



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

23 novembre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	INTERSTIM , système neuromodulateur des racines sacrées (S3), implantable
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	MEDTRONIC INC (U.S.A.)
Demandeur :	MEDTRONIC FRANCE
Données disponibles :	<p>Les principales données cliniques en faveur d'INTERSTIM dans les troubles mictionnels sont issues de l'étude MDT103 et ont conduit la Commission à donner un avis favorable à l'inscription à la LPPR en 2002, 2005 et 2008. Quatre nouvelles études spécifiques à INTERSTIM sont fournies pour le renouvellement :</p> <ul style="list-style-type: none">- Une étude de suivi rapporte les données d'efficacité et de tolérance à long terme (5 ans) chez les patients implantés dans le cadre de l'étude initiale MDT 103.- Le registre Suisse, étude prospective multicentrique ayant inclus 209 patients, rapporte le suivi à 24 mois maximum des 91 patients implantés.- L'étude Powell, étude rétrospective, documente la longévité d'INTERSTIM.- Les résultats de l'étude observationnelle, réalisée dans le cadre de la demande d'étude post-inscription émise par la CEPP pour le renouvellement d'inscription, sont présentés.
Service Rendu (SR) :	<p>Service Rendu suffisant en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none">- l'intérêt thérapeutique dans les troubles mictionnels concernés,- l'intérêt de santé publique, compte tenu du caractère de gravité des pathologies concernées et de l'existence d'un besoin thérapeutique non couvert.
Indications :	<ul style="list-style-type: none">- rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (troubles dits "rétentionnistes"), rebelle aux traitements conservateurs ;- pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité et impériosité invalidante (troubles dits "irritatifs"), rebelles aux traitements conservateurs.

Eléments conditionnant le SR :	<ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation : 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - Réalisation du test de neuromodulation sacrée d'une durée minimale de 7 jours par un médecin rééducateur ou un urologue, suivi d'une phase post-test de 3 jours. - Bénéfice supérieur à 50 % sur l'un au moins des critères d'évaluation du test de stimulation pré-implantation (catalogue mictionnel, échelle visuelle analogique). - Implantation par un urologue travaillant dans un centre possédant l'infrastructure opératoire adaptée (radiologie), ayant reçu une formation au matériel, à la technique d'implantation et aux paramétrages.
Amélioration du SR :	Amélioration mineure (ASR IV) par rapport aux autres traitements de deuxième intention	
Type d'inscription :	Nom de marque	
Durée d'inscription :	3 ans	
Conditions du renouvellement :	Suivi des patients implantés afin de documenter le maintien de l'efficacité à moyen ou long terme, la morbidité et le pourcentage de révision chirurgicale ; ce suivi pourra être réalisé sur un nombre restreint de centres représentatifs.	
Population cible :	Estimée 3000 implantations définitives / an après 9 200 tests de stimulation / an	

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale du système implantable INTERSTIM, modèle I et modèle II.

▪ Modèles et références

▪ *Eléments à usage individuel et unique :*

Composant	Fonction	Référence <i>INTERSTIM I</i>	Référence <i>INTERSTIM II</i>
Neurostimulateur	Stimulateur des racines sacrées autonome programmable	3023	3058
Electrodes quadripolaires	Stimulation test et définitive	3889, 3093	3889, 3093
Extension	Assure la liaison sonde - stimulateur	3095	non applicable
Kit d'introduction	Permet la mise en place percutanée de l'électrode	3550-18	3550-18
Programmateurs patient (télécommande)	Ajustement des valeurs de stimulation par le patient, dans les limites programmées par le médecin	3031A et 3037	3037

▪ *Elément à usage individuel :*

Stimulateur test	Stimulateur temporaire pour tests de stimulation avant implantation	3625	3625
------------------	---	------	------

▪ *Eléments à usage individuel optionnels :*

Aimant de contrôle	Commande marche / arrêt du stimulateur (si fonction activée)	7452	non applicable
Antenne (facultative)	Permet d'utiliser le programmeur patient sans l'appliquer au regard du neuromodulateur	7440 (pour programmeur 3031A) 37092 (pour programmeur 3037)	37092

D'autres éléments à usage non individuel sont nécessaires pour la programmation (console de programmation médecin et cartouche logiciel Memory Mod).

▪ Conditionnement

Unitaire stérile.

▪ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

- Rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (troubles dits "rétentionnistes"), rebelle aux traitements conservateurs ;
- Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité et impériosité invalidante (troubles dits "irritatifs"), rebelles aux traitements conservateurs.

Historique du remboursement

Le neurostimulateur INTERSTIM I est admis au remboursement dans les troubles mictionnels depuis l'arrêté du 23 octobre 2002. Par les avis du 22 mai 2002 (inscription) et du 21 décembre 2005 (renouvellement), la Commission a attribué à INTERSTIM I un service rendu suffisant dans les troubles mictionnels avec une amélioration du service rendu importante (ASR II) par rapport aux autres traitements de deuxième intention.

Le neurostimulateur INTERSTIM II est admis au remboursement dans les troubles mictionnels depuis l'arrêté du 27 février 2009. Par l'avis du 10 juin 2008, la Commission a attribué à INTERSTIM II un service attendu suffisant avec une absence d'amélioration (ASA V) par rapport à INTERSTIM I.

Le système INTERSTIM (modèle I et II) a également reçu un avis favorable de la CNEDIMTS pour une prise en charge dans l'incontinence fécale, rebelle aux traitements conservateurs avec une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle (avis CNEDIMTS du 8 décembre 2009).

La demande de renouvellement faisant l'objet de cet avis concerne les indications urinaires du système INTERSTIM (modèle I et II).

Ce renouvellement d'inscription avait été conditionné par la Commission à la réalisation d'une étude portant sur l'ensemble des patients implantés (analyse du bénéfice clinique, des complications et de la durée de vie du dispositif).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

DMIA, notification par TÜV Product Service (0123), Allemagne.

■ Description

INTERSTIM est un système de neuromodulation par stimulateur implantable autonome composé des éléments à usage individuel suivants :

- Stimulateur implantable INTERSTIM ;
- Électrode implantable utilisée pour la phase de test et la stimulation définitive ;
- Extension ;
- Programmeur patient.

■ Fonctions assurées

Stimulation électrique continue des racines sacrées S3, à des fins de modulation des fonctions sphinctériennes. Longévité minimale garantie : 5 ans.

■ Acte ou prestation associée

Actes actuellement inscrits à la CCAM dans les indications « *incontinence par impériosité ; pollakiurie sans incontinence, rétention urinaire chronique* » :

- AHLA003 : Implantation d'une électrode définitive sur une racine nerveuse sacrale par abord direct, avec implantation souscutanée d'un générateur de neuromodulation ;
- AHLB018 : Implantation d'une électrode test sur une racine nerveuse sacrale pour neuromodulation, par voie transcutanée.

En janvier 2010, la Commission d'évaluation des actes professionnels avait rendu un avis favorable à l'inscription d'actes complémentaires : implantation ; changement ; ablation de générateur et de sonde de stimulation définitive et réglage et/ou programmation de générateur. Ces actes ne sont pas encore codés à la CCAM.

Service rendu

1. Intérêt du produit

1.1 Analyse des données : évaluation du rapport effet thérapeutique/risques liés à l'utilisation

Quatre nouvelles études spécifiques à INTERSTIM sont apportées au dossier de demande de renouvellement :

Etude PAS¹

Il s'agit d'une étude de suivi à long terme (5 ans) demandée par la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en post-inscription. Cent soixante-trois patients ont été suivis prospectivement (n=34) ou rétrospectivement (n=129 déjà implantés et suivis dans le cadre de l'étude initiale MDT 103). Au total, 152 patients ont été implantés et suivis sur une durée moyenne de 49,3 +/- 15,9 mois. Le succès était défini par une amélioration d'au moins 50% du critère clinique évalué.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	suivi à 1 an nombre de patients	suivi à 5 ans nombre de patients	critère évalué	succès à 5 ans
Incontinence urinaire (n = 96)	87	65	-nombre de fuites	56/96 (58%)
Impériosité (n= 28)	24	13	- nombre de mictions par jour - volume uriné ou sur l'urgence avant miction	10/25 (40%) 14/25 (56%)
Rétention urinaire (n = 31)	27	27	- nombre de sondage par jour - volume évacué par sondage	18/31 (58%) 21/31 (71%)

En termes de tolérance à 5 ans, 43 patients sur les 152 patients implantés ont ressenti des douleurs à la stimulation ou une modification de la stimulation (28,3%).

Une révision chirurgicale a été nécessaire pour 60 patients sur 152 (39,5%).

Les principales causes, isolées ou associées, de ces révisions chirurgicales étaient les suivantes :

cause de la réintervention	nombre de patients
changement du stimulateur	36
repositionnement du stimulateur	12
repositionnement du stimulateur et électrode	10
repositionnement de électrode	10
explantation pour effet indésirable ou perte d'efficacité	16

Une explantation définitive a été réalisée pour 9 patients.

Registre suisse²

Ce registre a été réalisé à la demande des autorités Suisses dans le cadre de la prise en charge du neurostimulateur. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique ayant inclus 209 patients. Le test a été positif pour 102 patients et seulement 91 ont été implantés.

¹ Van Kerrebroeck P.E.V. et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction : Outcomes of a prospective, worldwide, clinical study. J Urol 2007 ; 178 : 2029-34

² Kessler T. et al. Sacral neuromodulation for refractory lower urinary tract dysfunction : results of a nationwide registry in Switzerland. Eur Urol 2007 ; 51 (5) : 1357-63

Les résultats d'efficacité sont décrits dans le tableau ci-dessous :

indication	durée du suivi	succès nombre de patients
Incontinence urinaire n=71	24 mois (8-37)	50 sur 71
Rétention urinaire n=13	12 mois (5-29)	9 sur 13
Douleurs pelviennes chroniques n=7	10 mois (5-11)	5 sur 7

En termes de tolérance, 6 patients sur les 91 implantés ont eu recours à une révision chirurgicale (infection n=1, migration de l'électrode n=2, rupture de l'électrode n=1, migration du stimulateur n=1, dysfonctionnement après un examen IRM n=1).

Étude Powell³

Cette étude a été fournie pour documenter la longévité du neuromodulateur INTERSTIM. Cette étude monocentrique rétrospective documente le suivi de 22 patients implantés depuis 59,9 mois en moyenne (les valeurs extrêmes ne sont pas précisées).

Sur les 22 patients, 4 ont subi une réintervention, entre 6,4 et 9 ans après la pose, pour changement de la pile. Trois autres patients ont été explantés en raison d'une perte d'efficacité définitive pour 2 d'entre eux.

Résultats de l'étude post-inscription⁴ demandée par la CEPP

Suite à la demande d'étude par la CEPP dans ses avis du 22 mai 2002 et du 21 décembre 2005, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude observationnelle mise en place en 2003 dans 90 centres implanteurs en France. L'objectif de cette étude était de recueillir des données à long terme sur l'efficacité et les événements indésirables du dispositif de neuromodulation INTERSTIM dans la pratique courante en France.

Quarante-quatre centres ont participé à l'étude parmi les 90 centres où l'étude avait été mise en place. Parmi les 3 792 patients implantés avec un neuromodulateur INTERSTIM, 1 418 (37,4%) ont été inclus dans l'étude. L'âge médian des patients était de 63 ans [étendue : 51 – 74] et 85,4% sont des femmes. Les diagnostics étaient : l'hyperactivité vésicale (n=1 170), la rétention urinaire (n=151), la cystite interstitielle (n=22) et les douleurs pelviennes (n=20). Les indications retenues par la HAS étaient donc respectées pour 1 321 patients parmi les 1 363 patients pour lesquels les données sont disponibles, soit dans 93,2% de l'ensemble des patients inclus dans l'étude.

Des examens de suivi étaient disponibles pour 1 172 patients sur les 1 418 patients inclus (82,7%), soit un total de 17,3% de données manquantes. Le suivi médian était de 12 mois [étendue : 6 – 60 mois]. Plus de la moitié des patients avaient un suivi inférieur à 1 an. Parmi ces 1 321 patients, 1 120 avaient un suivi disponible, soit 15,2% de données manquantes. Une amélioration clinique était rapportée pour 915 patients, soit 81,7% des patients ayant des données de suivi disponibles et 69,2% des patients inclus dans ces indications.

Concernant les événements indésirables (EI), 658 EI étaient rapportés chez 524 patients, soit 44,7% des patients suivis et 37,0% des patients inclus. Les deux événements les plus fréquemment rapportés étaient la perte d'efficacité dans 244 cas (20,8% des patients suivis), et les douleurs dans 168 cas (14,3% des patients suivis).

En conclusion, les résultats de cette étude portent sur un tiers des patients implantés dans la moitié des centres où l'étude a été mise en place. Aucun élément ne permet d'assurer la représentativité tant des centres participants que des patients inclus dans cette étude par rapport aux pratiques courantes en France. Par conséquent et compte tenu de l'absence complète de mesures prises pour limiter les différents biais, les résultats de cette étude ne peuvent pas être considérés comme valides.

³ Powell C.R. et al. Long-term outcomes of urgency-frequency syndrome due to painful bladder syndrome treated with sacral neuromodulation and analysis of failures. J Uro 2010 ; 183 : 173-6

⁴ Chartier-Kasler E et al. Neuromodulation sacrée avec le système INTERSTIM : résultats du registre national français. Prog Urol 2010, doi :10.1016/j.purol.2010.05.008 (accepté, article sous presse)

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La neuromodulation est un traitement symptomatique de deuxième intention des troubles mictionnels rebelles.

Les traitements de première intention sont :

- la rééducation périnéale ;
- les traitements pharmacologiques (anticholinergiques, etc...) ;
- l'élimination ou le traitement de toute cause de rétention urinaire.

Les traitements de deuxième intention, en dehors de la neuromodulation, sont essentiellement palliatifs :

- dans les états dits "rétentionnistes" : le sondage vésical (à demeure ou par autosondage) ;
- dans l'incontinence par troubles dits "irritatifs" : les poches de recueil, les protections absorbantes ;
- dans l'impériosité / la pollakiurie sans incontinence : la modification des habitudes de vie (restriction des déplacements), les poches de recueil, les protections absorbantes.

Il existe par ailleurs des traitements chirurgicaux « destructifs et invasifs » de dernier recours, notamment l'entérocystoplastie d'agrandissement dans l'incontinence par troubles dits "irritatifs".

Dans les troubles mictionnels concernées, la neuromodulation des racines sacrées est un traitement de deuxième intention après échec des mesures de première intention.

Au total, la Commission estime que le système INTERSTIM a un intérêt thérapeutique dans les troubles mictionnels concernés. Toutefois, la Commission souhaiterait disposer de données de suivi documentant le maintien de l'efficacité à moyen ou long terme, la morbidité et le pourcentage de révision chirurgicale.

2. Intérêt de santé publique rendu

2.1 Gravité de la pathologie

Le caractère habituel de gravité des troubles mictionnels est variable.

- les troubles dits "rétentionnistes" peuvent entraîner à terme une altération de la fonction rénale;
- les troubles dits "irritatifs" entraînent une dégradation plus ou moins marquée de la qualité de vie.

Au total, les troubles mictionnels sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation plus ou moins marquée de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La prévalence de l'incontinence urinaire en médecine générale est estimée entre 10 et 53% selon la population étudiée et la définition retenue de l'incontinence urinaire⁵.

Aucune donnée épidémiologique correspondant aux indications précises du système INTERSTIM dans les troubles mictionnels n'est identifiée par la Commission.

2.3 Impact

Le système INTERSTIM répond à un besoin thérapeutique non couvert. Seuls des traitements palliatifs sont disponibles (poches ou protections absorbantes dans la pollakiurie et sondage pour les rétentions urinaires).

⁵ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale - Actualisation. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2003.

Au total, la Commission estime que le système INTERSTIM a un Service Rendu suffisant dans les indications de troubles mictionnels concernés pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations, prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

Eléments conditionnant le Service Rendu

■ **Spécifications techniques minimales**

Sans objet.

■ **Modalités d'utilisation et de prescription**

- Réalisation du test de neuromodulation sacrée d'une durée minimale de 7 jours par un médecin rééducateur ou un urologue, suivi d'une phase post-test de 3 jours.
- Bénéfice supérieur à 50 % sur l'un au moins des critères d'évaluation du test de stimulation pré-implantation (catalogue mictionnel, échelle visuelle analogique).
- Implantation par un urologue travaillant dans un centre possédant l'infrastructure opératoire adaptée (radiologie), ayant reçu une formation au matériel, à la technique d'implantation et aux paramétrages.

Amélioration du Service Rendu

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une Amélioration du service rendu mineure (ASR IV) du système INTERSTIM par rapport aux autres traitements de deuxième intention.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Suivi des patients implantés afin de documenter le maintien de l'efficacité à moyen ou long terme, la morbidité et le pourcentage de révision chirurgicale ; ce suivi pourra être réalisé sur un nombre restreint de centres représentatifs. Les centres seront sélectionnés afin d'avoir un échantillon le plus représentatif possible de l'ensemble des centres, sur des critères de statut public / privé, de niveau d'activité et de répartition géographique, notamment.

Durée d'inscription proposée :

3 ans.

Population cible

L'estimation de la population cible proposée par la Commission en 2002, 2005 et 2008, toutes indications urologiques confondues, est maintenue. Cette estimation, fondée sur une sous-déclaration des symptômes et un sous-diagnostic des patients concernés, est de :

- 9 200 patients par an candidats aux tests de stimulation ;
- 3 066 patients par an candidats à l'implantation définitive.

A titre d'information, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) recensent, dans l'ensemble des établissements privés ou publics :

Actes CCAM (chapitre 01.05.06.05)	2007	2008	2009
AHLA003 : Implantation d'une électrode définitive sur une racine nerveuse sacrale par abord direct, avec implantation sous-cutanée d'un générateur de neuromodulation	723	848	1008
AHLB018 : Implantation d'une électrode test sur une racine nerveuse sacrale pour neuromodulation, par voie transcutanée	978	1109	1226

La Commission évalue la population cible, dans les indications retenues, à environ 3 000 patients implantés par an. La population rejointe est actuellement nettement inférieure (1000 implantations par an).