

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****CROWN****Substitut osseux sur mesure pour reconstruction crânienne**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 12 avril 2022

Faisant suite à l'examen du 29 mars 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 12 avril 2022.

Demandeur / Fabricant : EUROS SAS (France)

Référence : A259101011

L'essentiel

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 attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Autres prothèses osseuses pour la reconstruction de la voûte crânienne inscrites sur la LPPR.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Données non spécifiques : – Rapport d'évaluation de la HAS de 2013 évaluant les substituts osseux ; – Publication de Abu-Ghname et al. 2019 ; – Publication de Van de Vijfeijken et al. 2018 ; – Publication de Punchak et al. 2017 ; – Publication de Brandicourt et al. 2017. Données spécifiques : Une étude post-commercialisation spécifique est fournie (protocole et rapport d'étude).

Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. La Commission recommande de subordonner la prise en charge de CROWN 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. IRM compatibilité La notice du marquage CE mentionne l'absence de réalisation de tests pour statuer sur le caractère IRM compatible du dispositif implantable CROWN.
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	En l'absence de données épidémiologiques spécifiques la population cible ne peut pas être estimée. À titre informatif, la population rejointe des substituts osseux sur mesure inscrit sur la LPPR pour lequel des données de remboursement sont disponibles est d'environ 320 patients par an en 2019.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèle et référence	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	6
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	15
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	17
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	17
5.1 Spécifications techniques minimales	17
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	17
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	18
6.1 Comparateur retenu	18
6.2 Niveau d'ASA	18
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	18
8. Durée d'inscription proposée	18
9. Population cible	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – avril 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèle et référence

Modèle : CROWN voûte crânienne

Référence : A259101011

L'épaisseur du dispositif CROWN est au minimum de 2,5 mm.

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Une boîte contient une seule voûte crânienne sur mesure.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications déjà inscrites sur la LPPR à savoir :

Reconstruction crânienne, sur entente préalable,

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

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué correspond à l'implant sur mesure en PEEK de la société STRYKER « IMPLANT OSSEUX CRÂNIEN SUR MESURE, STRYKER, PEEK »

1.4.3 ASA/ASR revendiquée(s)

ASA V (Absence d'amélioration)

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par BSI (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

CROWN est un dispositif implantable sur mesure conçu pour remplacer la perte osseuse de la voûte crânienne. Elle est destinée à être utilisée avec des systèmes de fixation lors de la reconstruction du crâne à des fins esthétiques et fonctionnelles. La voûte crânienne CROWN peut être utilisée pour des patients adultes, adolescents ou pédiatriques (avec une cavité crânienne complètement développée). La voûte crânienne CROWN est fabriquée à partir du PEEK.

L'épaisseur de la plaque CROWN est, selon les spécifications techniques du dispositif, comprise entre 50% et 100% de l'épaisseur moyenne de l'os adjacent au défaut osseux avec une épaisseur minimum de 2,5 mm.

Conception de l'implant

L'implant est réalisé sur mesure, à partir des images tomodensitométriques transmises par le chirurgien.

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

Informations relatives aux données personnelles

Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.

Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical CROWN n'implique pas un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. En conséquence, le certificat de conformité prévu à cet article n'est pas produit.

L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMTS. L'avis de la CNEDiMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

3.3 Fonctions assurées

Le substitut osseux CROWN est un dispositif implantable sur mesure conçu pour remplacer la perte osseuse de la voûte crânienne. Elle est destinée à être utilisée avec des systèmes de fixation lors de la reconstruction du crâne à des fins esthétiques et fonctionnelles. La voûte crânienne CROWN peut être utilisée pour des patients adultes, adolescents ou pédiatriques (avec une cavité crânienne complètement développée).

3.4 Actes associés

La pose de la voûte crânienne CROWN nécessite la réalisation d'une cranioplastie.

Dans la classification CCAM « Classification Commune des Actes Médicaux » (version 67 du 4 avril 2022), les actes associés à la pose de l'implant CROWN sont référencés sous les chapitres « Plastie de la voûte du crâne » et « craniectomie ».

- LAMA009 Cranioplastie de la voûte.
- LAFA004 Exérèse de tumeur de la voûte du crâne avec cranioplastie.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Données non spécifiques

Les données non spécifiques disponibles correspondent au rapport d'évaluation de la HAS de 2013 évaluant les substituts osseux ainsi que de quatre publications.

Rapport d'évaluation de la HAS de 2013 évaluant les substituts osseux¹

- Dans son avis du 28 mai 2013², 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 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.

¹ 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>

² Avis CNEDIMTS du 28 mai 2013 <http://www.has-sante.fr>

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 CROWN 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.

Les autres données disponibles correspondent à 4 publications :

Publication de Abu-Ghname et al. 2019³

Il s'agit d'une étude revue systématique de la littérature conduite en 2019. Elle avait pour objectif de comparer les taux de complication entre les différents matériaux de cranioplastie dans la population pédiatrique, en particulier les infections postopératoires, les résorptions osseuses, les complications locales et les échecs d'implants après une reconstruction crânienne pédiatrique.

La revue incluait les études prospectives ou rétrospectives chez l'homme, dont l'âge moyen était inférieur à 18 ans et dont le suivi moyen était d'au moins un an. Seuls les articles rapportant les résultats suivants ont été inclus : occurrences au niveau du site opératoire, infections du site opératoire, résorption du lambeau ou du greffon, et échec du lambeau ou de l'implant.

Les produits présentes au sein de ces publications prise en compte comprenaient les implants suivants : implant voûte crânienne en titane, PMMA (poly(méthyl-méthacrylate)), PEEK (polyétheréthercétone), banque d'os et os frais.

Résultats

Au total, 20 études étaient incluses dans l'analyse. Les proportions des matériaux utilisés sont décrites dans le tableau suivant :

Matériaux	Nombre de patients (%)
Os frais	245 (38,2%)
Banque d'os	194 (30,3%)
Maille titane	60 (9,3%)
PMMA	110 (17,1%)
PEEK	31 (5,1%)

³ Abu-Ghname et al. Outcomes and Complications of Pediatric Cranioplasty: A Systematic Review

L'âge moyen des patients était compris entre 4 et 17,4 ans. Une cranioplastie autologue a été réalisée chez 439 patients, et 201 patients ont subi une reconstruction alloplastique.

Les résultats étaient en faveur des greffons osseux frais et des treillis en titane. Ils étaient associés aux taux d'infection (0,4% et 3,3 %, respectivement), aux échecs de la greffe (2,9% et 3,3%, respectivement) et aux taux de survenue d'une complication du site chirurgical (8,8 % et 6,7%, respectivement) les plus faibles. Les lambeaux d'os de banque présentaient les taux de complications globales (51%), de résorption osseuse (39,7%) et d'échec (40,2%) les plus élevés, tandis que le polyétheréthercétone présentait les taux d'infection les plus élevés (16,1%).

Limites

Cette revue systématique de la littérature présente de nombreuses limites. En effet, les études incluses étaient toutes des séries de cas avec un recueil rétrospectif des données et conduites dans un seul centre. De plus, aucune des études ne proposait de comparaisons directes entre différents matériaux.

Enfin, d'autres éléments limitent l'interprétation des résultats : échantillons faibles dans les études, grande variation entre les tailles d'échantillon des sous-groupes, effet de facteurs tels que la taille, l'emplacement et la cause du défaut de craniectomie sur les complications, taux d'échec non évalué et comorbidités des patients peu renseignées.

Publication de Van de Vijfeijken et al.2018⁴

Cette revue systématique de la littérature conduite en 2018 a pour objectif d'évaluer la sécurité (infection, résorption, retrait des différents matériaux utilisés pour la cranioplastie) quelle que soit l'indication.

La revue incluait les études cliniques sur des patients avec une cranioplastie ou une craniectomie en combinaison avec une cranioplastie ou une craniotomie avec un matériau alloplastique pour tout patient et toute indication. Les produits utilisés dans ces études comprenaient notamment les implants en titane, le PMMA (poly(méthyl-méthacrylate)), l'os frais et d'autres matériaux non précisés.

Résultats

Au total, 2 études randomisées, 14 études prospectives et 212 études rétrospectives, totalisant 10 346 cranioplasties dans lesquelles 1952 (18,9%) complications ont été signalées chez des patients âgés de 0 à 90 ans. Les proportions des matériaux utilisés sont décrites dans le tableau suivant :

Matériaux	Nombre de patients (%)
Grefe autologue	3335 (32,2%)
PMMA (poly-methyl methaccrylate)	1644 (15,9%)
Titane	1829 (17,7%)
PEEK	905 (9,7%)
Hydroxyapatite	905 (8,7%)
Autres	2383 (23,0%)

Les résultats concernant la sécurité des matériaux rapportent que les infections et la résorption du greffon étaient les événements indésirables les plus fréquents.

⁴ Van de Vijfeijken et al.2018 ; Autologous Bone Is Inferior to Alloplastic Cranioplasties: Safety of Autograft and Allograft Materials for Cranioplasties, a Systematic Review

- Concernant le taux d'infection global, il était de 5,6%. Les résultats sont détaillé ci-dessous :

	PEEK	PMMA	Titane	Autologue	Hydroxyapatite
Taux d'infection	5,9%	7,8%	5,4%	6,9%	3,3%

Les matériaux en hydroxyapatite engendraient le moins d'infection (3,3%) et les dispositifs en PMMA le plus, avec un taux de 7,8%.

- Concernant le taux de resorption global, il était de 5,2%. Les résultats sont détaillé ci-après :

	PEEK	PMMA	Titane	Autologue	Hydroxyapatite
Taux de resorption	0%	0,2%	0%	11,3%	0,4%

La resorption de l'os était présente principalement chez l'os autologue avec 11,3%.

Publication de Punchak et al .2017⁵

Cette revue systématique et méta-analyse conduite en 2018 a pour objectif de comparer les taux de complications et d'échec des implants après des cranioplasties en PEEK, en greffons autologues et en mailles de titane.

Les critères d'inclusion comprenaient :

- Craniotomie décompressive (CD) suivie d'une cranioplastie dans une cohorte avec lésions cérébrales traumatiques (LCT),
- Âge >16 ans,
- Données sur les facteurs de risque tels que l'âge, le sexe, la gravité du LCT, l'intervalle CD-cranioplastie et le matériel de cranioplastie

Résultats

Au total, quinze articles, comprenant 183 patients implantés avec du PEEK ont été inclus. Ils étaient âgés de 38,1 ans en moyenne, suivis en moyenne 24,1 mois [6mois-5ans] et ayant subi une cranioplastie en PEEK.

La répartition des patients selon les matériaux utilisés était la suivante :

Matériaux	Nombre de patients
Os frais	46
Hydroxyapatite	50
Titane	113
PMMA	13
Titane-acrylic	7
Acrylic	46
PEEK	183

Parmi ces patients, 15,3% ont développé des complications postopératoires et 8,7% ont eu une défaillance de l'implant nécessitant une réintervention. Les patients qui ont subi une cranioplastie avec des implants en PEEK avaient 7 ;69 fois de probabilité de développer des complications postopératoires

⁵ Punchak et al .2017 : Outcomes following polyetheretherketone (PEEK) cranioplasty: Systematic review and meta-analysis; Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia 41-30 :35

et 1,74 fois plus de probabilité de l'implant que les patients ayant reçu une greffe osseuse autologue.

Les patients qui avaient subi des cranioplasties en PEEK avaient 7,87 fois plus de probabilité de développer des complications postopératoires et 5,88 fois plus de risques de d'échec de l'implant par rapport aux personnes ayant subi une cranioplastie en titane. Les résultats indiquent aussi une tendance vers des taux de complications postopératoires plus faibles après une cranioplastie en PEEK par rapport aux greffes autologues, et des taux d'échec d'implantation plus faibles avec les implants en PEEK par rapport aux implants en filet de titane.

Publication de Brandicourt et al. 2017.⁶

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]⁷.

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

Limites de ces études non spécifiques

Au total, les résultats rapportés doivent être interprétés au regard des nombreuses limites identifiées. La plupart des études pris en compte dans les publications ont choisi une méthode de recueil des données qui ne garantit pas un biais de sélection des patients s'agissant d'études rétrospectives. Par ailleurs, la définition d'une infection et de la résorption dans les études varie limitant l'interprétation des résultats. Le fonctionnement neurologique et le résultat esthétique ont souvent été rapportés de manière subjective et ont parfois été inclus comme une complication. Enfin, certaines études

⁶ Brandicourt et al. 2017. Reconstruction of Cranial Vault Defect with Polyetheretherketone Implants. World Neurosurg. 2017 Sep;105:783-789/

⁷ Echelle de satisfaction de Rosenthal allant de 1 (très insatisfait) à 5 (très satisfait).

n'indiquaient pas précisément le nombre de cranioplasties ou le fait qu'elles soient unilatérales ou non. Ainsi les effectifs rapportés supposent que le nombre de patients était égal au nombre de cranioplasties. D'autres ne proposaient aucune comparaison directe entre différents matériaux.

4.1.1.2 Données spécifiques

Une étude post-commercialisation spécifique est fournie (protocole et rapport d'étude).⁸

Il s'agit d'une étude monocentrique (La Timone – Marseille) non comparative avec un recueil rétrospectif des données chez 38 patients inclus entre 2016 et 2020. L'objectif de cette étude était de surveiller la sécurité relative à la reconstruction de la voûte crânienne avec la voûte CROWN durant un suivi postopératoire de 2 ans chez des patients adultes et pédiatrique.

Les critères de sélection des patients étaient les suivants :

- Patient présentant une indication de pose d'une voûte crânienne CROWN
- Patient informé de sa participation à l'étude clinique

Les critères évalués dans cette étude étaient multiples :

- Concernant la sécurité, il s'agissait d'évaluer la nature, l'incidence et la sévérité de toute complication relative à la voûte crânienne CROWN,
- Concernant l'efficacité du dispositif, elle était évaluée par les mesures de qualité de vie (reprise d'activité et/ou activité sportive), le niveau d'indépendance fonctionnelle (échelle de Rankin modifiée), la capacité neurologique (indice de performance de Karnofsky) et l'évaluation radiologique (par scanner pour la détection d'une anomalie et du positionnement de l'implant).

Résultats

Au total, 36 patients suivis en moyenne 14,5 mois ont été inclus dans cette étude avec une moyenne d'âge de 41,2 ans [6-69].

Le rapport d'étude fourni indique que tous les patients n'ont pas encore terminé le suivi à 2 ans, comme indiqué ci-après.

Statuts	Nombre de patients
Patients ayant effectué le suivi à 2 ans	19
Patients actuellement suivis	6
Patients qui ont prématurément terminé l'étude	11

A noter que le protocole indiquait l'inclusion de 38 patients contre 36 patients dans le rapport d'étude. Ainsi, deux patients ne sont pas inclus dans l'analyse. L'un a eu sa chirurgie reportée et l'autre a reçu un autre implant que le dispositif CROWN.

Parmi les patients inclus, 2 patients sont des patients pédiatriques de 6 et 7 ans. Les patients présentaient soit une craniotomie décompressive (21 cas, traumatisme pour 5 cas ou une tumeur pour 8 cas et 2 cas pour une révision (1 sepsis et défaut de couverture osseuse).

Concernant les données opératoires :

⁸ Post-market clinical follow-up report of crown cranial plate. EUROS. 08/07/2021

Tous les patients étaient sous anesthésie générale. La taille du défaut osseux était de 8353 mm² (1134-14 801 mm²). Dans 9 cas (25%), l'implantation de la voûte crânienne CROWN a été associée à un autre acte chirurgical : ablation de la voûte osseuse dans 4 cas (44,4%), exérèse du méningiome dans 2 cas (22,2%), prélèvement osseux pour analyse dans un cas (11,1%), ablation de l'expansur dans un cas (11,1%) et exérèse de la lésion cutanée dans un dernier cas (11,1%).

La durée moyenne de la chirurgie était de 78,8 minutes [37-188mn].

Enfin, à la suite de l'opération, tous les patients étaient hospitalisés pour une durée moyenne de 18,3 jours [4 – 365].

Concernant les complications peropératoire et postopératoires, 33 complications chez 20 patients étaient rapportées :

- Complications peropératoires : sur 36 implants, 2 complications chirurgicales ont été rapportées correspondant à un manque de considération esthétique de la forme incurvée (3,2%) et à un épisode épileptique (3,2%) pendant la chirurgie. Le patient qui a eu un épisode épileptique pendant l'opération a également signalé des convulsions pendant la visite de suivi immédiat.
- Complications postopératoires : ces dernières étaient reportées lors des visites postopératoires par un examen clinique et radiologique. Elles sont décrites dans le tableau ci-après :

Complications	Nombre d'événement, %	Ré-opération	Révision de l'implant
Complications générales	11	1	0
– Douleur	1 (2,8%)	-	-
– Paralysie	2 (5,6%)	-	-
– Difficultés de lecture	1 (2,8)	-	-
– Trouble urinaire	1 (2,8%)	1	-
– Épilepsie	1 (2,8%)		
– Convulsions	2 (5,6%)	-	-
– Dyspnée	1 (2,8%)	-	-
– Infarctus	2 (5,6%)	-	-
Complications locales	20	8	2
– Collection de fluide	4 (11,1%)	1	-
– Nécrose	2 (5,6%)	-	-
– Méningocèle	2 (5,6%)	-	-
– Problème de plaies	2 (5,6%)		-
– Hématome	3 (8,3%)	2	-
– Tumeur persistante	1 (2,8%)	-	-
– Inflammation locale	1 (2,8%)	-	-
– Sepsis	2 (5,6%)	1	1
– Dérivation ventriculo-peritonéal	2 (5,6%)	2	-
– Dilatation ventriculaire	1 (2,8%)	1	-
TOTAL	31	9	2

Comme indiqué ci-dessus, chez deux patients le dispositif CROWN a été retiré pour les causes suivantes :

- Un retrait due à un sepsis sur le site opératoire. Résolue avec un traitement de 6 semaines ;
- Un retrait due à une nécrose autour du cuir chevelu.

Ainsi, dans cette étude le taux de retrait de l'implant est de 5,6%.

Concernant les résultats cliniques sur l'efficacité :

- Qualité de vie (reprise d'activité et/ou activité sportive) :

Lors de la visite postopératoire immédiate, aucun des patients n'était en mesure de reprendre son travail ou ses activités sportives.

Lors de la deuxième visite, après un suivi moyen de 2,9 mois, sur les 34 patients évalués, 5 étaient médicalement autorisés à reprendre leurs activités (14,7%), l'un avec un casque et les autres sans. Sur les 23 patients qui se sont présentés à la dernière visite de suivi (suivi moyen de 22 mois), 8 patients ont repris leurs activités, tous sans casque de protection (34,8 %).

- Indépendance fonctionnelle (échelle de Rankin modifiée) :

L'échelle de Rankin modifiée va de 0 (aucun symptôme) à 5 (invalidité grave où il s'agit d'une personne alitée, incontinente et nécessitant une attention et des soins infirmiers constants).

En préopératoire, 36 patients ont été évalués et la valeur médiane obtenue était de 2, ce qui correspond à "une légère incapacité ; incapable d'effectuer toutes les activités précédentes mais capable de s'occuper de ses propres tâches". Lors du dernier suivi, la même valeur médiane qu'en préopératoire a été obtenue. Aucune différence significative n'a été trouvée.

Après l'opération, aucun patient n'était encore considéré comme "nécessitant des soins infirmiers et une attention constants". De plus, un plus grand nombre de patients ont obtenu un score de 1 rapportant une amélioration de leurs capacités dans les tâches quotidiennes.

Plus précisément, le score de Rankin s'est amélioré d'au moins 1 point pour 10 patients (27,8%), est resté inchangé pour 22 patients (61,1%) et a reculé d'1 point pour 4 patients (11,1%). Parmi ces 4 patients, un a subi une révision, un est décédé et un a été perdu de vue avant la visite de 2 ans.

- Capacité neurologique (indice de performance de Karnofsky) :

L'indice de Karnofsky varie de 0 à 100 % par palier de 10%, 0% correspondant au décès et 100% à "Normal, aucun signe de maladie".

En préopératoire, la valeur médiane obtenue était de 70%, ce qui correspond à "prend soin de lui-même ; incapable de poursuivre une activité normale ou de faire un travail actif".

Lors du dernier suivi, la même valeur médiane a été obtenue. Aucune différence significative n'a été trouvée avec le test de Wilcoxon (valeur moyenne préopératoire et postopératoire : 65,0% et 70,0% respectivement). Cependant, la répartition était différente.

En postopératoire, le rapport d'étude indique que la valeur minimale obtenue était de 40% et un patient a atteint la valeur maximale correspondant à "aucun signe de la maladie". Un plus grand nombre de patients ont obtenu une valeur de 80% et 100% montrant une bonne amélioration des capacités des patients. La médiane des résultats n'est pas disponible.

D'autres précisions sont apportées dans le rapport : le score s'est amélioré de 10% à 30% pour 9 patients (25%), est resté inchangé pour 23 patients (63,9%) et a reculé de 10% pour 4 patients (11,1%). Parmi ces patients, 2 ont été perdus de vue avant la visite à 2 ans et 1 a subi une révision pour septicémie.

Limites

Cette étude est de faible qualité méthodologique de part notamment son caractère monocentrique, non comparatif, rétrospectif et le faible nombre de patients implantés.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

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

Matéiovigilance

Les données de matéiovigilance en France de 2016 à 2020 sont présentées ci-dessous :

Zone géographique	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL
FRANCE						
Résumé des données de matéiovigilance						
Cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues (%)	0	3.8%	2,6%	4,3%	4,1%	4,1%
Type d'événements rapportés						
Nombre d'événements 1	NA	Infec- tion	NA	NA	NA	NA
Nombre d'événements 2	NA	NA	NA	Difficulté à la fermeture de la peau lors de la mise en place de l'implant. Voûte semblait visuellement un peu trop convexe au chirurgien	NA	NA
Décès	0	0	0	0	0	0

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent un cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues de 4,1% en France.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, les données non spécifiques disponibles rapportent l'utilisation en pratique des substituts osseux sur mesure en polyétheréthércétone. Une étude clinique spécifique impliquant des implants CROWN, objet de la demande, est disponible. Cette étude est de faible qualité méthodologique de part notamment son caractère monocentrique, non comparatif, rétrospectif et le faible nombre de patients implantés. Ainsi, les résultats apportés sont exploratoires.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Lorsqu'un apport osseux est nécessaire, notamment dans la reconstruction crânienne, l'autogreffe est décrite dans la littérature comme le « gold standard ». La morbidité du site donneur et la quantité d'os disponible sont 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 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 cm²) et/ou dans des zones où l'esthétique est importante (antérieure et fronto-temporale).

L'utilisation de l'implant CROWN 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 cm²), soit en deuxième intention, après échec ou impossibilité de l'autogreffe.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données cliniques spécifiques fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'implant CROWN dans l'indication de reconstruction crânienne, sur entente préalable,

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

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

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

Ces pathologies ou interventions entraînent des conséquences neurochirurgicales :

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

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

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

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

À titre informatif, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) indiquent qu'il y a eu 1 573 actes de cranioplastie de la voûte en 2019 (LAMA 009) et 438 actes associés à une cranioplastie fronto-temporale (LAFA004 et LAPA006).

En 2019, 1 917 actes correspondant aux codes LAFA011, LAMA007, LAPA015, LAPA016, LAPA005 ont également pu conduire, à une cranioplastie.

On peut noter une tendance à la baisse de l'ensemble des actes depuis 2017.

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

Code CCAM	Libellé	PMSI 2017	PMSI 2018	PMSI 2019	PMSI 2020
Cranioplastie de la voûte					
LAMA009	Cranioplastie de la voûte	1 702	1 626	1 573	1 340
Cranioplastie fronto-temporal					
LAFA004	Exérèse de tumeur de la voûte du crâne avec cranioplastie	252	252	241	203
LAPA006	Taille et transposition de volet crânien sans cranioplastie	200	196	197	208
Autres actes pouvant également aboutir, à terme, à une cranioplastie					
LAFA011	Exérèse de tumeur de la voûte du crâne sans cranioplastie	283	323	305	243
LAMA007	Réfection du plancher de l'orbite, par abord direct	1 291	1 208	1 171	950
LAPA015	Mise à plat de lésion infectieuse postopératoire de la voûte du crâne [calvaria], par reprise de l'abord précédent	205	243	205	197
LAPA016	Taille et transposition de volet crânien n'intéressant pas les orbites, avec remodelage du pôle postérieur du crâne	107	113	114	122

LAPA005	Taille et transposition de volet crânien n'intéressant pas les orbites, sans remodelage du pôle postérieur du crâne	161	132	122	132
----------------	---	-----	-----	-----	-----

4.2.3 Impact

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

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

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.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé estime que le Service Attendu du substitut osseux sur mesure CROWN 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.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

La Commission recommande de subordonner la prise en charge de CROWN 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.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Autres prothèses osseuses pour la reconstruction de la voûte crânienne inscrites sur la LPPR.

6.2 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 CROWN par rapport aux substituts osseux sur mesure.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service (ASA V) de CROWN par rapport aux autres prothèses osseuses pour la reconstruction de la voûte crânienne inscrites sur la LPPR.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

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

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

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

	2016	2017	2018	2019	2020**
Nombre d'implants*	353	397	321	335	265
Nombre de patients implantés	344	382	304	325	256

* CUSTOMBONE (code LPP : 3164937), OSSDESIGN (3188487), PEEK (3176461), MEDPOR (3176509). **Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

La population cible ne peut pas être estimée. À titre informatif, la population rejointe des substituts osseux sur mesure inscrit sur la LPPR pour lequel des données de remboursement sont disponibles est d'environ 320 patients par an en 2019.