK ne répond pas aux spécifications techniques minimales de la ligne générique recommandée par la Commission.

Les données cliniques minimales attendues par la CNEDiMTS pour l'inscription sous nom de marque des substituts osseux ne répondant pas aux spécifications techniques retenues sont les suivantes :

- lorsque l'industriel n'a pas de revendication particulière, au minimum une étude observationnelle bien menée est attendue, avec un critère de jugement en accord avec l'indication revendiquée et un suivi de 6 à 24 mois, selon la situation clinique concernée ;
- lorsque l'industriel revendique une amélioration du service attendu par rapport aux produits déjà inscrits sur la LPPR, une étude clinique comparative par rapport à l'os autologue (gold standard) est attendue. Le critère de jugement doit être en accord avec les allégations revendiquées. La durée de suivi minimale attendue est également de 6 à 24 mois selon la situation clinique concernée.

---

<sup>2</sup> 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>

<sup>3</sup> Avis CNEDiMTS du 28 mai 2013 <http://www.has-sante.fr>

### 04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les éléments de preuve non spécifiques transmis par le demandeur sont les suivants : 5 études avec recueil rétrospectif des données concernant des substituts osseux en polyétheréthercétone (PEEK) et 1 revue systématique de la littérature concernant les implants en polyétheréthercétone.

Les études retenues sont résumées dans le tableau ci-dessous :

| Etude                                      | Type d'étude                 | Nb de patients -<br>Durée de suivi                                                                                    | Type de substitut<br>osseux                                                               | Complications                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rosenthal G et al. 2014<sup>4</sup></b> | Rétrospective multicentrique | n=65<br>Suivi moyen : 24 ± 14 mois                                                                                    | Implant en polyétheréthercétone (SYNTHES)                                                 | Complications post-opératoires de la cranioplastie :<br>-Hématome sous-cutané : 3 (8,1 %)<br>-Infection de la prothèse : 1 (2,7 %)<br>Complications chirurgicales :<br>-6 retraits d'implant (9,7 %) en raison d'infection sauf pour 1 cas<br>-2 hématomes épiduraux (3 %)<br>Complications non chirurgicales :<br>-3 convulsions<br>-1 hématome non chirurgical<br>-1 rhinorrhée retardée de liquide cébrospinal d'un sinus frontal précédemment endommagé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Lethaus et al. 2014<sup>5, 6</sup></b>  | Rétrospective monocentrique  | N=33<br>Suivi moyen de 473 mois [3-93] pour les implants sur mesure et 32 mois [5-92] pour les greffes                | Implant osseux sur mesure (10 titane et 7 polyétheréthercétone)<br>Grefe autologue : n=16 | Complications groupe implant osseux sur mesure (total de 1) :<br>- hématome 4 jours après l'implantation (1/17 ; 5,9 %) dû à l'administration précoce d'anticoagulants car le patient avait une valve cardiaque artificielle (évacuation chirurgicale de l'hématome) ;<br>- Aucune explantation<br><br>Complications groupe greffe d'os autologue (total de 7) :<br>-2 infections dans les 2 semaines qui ont suivi la chirurgie ;<br>-2 résorptions majeures de la greffe (l'une après 1 an et l'autre après 9 mois à cause d'un relâchement : intervention par refixation de la greffe) ;<br>-2 hématomes dans la première semaine après la chirurgie ;<br>Les 2 infections et les 2 résorptions ont nécessité une nouvelle intervention pour retirer l'os autologue impliquant un taux d'échec de 25 %, une augmentation des coûts et du temps d'hospitalisation. |
| <b>Thien et al. 2015<sup>7</sup></b>       | Rétrospective monocentrique  | n=132<br>Suivi moyen : 16,9 ± 14,4 mois pour le groupe polyétheréthercétone<br>43,1 ± 35,1 mois pour le groupe titane | Implant en polyétheréthercétone (SYNTHES) : n=24<br>Titane : n=108                        | Taux de complications globales :<br>polyétheréthercétone : 6 (25%)<br>Titane : 30 (27,8%)<br>Taux d'échec :<br>polyétheréthercétone : 3(12,5%)<br>Titane : 27 (25%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

<sup>4</sup> Zhang Q, Yuan Y, Li X, Sun T, Zhou Y, Yu H, Guan J. A Large Multicenter Retrospective Research on Embedded Cranioplasty and Covered Cranioplasty. World Neurosurg. 2018 Apr;112:e645-e651. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.114. Epub 2018 Jan 31. PubMed PMID: 29374612

<sup>5</sup> Lethaus B, Bloebaum M, Koper D, Poort-Ter Laak M, Kessler P. Interval cranioplasty with patient-specific implants and autogenous bone grafts—success and cost analysis. J Craniomaxillofac Surg. 2014 Dec;42(8):1948-51. doi: 10.1016/j.jcms.2014.08.006. Epub 2014 Sep 2. PubMed PMID: 25443869.

<sup>6</sup> Lethaus B, Bloebaum M, Essers B, ter Laak MP, Steiner T, Kessler P. Patient-specific implants compared with stored bone grafts for patients with interval cranioplasty. J Craniofac Surg. 2014 Jan;25(1):206-9. doi: 10.1097/SCS.0000000000000396. PubMed PMID: 24406579.

<sup>7</sup> Thien A, King NK, Ang BT, Wang E, Ng I. Comparison of polyetheretherketone and titanium cranioplasty after decompressive craniectomy. World Neurosurg. 2015 Feb;83(2):176-80. doi: 10.1016/j.wneu.2014.06.003. Epub 2014 Jun 5. PubMed PMID: 24909393.

|                                           |                              |                                                                                                                       |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Jonkergouw et al. 2016<sup>8</sup></b> | Rétrospective multicentrique | N=38 (dont 2 avec défaut bilatéral -> 40 implants au total)<br>Suivi moyen : 19,1 mois (12,5-30,6)                    | Implants en polyétheréthércétone (29 XILLOC, 7 SYNTHES, 4 3DI GMBH)   | 11 complications (28%) ont été observées chez 11 patients :<br>-5 infections ayant nécessité le retrait de l'implant (réutilisation de l'implant après stérilisation pour 3 patients à 1,8, 3,8 et 8,0 mois, sans entrainer de complication ; 2 patients ont refusé la réimplantation (entraînant ainsi une perte permanente de la cranioplastie polyétheréthércétone dans 5% des cas)<br>-4 hématomes (3 ont nécessité une intervention chirurgicale)<br>-1 fuite de LCR ayant nécessité une intervention chirurgicale<br>-1 problème lié à la plaie (voile cutané nécrosé reconstruit) |
| <b>Zhang et al. 2018<sup>9</sup></b>      | Rétrospective multicentrique | N= 185<br>Suivi moyen de 13,5 mois pour les implants en polyétheréthércétone et 14,2 mois pour les implants en Titane | Implants en polyétheréthércétone : n=75<br>Implant en titane : n= 110 | Implant polyétheréthércétone :<br>Infection : 2<br>convulsions post-opératoire : 3<br>Hématome : 3<br>Epanchement sous-galéal : 6<br>Exposition de l'implant : 1<br>Ré-intervention : 1<br>Implant Titane :<br>Infection : 7<br>convulsions post-opératoire : 20<br>Hématome : 8<br>Epanchement sous-galéal : 12<br>Exposition de l'implant : 10<br>Ré-intervention : 11                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Punckak et al. 2017<sup>10</sup></b>   | Méta-analyse                 | N= 183<br>Suivi moyen : 24,1 mois [6 mois-5 ans]                                                                      | Implants en polyétheréthércétone                                      | 28 complications rapportées (dont 16 échecs de l'implant en polyétheréthércétone) :<br>-11 Infections (6,0 %)<br>-4 Hématomes (2,2 %)<br>-3 Expositions de l'implant (1,6 %)<br>-2 Séromes (1,1 %)<br>-2 Ruptures de la plaie (1,1 %)<br>-2 Crises épileptiques (1,1 %)<br>-2 Fuites de LCR (1,1 %)<br>-2 Œdèmes Post-Opératoires (1,1 %)                                                                                                                                                                                                                                                |

L'étude de Laccarino et al.<sup>11</sup>, de Schwarz et al.<sup>12</sup> et la revue systématique de Vijfeijken et al.<sup>13</sup> n'ont pas été retenues car les résultats des implants en polyétheréthércétone n'étaient pas individualisés.

#### 04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

En termes de données spécifiques, la demande repose sur 1 étude clinique concernant plusieurs implants dont l'implant PEEK de STRYKER.

<sup>8</sup> Jonkergouw J, van de Vijfeijken SE, Nout E, Theys T, Van de Castelee E, Folkersma H, Depauw PR, Becking AG. Outcome in patient-specific PEEK cranioplasty: A two-center cohort study of 40 implants. J Craniomaxillofac Surg. 2016 Sep;44(9):1266-72. doi: 10.1016/j.jcms.2016.07.005. Epub 2016 Jul 9. PubMed PMID: 27524384

<sup>9</sup> Zhang Q, Yuan Y, Li X, Sun T, Zhou Y, Yu H, Guan J. A Large Multicenter Retrospective Research on Embedded Cranioplasty and Covered Cranioplasty. World Neurosurg. 2018 Apr;112:e645-e651. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.114. Epub 2018 Jan 31. PubMed PMID: 29374612.

<sup>10</sup> Punckak M, Chung LK, Lagman C, Bui TT, Lazareff J, Rezzadeh K, Jarrahy R, Yang I. Outcomes following polyetheretherketone (PEEK) cranioplasty: Systematic review and meta-analysis. J Clin Neurosci. 2017 Jul;41:30-35. doi: 10.1016/j.jocn.2017.03.028. Epub 2017 Apr 1. Review. PubMed PMID: 28377284.

<sup>11</sup> Laccarino C, Viaroli E, Fricia M, Serchi E, Poli T, Servadei F. Preliminary Results of a Prospective Study on Methods of Cranial Reconstruction. J Oral Maxillofac Surg. 2015 Dec;73(12):2375-8. doi: 10.1016/j.joms.2015.07.008. Epub 2015 Jul 20. PubMed PMID: 26253012.

<sup>12</sup> Schwarz F, Dünisch P, Walter J, Sakr Y, Kalff R, Ewald C. Cranioplasty after decompressive craniectomy: is there a rationale for an initial artificial bone-substitute implant? A single-center experience after 631 procedures. J Neurosurg. 2016 Mar;124(3):710-5. doi: 10.3171/2015.4.JNS159. Epub 2015 Sep 25. PubMed PMID: 26406796.

<sup>13</sup> van de Vijfeijken SECM, Münker TJAG, Spijker R, Karssemakers LHE, Vandertop WP, Becking AG, Ubbink DT; CranioSafe Group. Autologous Bone Is Inferior to Alloplastic Cranioplasties: Safety of Autograft and Allograft Materials for Cranioplasties, a Systematic Review. World Neurosurg. 2018 Sep;117:443-452.e8. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.193. Epub 2018 Jun 5. Review. PubMed PMID: 29879511.

### **Etude Brandicourt P et al. 2017**

Il s'agit d'une étude monocentrique (CHU de Toulouse) avec recueil rétrospectif des données ayant pour objectif de décrire les bénéfices et les inconvénients de la reconstruction d'un défaut de la voûte crânienne avec une prothèse personnalisée en polyétheréthércétone. Le critère de jugement principal est composite et porte sur les complications post-opératoires de la cranioplastie et le score de satisfaction du patient en fonction du résultat esthétique.

Les résultats concernent la totalité des patients ayant reçu un implant en polyétheréthércétone pour cranioplastie au CHU de Toulouse. Les 37 patients inclus, âgés en moyenne de 40 ans [12-80], ont reçu un implant en polyétheréthércétone (24 implants commercialisés par la société SYNTHES et **13 par STRYKER**) entre 2007 et 2015. Le suivi moyen est de 4,3 ans [2,7-9,1].

Les patients ont été répartis en 3 groupes en fonction de leurs antécédents :

- Patients avec antécédent de cranioplastie par transplant autologue suivi d'un retrait du transplant pour ostéite ou lyse aseptique (groupe 1, n=23).
- Patients sans antécédent de transplant autologue (groupe 2, n=8).
- Patients avec antécédent d'ablation et de reconstruction suite à un ostéoméningiome (groupe 3, n=6).

Les résultats rapportent les complications suivantes :

- 3 hématomes sous-cutanés apparus en post-intervention immédiat et n'ayant pas nécessité de reprise chirurgicale.
- 1 infection de l'implant chez un patient ayant déjà eu une infection de son transplant autologue (groupe 1) et ayant nécessité le retrait de l'implant.

Le score de satisfaction (sur 30 patients) moyen est de 4,5 [3-5]<sup>14</sup>

Les résultats propres aux implants PEEK de Strycker ne sont pas individualisés.

Par ailleurs, le demandeur apporte le résumé 510(k), K121153 émis par la FDA, qui stipule l'équivalence substantielle des implants PEEK (STRYKER) modèle « Customized cranial Implant Kit » par rapport à un implant en polyétheréthércétone commercialisé par SYNTHES et le modèle « patient specific polymer implant » en polytetrafluoroéthylène de chez STRYKER. Ces différents implants n'ont pas fait l'objet d'évaluation de la part de la CNEDIMTS.

## **04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES**

### **4.1.1.4.1. MATERIOVIGILANCE**

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur sont résumées dans le tableau ci-dessous :

| Zone géographique : (Europe, Monde ou Pays)                        | 2012  | 2013  | 2014  | 2015  | 2016  | 2017  | 2018  | TOTAL        | (%)          |
|--------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|--------------|
| <b>Résumé des données de matériovigilance</b>                      |       |       |       |       |       |       |       |              |              |
| <b>Nombre total d'évènements signalés par an</b>                   | 0     | 4     | 4     | 7     | 15    | 9     | 13    | <b>52</b>    | <b>1,36%</b> |
| <b>Nombre d'évènements rapporté au nombre d'unités vendues (%)</b> | 0,00% | 2,02% | 0,98% | 1,23% | 2,01% | 1,00% | 1,32% | <b>1,36%</b> |              |

<sup>14</sup> Echelle de satisfaction de Rosenthal allant de 1 (très insatisfait) à 5 (très satisfait).

| Type d'événement signalé                                                                                                                                                                               |          |          |          |          |           |          |           |           |              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|--------------|
| Mauvaise adaptation de l'implant – modification intra-opératoire de l'implant ou de l'os, utilisation de produit supplémentaire ou traitement alternatif utilisant uniquement d'autres produits        | 0        | 2        | 1        | 2        | 7         | 3        | 6         | 22        | 0,58%        |
| Mauvaise adaptation de l'implant – modification intra-opératoire de l'implant ou traitement alternatif utilisant uniquement d'autres produits entraînant un retard chirurgical significatif (> 60 min) | 0        | 0        | 1        | 1        | 2         | 1        | 1         | 6         | 0,16%        |
| Infection post-opératoire – retrait de l'implant                                                                                                                                                       | 0        | 2        | 0        | 1        | 3         | 3        | 3         | 12        | 0,31%        |
| “Design proposal” avec sexe incorrect du patient                                                                                                                                                       | 0        | 0        | 1        | 0        | 0         | 0        | 0         | 1         | 0,03%        |
| Problème d'expédition – implant expédié à une mauvaise adresse ou étiquettes d'expédition de 2 implants accidentellement interchangeables                                                              | 0        | 0        | 1        | 0        | 2         | 0        | 0         | 3         | 0,08%        |
| Implant retiré 4 fois et réimplanté après la première implantation et après explantation                                                                                                               | 0        | 0        | 0        | 1        | 0         | 0        | 0         | 1         | 0,03%        |
| Implant et “host bone” ne correspondaient pas (fabrication incorrecte de l’“host bone”)                                                                                                                | 0        | 0        | 0        | 1        | 0         | 0        | 0         | 1         | 0,03%        |
| Retrait de l'implant suite à une mauvaise cicatrisation, exposition de l'implant, inflammation ou détérioration de la cicatrice                                                                        | 0        | 0        | 0        | 0        | 1         | 1        | 0         | 2         | 0,05%        |
| Stérilisation de l’“host bone” au lieu de l'implant par l'établissement de santé entraînant un retard chirurgical                                                                                      | 0        | 0        | 0        | 0        | 1         | 0        | 0         | 1         | 0,03%        |
| Implant non conforme au “design proposal”                                                                                                                                                              | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         | 1        | 0         | 1         | 0,03%        |
| Réaction allergique                                                                                                                                                                                    | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         | 0        | 1         | 1         | 0,03%        |
| Retrait de l'implant après un nettoyage de la plaie pour traiter une infection non liée à l'implant                                                                                                    | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         | 0        | 1         | 1         | 0,03%        |
| <b>TOTAL</b>                                                                                                                                                                                           | <b>0</b> | <b>4</b> | <b>4</b> | <b>7</b> | <b>15</b> | <b>9</b> | <b>13</b> | <b>52</b> | <b>1,36%</b> |
| Nombre de décès par an                                                                                                                                                                                 | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         | 0        | 0         | 0         | 0,00%        |

*Au total, les données non spécifiques disponibles rapportent l'utilisation en pratique des substituts osseux sur mesure en polyéthyléthercétone.*

*Une étude clinique spécifique impliquant des implants PEEK, objet de la demande, est disponible. Elle concerne 2 types d'implant sur mesure pour reconstruction crânienne, les implants PEEK représentant 35% (13/37) des implants utilisés dans cette étude. Cette étude est de faible qualité méthodologique de part notamment son caractère monocentrique, non comparatif, rétrospectif et le faible nombre de patients implantés avec un substitut osseux sur mesure PEEK. La taille du défaut osseux n'est pas précisée. Les résultats pour les implants PEEK ne sont pas individualisés. Cette étude rapporte toutefois la faisabilité de l'utilisation des implants PEEK en reconstruction crânienne, au vu des complications et de leur incidence, comparables aux produits de même catégorie déjà évalués par 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 cm<sup>2</sup>).

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 seuls implants crâniens sur mesure inscrits sur la LPPR 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 cm<sup>2</sup>) et/ou dans des zones où l'esthétique est importante (antérieure et fronto-temporale).

*L'utilisation de l'implant PEEK permettrait d'élargir les possibilités de reconstruction de défaut osseux au niveau de la voûte crânienne, soit en première intention, en cas de défaut osseux situé dans la zone fronto-temporale ou de grande taille (supérieur à 35 cm<sup>2</sup>), soit en deuxième intention, après échec ou impossibilité de l'autogreffe.*

#### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

**Au vu des données cliniques spécifiques fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'implant PEEK 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 cm<sup>2</sup>)**
- **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 en particulier lorsque la zone fronto-temporale est atteinte.

*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.

**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 PEEK est un substitut osseux sur mesure non résorbable. Ce type d'implant correspond à un besoin couvert par les implants sur mesure CUSTOMBONE et GLACE, inscrits sur la LPPR.

#### **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 Attendu du substitut osseux sur mesure PEEK 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 cm<sup>2</sup>) ;

- soit en deuxième intention, après échec, ou impossibilité, de l'autogreffe.

### **05 ÉLEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU**

---

#### **05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES**

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

#### **05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION**

La Commission recommande de subordonner la prise en charge de PEEK 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 points suivants :

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 ATTENDU**

---

#### **06.1. COMPARETEUR RETENU**

Le comparateur revendiqué est le substitut osseux sur mesure en hydroxyapatite (HA) poreuse de calcium CUSTOMBONE.

#### **06.2. NIVEAU D'ASA**

La Commission souligne les limites de l'étude disponible qui ne montre pas, en l'absence de volet comparatif, de supériorité en termes d'efficacité ou de sécurité de l'implant PEEK par rapport aux substituts osseux sur mesure.

**La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport au substitut osseux sur mesure en hydroxyapatite (HA) poreuse de calcium CUSTOMBONE inscrit sur la LPPR.**

## **07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT 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.

## **08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE**

5 ans.

## **09 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. Elle a été mesurée pour le seul substitut osseux sur mesure inscrit sur la LPPR, pour lequel des données de remboursement sont disponibles pour l'année 2017, à savoir CUSTOMBONE.

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 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 du seul substitut osseux sur mesure inscrit sur la LPPR pour lequel des données de remboursement sont disponibles est d'environ 400 patients par an en France.**