

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX**

Implant osseux sur mesure 3di en PEEK

Substitut osseux sur mesure pour
reconstruction crânienne

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 3 décembre 2024

Faisant suite à l'examen du 19 novembre 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 3 décembre 2024.

Demandeur / Fabricant : 3di GmbH (Allemagne)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications revendiquées	« 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 35cm²) – Soit en deuxième intention, après échec ou impossibilité de l'autogreffe »
Service Attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées	Données non spécifiques – Rapport d'évaluation de la HAS relatif aux substituts osseux réalisé dans le cadre de la révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux ; – Une méta-analyse dont l'objectif était de comparer les résultats des implants en PEEK, des autogreffes osseuses et des mesh en titane pour la cranioplastie, ayant porté sur 183 patients, avec une durée de suivi médiane de 24,1 mois ; – Une étude bicentrique, non randomisée, en ouvert, avec collecte rétrospective des données, dont l'objectif était d'évaluer les caractéristiques et les facteurs de risque liés au patient et à l'intervention chirurgicale prédisposant les patients à un risque accru de complications après une cranioplastie en PEEK, ayant porté sur 40 implants ;

- Une revue systématique de la littérature dont l’objectif était de comparer les taux de complications entre différents matériaux de cranioplastie dans la population pédiatrique, ayant porté sur 640 patients, avec une durée moyenne de 1 à 10 ans ;
- Une revue systématique de la littérature dont l’objectif était de documenter les risques liés à différents matériaux utilisés pour la réalisation de cranioplasties, ayant porté sur 7749 patients.

Avis 1 définitif

Sommaire

1.	Objet de la demande	4
1.1	Qualification de la demande	4
1.2	Modèles et références	4
1.3	Conditionnement	4
1.4	Revendications du demandeur	4
2.	Historique du remboursement	5
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

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 – décembre 2024

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 Modèles et références

Modèles	Descriptif des produits
Implant osseux sur mesure 3di en PEEK	Dispositif sur mesure

1.3 Conditionnement

Le conditionnement de l'implant se compose d'un emballage de stockage et de transport non stérile, contenant :

- Implant non stérile
- Notice d'utilisation
- Deux étiquettes pour le dossier du patient et le rapport d'opération.

L'implant peut également être accompagné de :

- Vis et tournevis pour fixer
- Gabarits ou modèles spécifiques au patient pour la planification de l'opération.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Reconstruction crânienne, sur entente préalable :

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

1.4.2 Comparateur revendiqué

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

1.4.3 ASA revendiquée

ASA de niveau V

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, dispositif sur mesure.

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

3.2 Description

L'implant osseux sur mesure 3di en PEEK est un substitut osseux sur mesure non résorbable. Il est composé en polyétheréthercétone (PEEK), polymère thermoplastique organique de la famille de polyarylethercétone. Il est obtenu par polymérisation progressive.

Conception de l'implant

L'implant 3di en PEEK est réalisé sur mesure à partir des données tomodensitométriques du patient. Ces données sont transmises au fabricant CD-ROM, DVD, clé USB ou via le portail de transfert de données Cryptshare. Les caractéristiques définitives de l'implant sont validées par le médecin dans un protocole d'accord.

Le détail total de fabrication est de 3 à 5 jours ouvrables.

Informations relatives aux données personnelles

Conformité des dispositifs médicaux (DM) intégrant une fonction de traitement de données personnelles ou impliquant un hébergement des données de santé à caractère personnel au référentiel d'interopérabilité et de sécurité des DM numériques

Le certificat de conformité aux référentiels mentionnés à l'article L. 1470-5 du code de la santé publique délivré par l'Agence du Numérique en Santé relatif à la version de la solution faisant l'objet de la demande n'est pas fourni.

Les règles relatives à la protection des données personnelles (notamment des données de santé) et à l'hébergement des données de santé et les règles issues du référentiel d'interopérabilité et de sécurité des dispositifs médicaux numériques ne relèvent 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

Reconstruction de section de la boîte crânienne consécutive à des lésions traumatiques ou dégénératives.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), les actes associés à la pose de l'implant 3di en PEEK 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

Rapport d'évaluation de la HAS de 2013¹

- Dans son avis du 28 mai 2013, 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 ;
- 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 de Code de la sécurité sociale).

L'implant sur mesure 3di en PEEK ne répond pas aux spécifications techniques minimales de la ligne générique recommandée par la Commission.

¹ Rapport d'évaluation relatif aux substituts osseux réalisé dans le cadre de la révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. HAS ; 2013 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/rapport_devaluation_des_substituts_osseux.pdf

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

Par ailleurs, la demande repose sur 8 études non spécifiques, dont 4 n'ont pas été retenues :

- La publication de Chabas et al.² compte tenu du fait qu'il ne s'agit pas d'une étude mais d'un cas clinique unique, portant sur un implant sur mesure autre que celui objet d'évaluation (BIOVERIT II) ;
- La publication de Bolossier et al.³ compte tenu du fait qu'il s'agit d'une étude portant sur des implants sur mesure autre que celui objet d'évaluation (BIOVERIT II) ;
- La publication de Schwarz et al.⁴ compte tenu de son objectif qui était d'identifier les facteurs de risque de nécrose du volet osseux et définir les patients pouvant bénéficier d'un implant osseux ;
- La publication de Brandicourt et al.⁵, compte tenu de sa faible qualité méthodologique (monocentrique, non randomisée, absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, critères de jugement mal définis).

Etude de Punchak et al.⁶

Il s'agit d'une méta-analyse dont l'objectif était de comparer les résultats des implants en PEEK, des autogreffes osseuses et des mesh en titane pour la cranioplastie.

La méthode de réalisation de la méta-analyse n'est pas détaillée.

Les études étaient incluses selon les critères suivants :

- Séries de cas, analyses comparatives rétrospectives, étude de cohorte prospective, rapports de cas ;
- Etudes décrivant les résultats d'une cranioplastie avec un implant en PEEK ;
- Etudes comparant les résultats d'une cranioplastie avec un implant en PEEK *versus* l'autogreffe osseuse ou les mesh en titane.

Les abstracts et les études ne permettant pas de stratifier les résultats en fonction de la technique de cranioplastie n'ont pas été inclus.

² Chabas JF, Dellavolpe C, Riah Y, Bron T, Reynier Y, Kaya JM et al. Cranial reconstruction after a post-craniotomy empyeme. JPRAS. 2009 ; 62

³ Bolossier A, Durand A, Achim V, Noudel R, Hurel S, Emery E. Reconstruction de la voûte crânienne à l'aide de prothèses vitrocéramiques sur mesure. Neurochirurgie. 2011 ; 57 : 21-27

⁴ Schwarz F, Dünisch P, Walter J, Sakr Y, Kalf R et 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 ; 124 : 710-715

⁵ Brandicourt P, Delanoe F, Roux FE, Jalbert F, Brauge D, Lauwers F. Reconstruction of cranial vault defect with polyetheretherketone implants. World neurosurgery. 2017 ; 105 : 783-789

⁶ Punchak M, Chung L, Lagman C, Bui T, Lazareff J, Rezzadeh K et al. Outcomes following polyetheretherketone (PEEK) cranioplasty : systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Neuroscience. 2017 ; 41 : 30-35

Les critères de jugements principaux, non hiérarchisés étaient les suivants :

- Infections de l'implant ;
- Complications ;
- Taux d'échec⁷.

Cette méta-analyse a inclus 15 études, dont :

- 2 études ont comparé les résultats d'une cranioplastie avec l'implant en PEEK par rapport à l'autogreffe osseuse ;
- 2 études ont comparé les résultats d'une cranioplastie avec l'implant en PEEK par rapport aux mesh en titane ;
- 11 études ont rapporté les résultats d'une cranioplastie avec l'implant en PEEK.

Au total, les études ont porté sur 183 patients ayant reçu un implant sur mesure en PEEK. Les caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques	N=183
Sexe, n(%)	
- Hommes	108 (59%)
- Femmes	75 (41%)
Âge, moyenne	38,1 ans
Durée de suivi, médiane	24,1 mois
Indication de la craniectomie, n(%)	
- Traumatisme	99 (54,1%)
- Tumeur	34 (34,3%)
- Vasculaire	22 (12%)
- Anomalie congénitale	11 (6%)
- Infection	11 (6%)
- AVC ischémique	6 (3,3%)
Localisation du défaut, n(%)⁸	
- Frontal	18 (24,3%)
- Pariétal	10 (34,3%)
- Temporal	9 (12,2%)
- Frontopariétal	8 (10%)
- Temporopariétal	6 (8,1%)
- Fronto-orbital	6 (8,1%)
- Zygomatocomaxillaire	5 (6,7%)
- Orbital	4 (5,4%)
- Orbitomaxillaire	2 (2,7%)
- Occipitopariétal	2 (2,7%)
- Temporal-pariétal-occipital	1 (1,4%)
- Pariéto-occipital	1 (1,4%)
- Orbitofrontotemporal	1 (1,4%)
- Occipital	1 (1,4%)

Résultats

Résultats d'une cranioplastie avec implant en PEEK

Au total, 28 complications (15,3%) ont été rapportées dans les études, et 16 (8,7%) échecs de l'implant.

Complications	N=28 (15,3%)
Infection	11 (6%)

⁷ Définis comme une infection de l'implant ou une résorption de l'os nécessitant le retrait et/ou le remplacement de l'implant.

⁸ Données disponibles pour seulement 74 patients, sans justification pour les données manquantes.

Complications	N=28 (15,3%)
Hématome	4 (2,2%)
Exposition de l'implant	3 (1,6%)
Sérome	2 (1,1%)
Déhiscence de la plaie	2 (1,1%)
Convulsions	2 (1,1%)
Fuite de LCR	2 (1,1%)
Œdème post-opératoire	2 (1,1%)

Implants en PEEK versus autogreffe osseuse

D'après les résultats rapportés dans les 2 études incluses, aucune différence significative relative au taux de complications n'a été identifiée avec les implants en PEEK par rapport aux autogreffes osseuses, (OR=0,13, IC_{95%}=[0,14 ; 1,138], Tau²=0,0204) ou au taux d'échec (OR=0,574, IC_{95%}=[0,06 ; 5,448], Tau²=0).

Implants en PEEK versus en titane

D'après les résultats rapportés dans les 2 études incluses, aucune différence significative relative au taux de complications n'a été identifiée avec les implants en PEEK par rapport aux autogreffes osseuses, (OR=0,127, IC_{95%}=[0,002 ; 8,864], Tau²=7,32) ou au taux d'échec (OR=0,170, IC_{95%}=[0,014 ; 2,11], Tau²=2,07).

Les résultats de cette méta-analyse doivent toutefois être interprétés avec précaution en raison des nombreuses limites méthodologiques : le nombre d'études incluses est faible (en particulier les études comparant les implants en PEEK à d'autres types d'implants), avec des durées de suivi variables (6 mois à 5 ans), la qualité des études incluses n'a pas été prise en compte, les études incluses étaient principalement à recueil rétrospectif des données, sans information sur les risques de biais, notamment de sélection. On note également l'hétérogénéité des études comparant les implants en PEEK par rapport aux implants en titane.

Etude de Jonkergouw et al.⁹

Il s'agit d'une étude bicentrique (2 centres aux Pays-Bas), non randomisée, en ouvert, avec collecte rétrospective des données, dont l'objectif était d'évaluer les caractéristiques et les facteurs de risque liés au patient et à l'intervention chirurgicale prédisposant les patients à un risque accru de complications après une cranioplastie en PEEK.

Tous les patients ayant subi une cranioplastie avec un implant en PEEK ont été inclus dans l'étude. Au total, 40 implants en PEEK ont été implantés chez 38 patients¹⁰.

Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques	N=38
Sexe, n(%)	
– Hommes	23 (60,5%)
– Femmes	15 (39,5%)
Âge, moyenne±SD	43,2±18,1
Causes de la craniectomie, n(%)	
– Traumatisme	13 (34%)

⁹ Jonkergouw J, van de Vijfeijken S, Nout E, Theys T, Van de Castele E, Folkersma H et al. Outcome in patient-specific PEEK cranioplasty : a two-center cohort study of 40 implants. Journal of cranio-maxillofacial surgery. 2016 ;44 :1266-1272

¹⁰ 2 patients ont eu une cranioplastie bilatérale

Caractéristiques	N=38
– AVC	15 (39%)
– Infection	2 (5%)
– Tumeur	8 (21%)
Délai avant la cranioplastie, n(%)	
– Cranioplastie immédiate	15 (38%)
– Cranioplastie différée	25 (63%)
Taille du défaut osseux, moyenne±SD	106,3±46,1 cm ²

Parmi les 40 implants en PEEK, 22 cranioplasties ont été réalisées suite à un échec de l'autogreffe osseuse (infection ou résorption osseuse), 2 suite à un échec d'un implant en PMMA ; 16 primo-implantation par un implant en PEEK ont été réalisées.

Résultats

Au total, 29 implants en PEEK n'ont entraîné aucune complication. 11 complications (26,5%) ont été rapportées chez 11 patients, dont :

- 5 infections ;
- 4 hématomes ;
- 1 fuite de liquide céphalo-rachidien (CSF) ;
- 1 incident lié à la plaie.

Parmi ces patients, 10 cranioplasties ont nécessité une chirurgie additionnelle, et 5 implants (12,5%) ont été retirés suite à une infection, dont 3 ont été re-stérilisés et ré-implantés, sans complication ultérieure ; 2 patients ont refusé une ré-implantation.

Aucun décès n'a été observé dans les 6 mois suivants la cranioplastie avec un implant en PEEK.

Concernant l'état neurologique des patients, 18 patients présentaient un statut neurologique normal avant et après la cranioplastie ; 10 patients (53%) présentant une altération neurologique avant la cranioplastie ne présentaient pas de changement après l'intervention, 8 patients présentaient une amélioration modérée et 1 patient (5%) une amélioration significative de leur statut neurologique après la cranioplastie.

Les résultats de cette étude doivent toutefois être interprétés avec précaution en raisons des nombreuses limites méthodologiques : nombre de sujets nécessaires non déterminé, absence de comparaison directe avec d'autres techniques, collecte rétrospective des données sans limitation du biais de sélection. Par ailleurs, la taille des défauts osseux n'était pas précisé dans l'étude.

Etude de Abu-Ghname et al.¹¹

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature dont l'objectif était de comparer les taux de complications entre différents matériaux de cranioplastie dans la population pédiatrique.

La revue de littérature a été conduite par 2 auteurs, sur différentes bases de données (dont Embase, MEDLINE, Cochrane, Scopus) sur la période de 1990 à 2017. Les critères d'inclusion des études étaient les suivants :

- Etudes rédigées en anglais ;
- Etudes rétrospectives et prospectives réalisées chez des humains ;
- Patients d'âge moyen < 18 ans ;
- Durée de suivi moyenne ≥ 1an ;

¹¹ Abu-Ghname A, Banuelos J, Oliver J, Vyas K, Daniels D, Sharaf B. Outcomes and complications of pediatric cranioplasty : a systematic review. Plast. Reconstr. Surg. 2019 ; 144 :433e

- Etudes rapportant les résultats suivants : incidents sur le site chirurgical¹², infections du site chirurgical, résorption du lambeau osseux ou du greffon, échec de l'implant

Les principaux critères de non inclusion étaient les suivants :

- Suivi < 1 an ;
- Etudes ne stratifiant pas les résultats selon le type de matériau de l'implant.

Les données extraites des études ont été regroupées selon le type de matériau de l'implant.

Une sous-analyse chez les patients d'âge moyen < 6,5 ans¹³ a été réalisée.

Au total, 20 études ont été inclus dans l'analyse, dont 5 études portaient sur la reconstruction par allogreffe, 10 sur la reconstruction par autogreffe et 5 sur les deux types de reconstruction. L'âge moyen des patients était de 4 à 17,4 ans.

La durée moyenne de suivi était de 1 à 10 ans, et la taille moyenne du défaut osseux était de 2,5 à 405 cm².

Au total, l'analyse a porté sur 640 patients, dont 439 patients (68,5%) ont subi une reconstruction par autogreffe, et 201 (31,5%) ont subi une reconstruction par allogreffe.

Parmi les patients ayant subi une cranioplastie par autogreffe, l'âge moyen était 4,9 à 12,9 ans et la taille moyenne du défaut osseux de 5,4 à 144 cm².

Parmi les patients ayant subi une cranioplastie par allogreffe, l'âge moyen était de 4 à 17,4 ans ; 60 (29,8%) patients ont reçu un implant en titane, 110 (54,7%) ont reçu un implant en PMMA, et 31 (15,4%) un implant en PEEK.

Résultats

Les taux de complications et d'échecs pour chaque type d'implants sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

	Infection, n(%)	Résorption osseuse n(%)	Total des incidents survenus au niveau du site chirurgical (n%)	Echec de l'implant n(%)
Autogreffes				
Greffon osseux frais	1 (0,4%)	12 (4,9%)	21 (8,8%)	7 (2,9%)
Lambeau osseux de banque d'allogreffe osseuse	20 (10,3%)	77 (39,7%)	99 (51%)	78 (40,2%)
Total autogreffes	21 (4,8%)	80 (20,3%)	120 (27,3%)	85 (19,4%)
Allogreffes				
Titane	2 (3,3%)	NA	4 (6,7%)	2 (3,3%)
PMMA	12 (10,9%)	NA	20 (18,2%)	18 (16,4%)
PEEK	5 (16,1%)	NA	7 (22,6%)	6 (19,3%)
Total allogreffes	19 (9,4%)	NA	1 (15,4%)	26 (12,9%)

Les résultats du sous-groupe de patients de moins de 6,5 ans¹⁴ sont détaillés ci-dessous.

¹² Sérome, hématome, déhiscence de la plaie, nécrose de la peau ou du lambeau osseux, infection du site chirurgical, résorption du lambeau osseux.

¹³ La croissance des os crâniens atteint sa taille adulte entre 5 et 7 ans.

¹⁴ 17 patients ont reçu un implant en PMMA, et 1 patient un implant en PEEK, cependant compte tenu des tailles inégales d'échantillon et de l'absence de complications rapportées, les résultats relatifs à ces implants ne sont pas rapportés

	Infection, n(%)	Résorption osseuse n(%)	Total des incidents survenus au niveau du site chirurgical (n%)	Echec de l'implant n(%)
Autogreffes				
Greffon osseux frais (n=43)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,6%)	1 (2,3%)
Lambeau osseux de banque osseuse (n=71)	10 (14%)	39 (54,9%)	47 (66%)	35 (49%)
Titane (n=37)	2 (5,4%)	0 (0%)	2 (5,4%)	2 (5,4%)

Les résultats de cette étude doivent toutefois être interprétés avec précaution en raisons des nombreuses limites méthodologiques : les études incluses étaient hétérogènes, monocentriques, avec recueil rétrospectif des données sans prise en compte des risques de biais. , manque de données sur les patients (taille, localisation et cause de la craniectomie). Par ailleurs, aucune étude n'a comparé directement les différents matériaux des implants. Enfin, aucune donnée sur l'utilisation des implants en PEEK chez les enfants de moins de 6,5 ans n'est fournie.

Etude de Van de Vijfeijken et al.¹⁵

Il s'agit d'une analyse de la littérature dont l'objectif était de documenter les risques liés à différents matériaux utilisés pour la réalisation de cranioplasties.

La revue de littérature a été réalisée par 2 auteurs, sur différentes bases de données (dont Embase, MEDLINE, Cochrane) jusqu'en 2017. Les critères d'inclusion des études étaient les suivants :

- Etude clinique portant sur des humains ;
- Etude portant sur les cranioplasties ;
- Etude portant sur une craniectomie associée à une cranioplastie ;
- Etude portant sur une cranioplastie avec des matériaux alloplastiques.

Les principaux critères de non inclusion étaient les suivants :

- Etude portant sur une craniectomie avec remplacement simultané par une autogreffe osseuse
- Etude ne rapportant pas les résultats par matériau ;
- Etude au cours de laquelle plus de 6 implants différents ont été utilisés.

Les critères de jugement principaux, non hiérarchisés, étaient les taux d'infection, de résorption et de retrait de l'implant.

Au total, 228 études ont été incluses dans l'analyse, dont 201 séries de cas, 20 rapports de cas, 5 études de cohorte et 2 études contrôlées randomisées. L'analyse a porté sur 10 346 cranioplasties. Les caractéristiques des patients inclus sont détaillées ci-dessous.

Caractéristiques	N=7749
Sexe, n(%)	
– Hommes	4 197 (54,2%)
– Femmes	3 552 (45,8%)
Âge, intervalle	0 ; 90 ans
Diagnostic initial, n(%)	
– Traumatisme	3 352 (41,1%)
– AVC	2 100 (25,8%)
– Infection	222 (2,7%)
– Tumeur	1 365 (16,8%)

¹⁵ Van de Vijfeijken S, Münker J, Spijker R, Karssemakers L, Vandertop W, Becking A et al. Autologous bone is inferior to alloplastic cranioplasties : Safety of autograft and allograft materials for cranioplasties, a systematic review

– Révision	31 (0,4%)
– 2ème intention après autogreffe osseuse	266 (0,3%)
– Epilepsie	5 (0,1%)
– Déformation congénitale	261 (3,2%)
– Autre	546 (6,7%)
Localisation	
– Frontale	627 (15,3%)
– Frontotemporopariétal	535 (13%)
– Temporopariétal	79 (1,9%)
– Pariéto-occipital	12 (0,3%)
– Frontotemporal	538 (13,1%)
– Temporal	427 (10,4%)
– Frontopariétal	70 (1,7%)
– Fronto-temporo-pariéto-occipital	1 (0%)
– Pariétal	265 (6,5%)
– Pariéto-occipital	11 (0,3%)
– Occipital	65 (1,6%)
– Pariéto-temporal	1 (0%)
– Autre	1471 (35,9%)
Matériau	
– Autogreffe osseuse	3335 (32,2%)
– PMMA	1644 (15,9%)
– Titane	1829 (17,7%)
– PEEK	250 (2,4%)
– Hydroxyapatite	905 (8,7%)
– Autre	2383 (23%)

Résultats

Les résultats relatifs aux critères de jugement sont rapportés ci-dessous.

Complications, n(%)	PEEK	PMMA	TITANE	Greffe autologue	Hydroxyapatite	Autre
Hématome	9 (4%)	31 (2,1%)	50 (2,8%)	58 (2,3%)	14 (1,7%)	8 (0,3%)
Sérome	1 (0,7%)	8 (0,5%)	27 (1,5%)	9 (0,4%)	5 (0,6%)	5 (0,2%)
Infection	14 (5,9%)	122 (7,8%)	93 (5,4%)	210 (6,9%)	29 (3,3%)	82 (3,5%)
Résorption osseuse	0 (0%)	1 (0,2%)	0 (0%)	222 (1,3%)	1 (0,4%)	2 (0,2%)
Fuite de LCR	3 (1,3%)	10 (0,7%)	14 (0,8%)	68 (2,7%)	1 (0,1%)	22 (1%)
Migration de l'implant	0 (0%)	7 (0,5%)	1 (0,1%)	7 (0,3%)	0 (0%)	1 (0%)
Epilepsie	1 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Problème de cicatrisation	3 (1,3%)	8 (0,5%)	23 (1,3%)	27 (1,1%)	8 (0,9%)	42 (1,8%)
Retrait de l'implant	18 (7,4%)	104 (7,9%)	100 (6,7%)	250 (10,4%)	21 (2,5%)	72 (3,2%)

Les résultats de cette étude doivent toutefois être interprétés avec précaution en raisons des nombreuses limites méthodologiques : fiabilité discutable des taux d'infection et de résorption rapportés car dans un nombre important d'études ces critères étaient mal ou non définies, report subjectif des données relatives à l'état neurologique ou esthétique, manque de données relatives aux caractéristiques des défauts osseux dans certaines études. Par ailleurs, les implants en hydroxyapatite étaient implantés pour des défauts osseux de taille plus faible et moins risqués, ayant pu fausser les conclusions de l'étude. Enfin, les durées de suivi des patients n'étaient pas fournies.

4.1.1.2 Données spécifiques

Rapport de suivi post-commercialisation¹⁶

Il s'agit d'un rapport résumant les résultats du suivi post-commercialisation conformément aux exigences du règlement MDR 2017/745.

Cette évaluation est basée sur le suivi systématique après mise sur le marché par des enquêtes¹⁷ auprès des clients sur les complications, les réclamations et les incidents, entre juillet 2000 et décembre 2023, liés aux implants sur mesure 3di BIOVERIT II, PEEK et TITANE.

Au total, entre juillet 2000 et décembre 2023, 6 046 implants sur mesure 3di ont été implantés, dont :

- 1 503 implants BIOVERIT II ;
- 289 implants TITANE ;
- 4 254 implants PEEK.

Ces éléments ne peuvent cependant pas être retenus car il ne correspond pas aux attentes de la commission¹⁸ puisqu'ils n'ont pas fait l'objet d'une publication ou qu'aucun rapport d'étude signé des investigateurs n'a été fourni.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Aucun événement indésirable n'a été rapporté dans le monde entre 2019 et 2023.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, la demande repose sur un rapport de suivi post-commercialisation non publié et qui ne correspond pas aux attentes de la commission¹⁸.

Les études non spécifiques ont évalué les taux de succès et de complications des implants sur mesure en PEEK. Ces études ont porté sur 504 implants en PEEK au total, dont 31 implantés chez des enfants, avec une période de suivi de 1 à 10 ans. Elles rapportent des taux de complications de 15,3% à 26,5% chez les adultes, et de 22,6% chez les enfants, dont 5,9 à 12,5% d'infections chez les adultes et 16,1% chez les enfants, et 2,2 à 10% d'hématomes chez les adultes. Elles rapportent également 7,4 à 8,7% d'échec/retrait d'implants chez les adultes et 19,3% chez les enfants. Les principales causes de cranioplasties rapportées chez les adultes étaient des traumatismes, des tumeurs ou des AVC.

La méta-analyse n'a rapporté aucune différence significative en termes de taux de complications entre les différents types d'implants (PEEK, titane et autogreffes osseuse).

¹⁶ Rapport de suivi clinique post-commercialisation. 3di GmbH. Version du 28/03/2024

¹⁷ Depuis 2000, un retour du client est recueilli et enregistré dans une base de données pour chaque produit entre 3 et 6 mois après la livraison. La base de données est évaluée deux fois par an par le responsable de la sécurité de l'entreprise.

¹⁸ LPPR : Dépôt d'un dossier auprès de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. HAS ; 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-01/guide_fabricant_2016_01_11_cnedimts_vd.pdf

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Lorsqu'un apport osseux est nécessaire, notamment dans la reconstruction crânienne, l'autogreffe est décrite dans la littérature comme le « gold standard ». La morbidité du site donneur et la quantité d'os disponible sont les principales limites. Le recours à d'autres matériaux osseux est envisagé dans le but de s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os autologue (douleur, inflammation, infection). De plus, ils constituent une alternative quand la qualité d'os autologue et/ou sa faible quantité ne permet pas le prélèvement.

Ainsi, l'utilisation d'os autologue est privilégiée si le contexte clinique le permet. Il peut être remplacé par de l'allogreffe ou du substitut osseux d'origine synthétique ou d'origine animale. Cependant, leur présentation n'est pas toujours adaptée aux défauts crâniens, notamment dans le cas de volume important (supérieur à 35 cm²).

Enfin, les prothèses métalliques (titane, alliage) font également partie des alternatives thérapeutiques. Ces diverses solutions thérapeutiques ne s'accompagnent pas d'ostéogenèse 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/ou fronto-temporale).

Conclusion sur l'intérêt du produit

La Commission souligne l'absence de données cliniques spécifiques de l'implant osseux sur mesure 3di en PEEK. Les données non spécifiques ne rapportent pas de différence entre les différents types d'implants évalués, notamment en termes de complications. Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que l'intérêt de l'implant osseux sur mesure 3di en PEEK ne peut être déterminé.

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 crânio-encéphaliques ayant conduit à l'intervention neurochirurgicale et aggravées en raison de phénomènes ischémiques au pourtour de la craniectomie,

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

Les défauts osseux crâniens peuvent 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.

A titre informatif, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) indiquent qu'il y a eu 1753 actes de cranioplastie de la voûte en 2022 (LAMA009) et 508 actes associés à une cranioplastie fronto-temporale (LAFA004 et LAPA006).

En 2023, 1 820 actes correspondant aux codes LAFA011, LAMA007, LAPA015, LAPA016, LAPA005 ont également pu conduire à une cranioplastie.

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

	Libellé	2019	2020	2021	2022	2023
LAMA009	Cranioplastie de la voûte	1 601	1 352	1 672	1 791	1 874
LAFA004	Exérèse de tumeur de la voûte du crâne avec cranioplastie	243	203	235	233	240
LAPA006	Taille et transposition de volet crânien sans cranioplastie	198	211	212	283	397
LAFA011	Exérèse de tumeur de la voûte du crâne sans cranioplastie	306	243	338	307	304
LAMA007	Réduction du plancher de l'orbite, par abord direct	1 188	969	1 042	1 116	1 146
LAPA015	Mise à plat de lésion infectieuse postopératoire de la voûte du crâne (calvaria), par reprise de l'abord précédent	211	203	219	211	254
LAPA016	Taille et transposition de volet crânien n'intéressant pas les orbites, avec remodelage du pôle postérieur du crâne	115	124	126	94	88
LAPA005	Taille et transposition de volet crânien n'intéressant pas les orbites, sans remodelage du pôle postérieur du crâne	126	136	136	132	136

4.2.3 Impact

L'implant sur mesure 3di en PEEK 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

Compte tenu des conséquences neurologiques et du retentissement psychologique et social d'une altération de la voûte crânienne, il existe un intérêt de santé publique des substituts osseux sur mesure pour sa reconstruction. Toutefois, en l'absence de données cliniques spécifiques, l'intérêt propre de l'implant osseux sur mesure 3di en PEEK pour la santé publique ne peut être établi.

4.3 Conclusion sur le Service Attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu (SA) est insuffisant pour l'inscription de l'implant osseux sur mesure 3di en PEEK sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.