



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

26 mai 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	PRECISION , système implantable et rechargeable de neurostimulation médullaire
Modèles et références:	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	Boston Scientific Corporation
Demandeur :	Boston Scientific SA
Données disponibles :	La demande du fabricant repose sur deux études cliniques et sur la démonstration d'équivalence de PRECISION et de RESTORE ULTRA sur des critères techniques. <u>1- Etudes cliniques :</u> Deux études cliniques spécifiques au système PRECISION sont fournies par le demandeur afin d'argumenter le rapport effet thérapeutique / risques et effets indésirables de son dispositif. L'étude IDE documente la faisabilité de l'implantation chez 49 patients. La qualité de suivi des patients (seulement 38 patients évalués à 3 mois, 33 à 6 mois, 12 à 12 mois et 4 à 18 mois) ne permet pas de tirer des conclusions. L'objectif de la seconde étude était d'évaluer chez 12 patients, si la diminution de 50% de score de douleur selon l'échelle EVA devait constituer le seul facteur prédictif d'efficacité de la neurostimulation. La qualité de suivi des patients (11 patients évalués à 3 mois, 12 à 6 mois, et seulement 4 à 12 mois et 3 à 18 mois) ne permet pas de tirer des conclusions. Les deux études présentées sont non comparatives et de faible valeur méthodologique. En l'absence de résultats à 12 mois minimum pour l'ensemble des patients implantés, la Commission considère que les données fournies ne permettent pas de se prononcer sur l'intérêt spécifique du système PRECISION. <u>2- Démonstration de l'équivalence technique entre PRECISION et RESTORE ULTRA :</u> La CEPP ne formule pas d'objection particulière au sujet de l'équivalence technique (paramètre de stimulation, électrodes, boîtier, batterie) revendiquée par le fabricant entre PRECISION et RESTORE ULTRA.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - o l'intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles, - o l'intérêt de santé publique au vu de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients en impasse thérapeutique concernés.
Indications :	<u>Patients nécessitant un niveau élevé de stimulation</u>, se traduisant par : - o une durée de vie inférieure à 30 mois après primo-implantation d'un neurostimulateur médullaire implantable non rechargeable (ITREL 3, GENESIS) ; - o ou un seuil de stimulation d'une amplitude supérieure à 3,5 V à l'issue de la phase de stimulation test (patients naïfs). <u>Dans les indications suivantes :</u> - Douleurs chroniques neuropathiques irréductibles, après échec des autres moyens thérapeutiques, secondaires à : - o des radiculalgies chroniques (sciatalgies, cruralgies, cervico-brachialgies), - o une lésion nerveuse périphérique, post-traumatique ou post-chirurgicale, - o une amputation (algo-hallucinoïse), - o un syndrome régional douloureux complexe (dystrophies sympathiques réflexe, causalgies périphériques). - Douleurs ischémiques périphériques type artérite de stade III, IV

Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	- Prise en charge médicale pluridisciplinaire : - o Dans le cadre d'une consultation douleur pour la validation de l'indication, l'évaluation des résultats de la stimulation-test et le suivi post-implantation. - o Implantation du système par une personne différente, formée à ce type de geste. - Suivi à long-terme dans le cadre de la consultation douleur, permettant l'adaptation des paramètres de stimulation, des traitements médicamenteux et l'atteinte des objectifs de diminution de la douleur. - La validation de l'indication implique : - o Une évaluation des différents facteurs psycho-somatiques pouvant influencer sur l'état du patient et pouvant justifier son exclusion. - o L'adhésion du patient aux objectifs du traitement. - o Le contrôle des conditions organiques permettant la mise en place du dispositif, notamment l'intégrité satisfaisante des cordons postérieurs (Potentiels Evoqués Somesthésiques satisfaisants). - o La réalisation d'un test de stimulation épidurale préalable à l'implantation définitive, d'une durée minimale de 10 jours avec « retour au domicile souhaité », préalable à l'implantation, avec prise en charge médicale en ambulatoire des patients. L'amélioration de la douleur doit être égale à au moins 50%.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V du système de neurostimulation PRECISION, incluant les électrodes, par rapport aux autres neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables (RESTORE, RESTORE ADVANCED, RESTORE ULTRA).
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions du renouvellement :	- Mise en place d'un registre analysant l'ensemble des patients implantés, portant notamment sur l'efficacité à long terme, les complications, les taux de révision et d'explantation définitive du système. Les résultats de cette étude devront être soumis à la CEPP pour examen une fois par an. Le renouvellement sera subordonné à la présentation des résultats complets de l'étude. - Présentation des résultats de l'étude en cours (étude EVIDENCE).
Population cible :	Au total, la population cible du système PRECISION ne peut être déterminée avec précision. Le système PRECISION devrait s'adresser à 15 % de la population cible des neurostimulateurs médullaires implantables non rechargeables (ITREL 3, GENESIS). Le nombre d'implantations étant estimé entre 550 et 1.100 par an pour les systèmes de neurostimulation non rechargeables (ITREL 3, GENESIS), PRECISION devrait concerner de l'ordre de 82 à 165 patients par an.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Eléments implantables à usage individuel et unique	Longueurs	Références
Stimulateur médullaire implantable PRECISION	-	M365SC1110020
Sonde percutanée Linear	30 cm	M365SC2138300
	50 cm	M365SC2138500
	70 cm	M365SC2138700
Sonde percutanée Linear Stimulating Tip Enhanced Stylet	30 cm	M365SC2218300
	50 cm	M365SC2218500
	70 cm	M365SC2218700
	50 cm	M365SC221850T0
Sonde percutanée Linear Enhanced Stylet	30 cm	M365SC2158300
	50 cm	M365SC2158500
	70 cm	M365SC2158700
	50 cm	M365SC215850T0
Extension de sonde PRECISION	25 cm	M365SC3138250
	35 cm	M365SC3138350
	55 cm	M365SC3138550
Adaptateur PRECISION Connector M1	35 cm	M365SC9004350
	55 cm	M365SC9004550
	70 cm	M365SC9004700
Sonde chirurgicale Artisan Slotted Contact (2x8)	50 cm	M365SC8120500
	70 cm	M365SC8120700

Eléments non implantables à usage individuel	Références
Télécommande patient PRECISION	M365SC52100
Chargeur PRECISION	M365SC53120
Station de base pour chargeur PRECISION	M365SC53050

Eléments non implantables à usage individuel, réutilisable	Références
Stimulateur externe d'essai temporaire PRECISION	M365SC51100

Eléments non implantables à usage non individuel	Références
Logiciel de programmation Bionic Navigator	M365SC715040
Manette (joystick) patient pour la programmation de PRECISION	M365SC54000

■ Conditionnement

-

■ Applications

La demande d'inscription concerne les patients répondant à la stimulation des neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables :

Patients nécessitant un niveau élevé de stimulation, se traduisant par :

- une durée de vie inférieure à 30 mois après primo-implantation d'un neurostimulateur médullaire implantable non rechargeable (ITREL 3, GENESIS)

- ou un seuil de stimulation d'une amplitude supérieure à 3,5 V à l'issue de la phase de stimulation test (patients naïfs)

Dans les indications suivantes :

- Douleurs chroniques neuropathiques irréductibles, après échec des autres moyens thérapeutiques, secondaires à :
 - des radiculalgies chroniques (sciatalgies, cruralgies, cervico-brachialgies),
 - une lésion nerveuse périphérique, post-traumatique ou post-chirurgicale,
 - une amputation (algo-hallucinose),
 - un syndrome régional douloureux complexe (dystrophies sympathiques réflexe, causalgies périphériques).
- Douleurs ischémiques périphériques type artérite de stade III, IV

Historique du remboursement

Il s'agit d'une seconde demande d'inscription. Lors de la première demande d'inscription la CEPP avait attribué un SA insuffisant (avis du 12/12/2007).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ **Marquage CE**

Classe III / Dispositif Médical Implantable Actif.

Les marquages CE des différents composants du dispositif ont été délivrés par l'Organisme Notifié TÜV SÜD Product Service GmbH (0123) aux dates suivantes :

	Références	Date d'obtention du marquage CE
Stimulateur médullaire implantable PRECISION	M365SC1110020	21 novembre 2008
Sonde percutanée Linear	M365SC2138300 M365SC2138500 M365SC2138700	8 février 2006
Sonde percutanée Linear Stimulating Tip Enhanced Stylet	M365SC2218300 M365SC2218500 M365SC2218700 M365SC221850T0	21 novembre 2008
Sonde percutanée Linear Enhanced Stylet	M365SC2158300 M365SC2158500 M365SC2158700 M365SC215850T0	21 novembre 2008
Extension de sonde PRECISION	M365SC3138250 M365SC3138350 M365SC3138550	8 février 2006
Adaptateur PRECISION Connector M1	M365SC9004350 M365SC9004550 M365SC9004700	29 novembre 2008
Sonde chirurgicale Artisan Slotted Contact (2x8)	M365SC8120500 M365SC8120700	21 novembre 2008
Télécommande patient PRECISION	M365SC52100	8 février 2006
Chargeur PRECISION	M365SC53120	21 novembre 2008
Station de base pour chargeur PRECISION	M365SC53050	12 octobre 2006
Stimulateur externe d'essai temporaire PRECISION	M365SC51100	8 février 2006
Logiciel de programmation Bionic Navigator	M365SC715040	21 novembre 2008
Manette (joystick) patient pour la programmation de PRECISION	M365SC54000	8 février 2006

■ Description

Le système PRECISION comprend un stimulateur multi-canaux et une source d'alimentation rechargeable. Le stimulateur se connecte sur une ou deux sondes à 8 électrodes (introduction par voie percutanée) ou encore sur une sonde à 16 électrodes (introduction par laminectomie). Le stimulateur PRECISION possède un système de communication par télémetrie qui reçoit et décode les signaux de radiofréquence produits par un émetteur, qui peut être l'ordinateur utilisé par le médecin ou la télécommande remise au patient.

La garantie assurée par le fabricant est de 5 ans et la longévité du dispositif est estimée à 25 ans.

■ Fonctions assurées

Stimulation électrique des fibres sensitives β des cordons postérieurs de la moelle épinière, induisant une paresthésie locale.

■ Acte ou prestation associée

Actes inscrits à la CCAM :

AELB002	Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par voie transcutanée.
AELB001	Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par voie transcutanée, avec implantation sous-cutané d'un générateur de stimulation neurologique.
AELA001	Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par abord direct.
AEGB001	Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par voie transcutanée.
AEGB001	Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par abord direct.
AELA002	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation de la moelle épinière.
AZGA001	Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central.
AEKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation de la moelle épinière.
AZMP002	Réglage secondaire ou reprogrammation transcutanés d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

■ Etudes spécifiques au dispositif PRECISION fournies dans le dossier :

2 études publiées de faible niveau de preuve :

- 1 étude prospective multicentrique en ouvert sur 49 patients implantés¹ (étude IDE).
- 1 étude prospective multicentrique en ouvert sur 12 patients implantés qui ne répondaient pas aux critères de sélection de la neurostimulation (moins de 50% de diminution des douleurs suite à la phase de test)².

¹ A new spinal cord stimulation system effectively relieves chronic, intractable pain: a multicenter prospective clinical study; J.C. Oakley et al., Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, 2007, Vol.10, Nb.3, 262:278.

² Successful long-term outcomes of spinal cord stimulation despite limited pain relief during temporary trialing; J.C. Oakley et al., Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, 2008, Vol.11, Nb.1, 66:73.

➤ Etude IDE :

Le dossier est argumenté à l'aide de l'essai clinique publié IDE. Cette étude prospective, multicentrique, non comparative visait à démontrer la fonctionnalité de PRECISION dans le traitement de la douleur chronique réfractaire du tronc et/ou des membres. 65 patients étaient éligibles aux critères de sélection de l'étude. Le protocole imposait que tous les patients accomplissent une phase temporaire d'implantation, à l'issue de laquelle le soulagement de la douleur devait être suffisant (supérieur ou égal à 50%, utilisation d'une échelle EVA) pour continuer l'étude. A ce stade, 16 patients ont été exclus (diminution de la douleur insuffisante) et 49 patients ont ressenti une réduction de la douleur principale d'au moins 50%. Les patients définitivement implantés étaient suivis à 2 semaines, 3, 6, 12 et 18 mois avec l'évaluation du score moyen de la douleur avec et sans stimulation. La qualité de suivi des patients (seulement 38 patients évalués à 3 mois, 33 à 6 mois, 12 à 12 mois et 4 à 18 mois) ne permet pas de tirer des conclusions.

➤ Etude concernant les patients non éligibles à la neurostimulation dans l'étude IDE :

L'objectif de cette étude était d'évaluer si la diminution de 50% de score de douleur selon l'échelle EVA devait constituer le seul facteur prédictif d'efficacité de la neurostimulation. Parmi les 16 patients n'ayant pas été inclus dans l'étude IDE (diminution de la douleur < 50% à l'issue de la phase de test), 12 patients ont cependant décidé de recourir à l'implantation permanente du système PRECISION. Les durées de suivi et les critères de jugement étaient les mêmes que dans l'étude IDE. De même que dans le précédent essai, les résultats ne permettent pas de conclure (étude non comparative de faible niveau de preuve portant sur un nombre limité de patients, multiplication des temps de suivi, aucune description concernant le traitement des perdus de vue).

▪ **Argumentaire de démonstration d'équivalence (sur caractéristiques techniques et biologiques) entre les neurostimulateurs PRECISION et RESTORE ULTRA**

La demande repose sur une revendication d'équivalence entre les systèmes PRECISION et RESTOREULTRA.

La CEPP ne formule pas d'objection particulière au sujet de l'équivalence technique (paramètre de stimulation, électrodes, boîtier, batterie) revendiquée par Boston Scientific entre PRECISION et RESTORE ULTRA. La CEPP relève toutefois la différence dans l'amplitude de l'impulsion électrique délivrée pour les deux systèmes et ne peut se prononcer sur la signification clinique de la différence de courant maximal restitué par les deux appareils (20 mA pour PRECISION et 41.7 mA pour RESTORE ULTRA). Boston Scientific apporte des données pour montrer que la très grande majorité des patients utilisent une amplitude de courant inférieure à 12 mA, ce qui est déjà en deçà de ses capacités maximales.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Dans l'indication de la douleur chronique irréductible, la neurostimulation médullaire est indiquée après échec (par contre-indication, mauvaise tolérance ou inefficacité) des moyens thérapeutiques suivants :

- antalgiques de niveau I
- kinésithérapie
- physiothérapie
- myorelaxants
- analgésiques de niveau II
- anesthésie par blocage nerveux
- antiépileptiques
- antidépresseurs tri-cycliques
- neurostimulation transcutanée couplée à la kinésithérapie et à un abord comportemental
- dans le cas de la maladie de Buerger, la prostacycline

Les alternatives pouvant être envisagées après échec de la neurostimulation médullaire sont la stimulation cérébrale profonde, les pompes implantables permettant l'injection intrathécale d'antalgiques, la chirurgie de section des afférences.

Le neurostimulateur PRECISION est prévu pour des patients nécessitant un niveau élevé de stimulation. Néanmoins, dans l'attente de données cliniques plus complètes, la Commission considère que sa place dans la stratégie thérapeutique reste à déterminer.

En conclusion la neurostimulation médullaire a un intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les douleurs chroniques irréductibles sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La neurostimulation médullaire est indiquée dans des pathologies d'étiologie multiple. Aucune donnée épidémiologique correspondant à l'ensemble des indications du système PRECISION n'a été retrouvée dans la littérature.

2.3 Impact

Le système PRECISION présente un intérêt pour la santé publique au vu de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients en impasse thérapeutique concernés. Il répond à un besoin thérapeutique déjà couvert et s'inscrit dans le plan national de lutte contre la douleur.

En conclusion, la neurostimulation médullaire a un intérêt de santé publique.

Le Service Attendu du système PRECISION 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.

Éléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

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

- Modalités d'utilisation et de prescription

- Prise en charge médicale multidisciplinaire :
 - o Dans le cadre d'une consultation douleur pour la validation de l'indication, l'évaluation des résultats de la stimulation-test et le suivi post-implantation ;
 - o Implantation du système par une personne différente, formée à ce type de geste.
- Suivi à long-terme dans le cadre de la consultation douleur, permettant l'adaptation des paramètres de stimulation, des traitements médicamenteux et l'atteinte des objectifs de diminution de la douleur.
- La validation de l'indication implique :
 - o Une évaluation des différents facteurs psycho-somatiques pouvant influencer sur l'état du patient et pouvant justifier son exclusion,
 - o L'adhésion du patient aux objectifs du traitement,

- o Les contrôle des conditions organiques permettant la mise en place du dispositif notamment l'intégrité satisfaisante des cordons postérieurs (Potentiels Evoqués Somesthésiques satisfaisants),
- o La réalisation d'un test de stimulation épidurale préalable à l'implantation définitive, d'une durée minimale de 10 jours avec « retour au domicile » souhaité, avec prise en charge médicale en ambulatoire es patients. L'amélioration de la douleur doit être égale à au moins 50%.

Amélioration du Service Attendu

Les données fournies par le fabricant documentent l'utilisation de PRECISION dans certains types de douleurs chroniques irréductibles.

Néanmoins ces données ne permettent pas de comparer les résultats cliniques de PRECISION à ceux obtenus par d'autres neurostimulateurs.

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du neurostimulateur PRECISION, incluant les électrodes, par rapport aux autres neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables (RESTORE, RESTORE ULTRA, RESTORE ADVANCED) pour les patients nécessitant un niveau élevé d'énergie de stimulation.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

La Commission demande à ce que le fabricant mette en place un registre analysant l'ensemble des patients implantés, portant notamment sur l'efficacité à long-terme, les complications, les taux de révision et d'explantation définitive du système.

Les résultats de cette étude devront être soumis à la CEPP pour examen une fois par an. Le renouvellement sera subordonné à la présentation des résultats complets de l'étude.

Durée d'inscription proposée :

3 ans

Population cible

Il n'existe pas de données épidémiologiques précises sur les indications du système PRECISION.

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

	2005	2006	2007
Actes CCAM :			
AELB002 - Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par voie transcutanée.	697	652	617
AELB001 - Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par voie transcutanée, avec implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation neurologique.	307	215	193
AELA001 - Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par abord direct.	466	516	553
AEGB001 - Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par voie transcutanée	Inexistant ou non classant		

AEGA001 - Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par abord direct.	134	165	186
AELA002 - Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation de la moelle épinière.	304	581	621
AZGA001 - Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central.	64	200	244
AEKA001 - Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation de la moelle épinière.	103	247	274
AZMP002 - Réglage secondaire ou reprogrammation transcutanés d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central.	Inexistant ou non classant		

D'autre part, il est estimé à 15% le nombre de patients nécessitant un niveau élevé de stimulation, concernés par les indications de PRECISION.

Au total, la population cible du système PRECISION ne peut être déterminée avec précision. Le système PRECISION devrait s'adresser à 15 % de la population cible des neurostimulateurs médullaires implantables non rechargeables (ITREL 3, GENESIS). Le nombre d'implantations étant estimé entre 550 et 1.100 par an pour les systèmes de neurostimulation non rechargeables (ITREL 3, GENESIS), PRECISION devrait concerner de l'ordre de 82 à 165 patients par an.