

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

29 janvier 2013

CONCLUSIONS

RESTORESENSOR, système de neurostimulation médullaire implantable rechargeable

Demandeur : Medtronic France SAS (France)

Fabricant : Medtronic Inc (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	<u>Patients nécessitant un niveau élevé de stimulation</u>, se traduisant par : – une durée de vie inférieure à 30 mois après primo-implantation d'un neurostimulateur médullaire implantable non rechargeable, – ou un seuil de stimulation d'une amplitude supérieure à 3,5 V ou 4,7 mA à l'issue de la phase de stimulation test (patients naïfs après qu'un bilan électrophysiologique approfondi comportant en particulier une étude de potentiels évoqués somesthésiques ait exclu toute déafférentation sensitive majeure). <u>Dans les indications suivantes :</u> – 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-hallucinoïse), • un syndrome régional douloureux complexe (dystrophies sympathiques réflexe, causalgies périphériques). – Douleurs ischémiques périphériques type artérite de stade III, IV.
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : – l'intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles. – l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	Autres systèmes de neurostimulation médullaire implantables rechargeables inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données fournies lors de la demande d'inscription :</u> Une démonstration d'équivalence technique par rapport au système RESTORE avait été fournie. La Commission n'avait pas émis d'objection quant cette démonstration. <u>Données spécifiques :</u> Par rapport à l'avis de la Commission du 12/10/2010, les données spécifiques suivantes ont été transmises. Une étude prospective, multicentrique, contrôlée, en cross-over et en ouvert visant à montrer le bénéfice de la fonction adaptation automatique par rapport à la fonction manuelle est fournie. Un total de 76 patients a été randomisé avec une durée de suivi de 6 semaines pour chacune des fonctions.
Eléments conditionnant le SR : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	- Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel. - Une prise en charge médicale multidisciplinaire : • 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, • 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. - Une validation de l'indication qui implique : • une évaluation des différents facteurs psycho-somatiques pouvant influencer sur l'état du patient et pouvant justifier son exclusion, • l'adhésion du patient aux objectifs du traitement, • le contrôle des conditions organiques permettant la mise en place du dispositif notamment l'intégrité satisfaisante des cordons postérieurs (Potentiels Evoqués Somesthésiques satisfaisants), • 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 %.
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à : - la communication obligatoire en juin 2013 du nombre de patients inclus dans l'étude post-inscription en cours ; - la présentation des résultats complets de l'étude post-inscription en cours ; - communication annuelle de l'état d'avancement de cette étude.
Population cible :	Le nombre d'implantations pour le système RESTORESENSOR devrait concerner de l'ordre de 82 à 165 patients par an.

Avis 2 définitif

Cet avis est susceptible d'être revu à la suite de la révision de la gamme des neurostimulateurs médullaires implantables en cours.

ARGUMENTAIRE

01 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 (LPPR dans la suite du document).

01.1 MODELES ET REFERENCES

La demande concerne les références suivantes :

Eléments implantables à usage individuel et unique	Référence
Stimulateur médullaire implantable RESTORESENSOR	37714
Electrodes quadripolaires	
Pisces Quad	3487A, 3887, 3888
Resume II	3587A
Resume TL	3986A
Symmix	3982A
Electrodes octopolaires	
Octad	3876, 3877, 3878
Specify	3998
Specify Articulé	3999
Electrodes décahexapolaires	
Specify 2x8	39286
Specify 5-6-5	39565

01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile pour les éléments implantables.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

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

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 notamment ITREL 3 et GENESIS,
- ou un seuil de stimulation d'une amplitude supérieure à 3,5 V ou 4,7 mA à l'issue de la phase de stimulation test (patients naïfs après qu'un bilan électrophysiologique approfondi comportant en particulier une étude de potentiels évoqués somesthésiques ait exclu toute déafférentation sensitive majeure).

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-hallucinoïse),
 - un syndrome régional douloureux complexe (dystrophies sympathiques réflexes, causalgies périphériques).
- Douleurs ischémiques périphériques type artérite de stade III, IV.

01.4 COMPAREUR REVENDIQUE

Pour le boîtier RESTORESENSOR : modèles antérieurs des stimulateurs médullaires rechargeables de la gamme RESTORE.

Pour les électrodes : électrodes associées aux stimulateurs médullaires rechargeables remboursés en France.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le dispositif RESTORESENSOR a été évalué pour la première fois par la Commission en 2010¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 06/04/2011 (Journal officiel du 12/04/2011).

En janvier 2012, la Commission a donné un avis favorable quant à l'inscription d'une nouvelle électrode³. Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 31/07/2012⁴ (Journal officiel du 08/08/2012).

Cinq autres neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables sont inscrits sur la LPPR avec des indications et des modalités de prescription et d'utilisation identiques.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

DMIA, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2 DESCRIPTION

Le système de neurostimulation médullaire implantable RESTORESENSOR comprend un stimulateur multi-canaux et une source d'alimentation rechargeable. Le stimulateur se connecte sur une ou deux sondes (introduction par voie percutanée ou par laminectomie) pour créer jusqu'à 16 contacts thérapeutiques. Le stimulateur RESTORESENSOR 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

¹ Avis de la Commission du 12/10/2010 relatif à RESTORESENSOR, système implantable et rechargeable de neurostimulation médullaire. HAS ; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

² Arrêté du 6 avril 2011 relatif à l'inscription du neurostimulateur médullaire RestoreSENSOR de la société Medtronic France SAS au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 12/04/2011. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 18/12/2012]

³ Avis de la Commission du 10/01/2012 relatif à RESTORESENSOR, système de neurostimulation médullaire implantable rechargeable. HAS ; 2012. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

⁴ Arrêté du 31 juillet 2012 relatif à l'inscription de l'électrode chirurgicale SPECIFY 5-6-5 pour les systèmes de neurostimulation médullaire implantables PRIMEADVANCED, RESTORESENSOR et RESTOREADVANCED de la société Medtronic France SAS au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 08/08/2012. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 18/12/2012]

la télécommande remise au patient. La garantie assurée par le fabricant est de 9 ans quels que soient les paramètres de stimulation adoptés. Le système RESTORESENSOR possède la technologie AdaptiveStim. Il s'agit d'un capteur destiné à détecter en temps réel la position tridimensionnelle du patient afin d'adapter automatiquement l'amplitude de la stimulation délivrée. Ce capteur est associé à deux fonctions mémoire : la première pour enregistrer la tendance de position et la seconde pour mesurer la tendance d'amplitude.

Les caractéristiques techniques de ce système sont reprises dans le tableau suivant :

Hauteur	54 mm
Largeur	54 mm
Epaisseur	11 mm
Poids	45 g
Volume	22 cm ³
Amplitude	0 – 10,5 V
Fréquence	2 – 1200 Hz
Durée	60 – 1000 µs
Cycle	0,1 sec – 30 min
Contacts	de 2 à 16
Zones	1 – 16

03.4 FONCTIONS ASSUREES

Stimulation électrique des fibres sensibles β des cordons postérieurs de la moelle épinière induisant des paresthésies locales.

03.5 ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 28, 07/07/2012), les actes associés à la pose d'un système implantable de neurostimulation médullaire sont référencés sous le chapitre « Système nerveux central, périphérique et autonome ».

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.
AEGA001	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.

04 SERVICE RENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE, DES EFFETS INDESIRABLES ET DES RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1 RAPPEL DE L'AVIS/DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

RESTORESENSOR étant une évolution technique de RESTOREULTRA, la Commission s'était prononcée dans son avis du 12/10/2010¹ pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport à RESTOREULTRA (neurostimulateur médullaire implantable rechargeable de génération antérieure inscrit sur la LPPR). A terme, le système RESTORESENSOR est destiné à se substituer à sa version antérieure RESTOREULTRA.

Aucune donnée clinique spécifique n'étant disponible, la Commission avait assorti son avis :

- de la demande des résultats de l'étude en cours visant à comparer RESTORESENSOR à RESTOREULTRA.
- d'une demande d'étude post-inscription par la mise en place d'un registre visant à analyser l'ensemble des patients implantés. Les critères d'évaluation demandés portaient notamment sur l'efficacité à long terme, les complications, les taux de révision et d'explantation définitive du système.

04.1.1.2 DONNEES SPECIFIQUES

Seules les données spécifiques au système RESTORESENSOR ont été analysées.

Ainsi, l'étude demandée visant à comparer RESTORESENSOR à RESTOREULTRA est fournie. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée (en cross-over), randomisée et en ouvert. Elle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du neurostimulateur RESTORESENSOR et le bénéfice de la fonction d'adaptation automatique (AdaptiveStim) par rapport à l'adaptation manuelle conventionnelle⁵.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires réalisé *a priori* sur le critère de jugement principal a permis la randomisation de 76 patients. La fonction AdaptiveStim et l'adaptation manuelle ont été suivies respectivement 6 semaines, période à l'issue de laquelle le cross-over entre les deux fonctions était réalisé. Le critère de jugement principal était l'évaluation de la réduction de la douleur (sur une échelle de Likert de 5 valeurs) et/ou de la commodité d'emploi avec ou sans la fonction AdaptiveStim. Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation de la douleur avec ou sans la fonction AdaptiveStim, l'évaluation du nombre d'ajustements manuels, la satisfaction du patient et du personnel soignant et le recensement des événements indésirables.

Après 6 semaines de suivi, 64/74 patients (86,5%) ont rapporté une amélioration du soulagement de la douleur sans perte de commodité d'emploi ou pas de perte de soulagement de la douleur avec amélioration de la commodité d'emploi avec la fonction AdaptiveStim par rapport à l'adaptation manuelle (limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5% : 76,5%). En termes de critères de jugement secondaires, le nombre moyen d'ajustements journaliers étaient de $18,2 \pm 38,9$ avec la fonction AdaptiveStim activée et de $30,7 \pm 63,5$ avec l'adaptation manuelle. En termes de nombre moyen de jours sans

⁵ Cette étude revient à comparer RESTORESENSOR avec la fonction AdaptiveStim à RESTOREULTRA. En effet, l'adaptation manuelle du RESTORESENSOR correspond aux fonctions de base du RESTOREULTRA, RESTOREULTRA et RESTORESENSOR ne différant principalement que par la fonction AdaptiveStim. A ce sujet, la CNEDiMTS avait reconnu l'identité des deux systèmes en termes de paramètres de stimulation à l'exception de la fonction AdaptiveStim.

ajustement manuel, les résultats étaient respectivement de $15,9 \pm 12,3$ jours et de $12,5 \pm 12,2$ jours. Concernant la satisfaction des patients, il était principalement rapporté un confort accru lors des changements de position lorsque la fonction AdaptiveStim était activée. Le personnel soignant rapportait un bénéfice clinique de cette fonction pour 88,7% des patients (n=NR).

Les événements indésirables rapportés étaient cohérents à ceux rapportés dans la littérature tant en termes de nature que de fréquence.

Remarques :

La durée de suivi de cette étude est courte et ne permet pas d'évaluer le bénéfice clinique de la neurostimulation et de la fonction AdaptiveStim à long terme. Cette étude est réalisée en ouvert ce qui peut engendrer un biais d'évaluation. En effet, le critère de jugement principal étant subjectif, sa mesure par le patient pourrait être influencée par sa connaissance du traitement. De même, la pertinence clinique du critère de jugement principal peut être remise en cause dans la mesure où il s'agit d'un critère composite associant deux dimensions dont l'une étant non clinique. La randomisation n'étant pas centralisée (enveloppes scellées), la prise de connaissance anticipée de la nature du traitement que devrait recevoir le ou les patients n'est pas exclue. Enfin, il n'est pas précisé si le recueil et l'analyse des mesures sont réalisés par des évaluateurs indépendants.

Aucun résultat concernant la demande d'étude post-inscription demandée par la Commission en 2010 n'a été fourni. Le protocole de cette étude a été analysé par la HAS et les inclusions ont été initiées au début de l'année 2012. En novembre 2012, 152 patients sur 400 prévus étaient inclus dans l'étude. La Commission renouvelle sa demande de disposer de données cliniques complémentaires pour évaluer le service rendu du système RESTORESENSOR dans les indications revendiquées.

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

Entre janvier 2007 et décembre 2011, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent au niveau européen 11 cas de matériovigilance pour un total de ⁶ unités implantées de la gamme RESTORE (fréquence de survenue : %). La nature des événements indésirables n'est pas rapportée hormis pour l'unique cas français (douleur au site d'implantation).

04.1.1.4 DONNEES MANQUANTES

Aucune donnée à long terme spécifique à RESTORESENSOR n'est disponible en termes d'efficacité et d'événements indésirables.

Malgré l'absence de données à long terme, la Commission souligne l'intérêt du système RESTORESENSOR dans le traitement de certaines douleurs chroniques irréductibles.

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 ;

⁶ Certaines parties du document ne sont pas lisibles pour des raisons de confidentialité des données souhaitées par le demandeur.

- 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.

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

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE 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 RESTORESENSOR n'a été retrouvée dans la littérature.

04.2.3 IMPACT

La neurostimulation médullaire présente un intérêt pour la santé publique au vu de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients concernés en impasse thérapeutique.

Néanmoins l'intérêt spécifique du système RESTORESENSOR pour la santé publique ne peut être établi en l'absence de données spécifiques.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

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,
- ou un seuil de stimulation d'une amplitude supérieure à 3,5 V ou 4,7 mA à l'issue de la phase de stimulation test (patients naïfs après qu'un bilan électrophysiologique approfondi comportant en particulier une étude de potentiels évoqués somesthésiques ait exclu toute déafférentation sensitive majeure).

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.

05 ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2 MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- Une prise en charge médicale multidisciplinaire :
 - 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,
 - 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.
- Une validation de l'indication qui implique :
 - une évaluation des différents facteurs psycho-somatiques pouvant influencer sur l'état du patient et pouvant justifier son exclusion,
 - l'adhésion du patient aux objectifs du traitement,
 - le contrôle des conditions organiques permettant la mise en place du dispositif notamment l'intégrité satisfaisante des cordons postérieurs (Potentiels Evoqués Somesthésiques satisfaisants),

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 %.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Compareur : autres neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables inscrits sur la LPPR.

06.2 NIVEAU(X) D'ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison du système RESTORESENSOR avec les autres systèmes de neurostimulation médullaires implantables rechargeables. De même, la Commission souligne l'absence de donnée relative à l'étude post-inscription de suivi des patients implantés avec le système RESTORESENSOR. Néanmoins, l'intérêt du système impliquant le système RESTORESENSOR n'est pas remis en cause.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux autres neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables inscrits sur la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission ayant constaté l'absence de résultats de l'étude post-inscription demandée en 2010, elle réitère sa demande concernant la présentation des résultats complets de l'étude post-inscription en cours lors de la prochaine demande de renouvellement d'inscription avec la communication obligatoire en juin 2013 du nombre de patients inclus dans cette étude. La Commission souhaite également la communication annuelle de l'état d'avancement de cette étude.

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

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

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

Actes CCAM :	2007	2008	2009
AELB002 - Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par voie transcutanée.	764	821	757
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.	227	266	216
AELA001 - Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par abord direct.	575	598	615
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.	248	264	271
AELA002 - Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation de la moelle épinière.	666	743	814
AZGA001 - Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central.	307	326	345
AEKA001 - Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation de la moelle épinière.	345	442	520
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 RESTORESENSOR.

Au total, la population cible du système RESTORESENSOR ne peut être déterminée avec précision. Le système RESTORESENSOR devrait s'adresser à 15 % de la population cible des neurostimulateurs médullaires implantables non rechargeables. Le nombre d'implantations étant estimé entre 550 et 1 100 par an pour les systèmes de neurostimulation non rechargeables, le système RESTORESENSOR devrait concerner de l'ordre de 82 à 165 patients par an.

ANNEXE I

DONNEES CLINIQUES

Référence	Schultz DM, Webster L, Kosek P, Dar U, Tan Y, Sun M. Sensor-driven position-adaptive spinal cord stimulation for chronic pain. Pain Physician 2012;15:1-12.
Type de l'étude	Etude prospective, contrôlée, randomisée, en ouvert et en cross-over.
Date et durée de l'étude	Entre avril et septembre 2010.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité du neurostimulateur RESTORESENSOR et le bénéfice de la fonction d'adaptation automatique par rapport à l'adaptation manuelle conventionnelle.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> - âge ≥ 18 ans ; - douleurs chroniques au niveau des membres et/ou du tronc ; - éligibilité à la neurostimulation médullaire ; - capacité à utiliser le programmeur patient et le système de recharge ; <u>Critères de non-inclusion :</u> - déjà porteur d'un neurostimulateur médullaire implantable.
Cadre et lieu de l'étude	10 centres de traitement de la douleur aux Etats-Unis.
Produits étudiés	RESTORESENSOR avec la fonction AdaptiveStim activée ou désactivée (ie adaptation manuelle).
Critère de jugement principal	Evaluation de la réduction de la douleur et/ou de la commodité d'emploi avec ou sans la fonction AdaptiveStim.
Critères de jugement secondaires	- évaluation de la douleur : - o avec ou sans la fonction AdaptiveStim selon l'échelle de Likert de 5 valeurs ; - o à l'état basal, à 6 et 12 semaines selon l'échelle numérique (cotée de 1 à 10) ; - évaluation du nombre d'ajustements manuels (enregistrés par le programmeur patient) ; - satisfaction du personnel soignant et du patient liée à l'utilisation de la fonction AdaptiveStim ; - événements indésirables.
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires réalisé a priori. Hypothèse de calcul : au moins 25% des patients doivent rapporter une amélioration du soulagement de la douleur sans perte de commodité d'emploi ou pas de perte du soulagement de la douleur avec amélioration de la commodité d'emploi. En estimant que le pourcentage réel de succès est de 50% $\rightarrow$ inclusion d'au moins 60 patients pour obtenir une puissance de 97,5% (en unilatéral). Pour tenir compte d'un éventuel biais d'attrition, inclusion possible de 80 patients.
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 par enveloppes scellées.
Méthode d'analyse des résultats	- Critère de jugement principal $\rightarrow$ test binomial unilatéral (seuil de significativité $\alpha = 0,025$) - Critères secondaires d'efficacité : test de Wilcoxon (seuil de significativité $\alpha = 0,05$) - Critères secondaires de sécurité : test de McNemar (seuil de significativité $\alpha = 0,05$)

RESULTATS									
Nombre de sujets analysés	- 79 patients inclus ; - 76 patients randomisés : - o 36 dans le groupe AdaptiveStim et 33 ayant réalisé le cross-over à 6 semaines dans le groupe « adaptation manuelle » ; - o 40 dans le groupe « adaptation manuelle » et 38 ayant réalisés le cross-over à 6 semaines dans le groupe AdaptiveStim ; - o Soit 71 patients ayant un suivi à 12 semaines.								
Durée du suivi	- Douleur à l'état basal évaluée quotidiennement pendant 7 jours avant l'implantation en utilisant l'échelle numérique. - Entre l'implantation et la randomisation : délai de 4 semaines pour permettre l'éducation du patient quant à l'utilisation du programmeur. - Suite à la randomisation, assignation dans un des deux groupes de traitement avec contact téléphonique aux semaines 1, 3 et 5 et visite au centre aux semaines 2 et 4. - Cross-over à la semaine 6 puis contact téléphonique aux semaines 7, 9 et 11 et visite au centre aux semaines 8 et 10. - Visite finale à 12 semaines.								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		AdaptiveStim puis fonction manuelle	Fonction manuelle puis AdaptiveStim	p					
	Age (ans – n)	52,5 ± 13 (36)	53,1 ± 14,1 (40)	NS					
	Genre ♀/♂ (n/n)	18/18	27/13						
	Douleur moyenne durant les 24 dernières heures (moyenne, n)	6,26 ± 1,48 (36)	5,88 ± 2,15 (39)						
	Pire douleur ressentie dans les 24 dernières heures (moyenne, n)	7,60 ± 1,15 (36)	7,60 ± 1,63 (39)						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Sur les 76 patients randomisés, 2 ont eu des infections menant à l'explantation du dispositif. Ces patients n'ont pas été inclus dans l'analyse. Sur les 74 patients restants, le critère de jugement principal n'a pas été évalué chez 3 patients. Pour ces 3 patients, une approche conservatrice a été adoptée en les considérant comme étant des échecs.								
	Fonction AdaptiveStim comparée à l'adaptation manuelle :								
		Soulagement de la douleur							
		Bien pire	Pire	Pas de différence	Mieux	Beaucoup mieux	Données manquantes	Total	
	Commodité d'emploi	Bien pire	1		1		1		3
		Pire			2				2
		Pas de différence		1	1				2
		Mieux			1	7	5		13
		Beaucoup mieux			1	16	34		51
		Données manquantes						3	3
Total		1	1	6	23	40	3	74	
64 patients sur 74 (86,5%) utilisant la fonction AdaptiveStim ont rapporté une amélioration du soulagement de la douleur sans perte de commodité d'emploi ou pas de perte du soulagement de la douleur avec amélioration de la commodité d'emploi avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5% de 76,5%.									

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Evaluation de la douleur : - 2 patients ont rapporté une dégradation du soulagement de la douleur (selon l'échelle de Likert) avec la fonction AdaptiveStim par rapport à l'adaptation manuelle. Parmi ces 2 patients, 1 a choisi d'abandonner la fonction AdaptiveStim. - Selon l'échelle numérique : <table> <tr> <th></th><th>Etat basal</th><th>Dernier suivi</th><th>Différence moyenne</th><th>p</th></tr> <tr> <td>Fonction AdaptiveStim</td><td>5,92</td><td>4,14</td><td>1,78</td><td><0,001</td></tr> <tr> <td>Adaptation manuelle</td><td>5,97</td><td>4,49</td><td>1,48</td><td><0,001</td></tr> </table> Evaluation du nombre d'ajustements manuels : <table> <tr> <th>n=69</th><th>Fonction AdaptiveStim</th><th>Adaptation manuelle</th><th>p</th></tr> <tr> <td>Nombre moyen d'ajustements journaliers</td><td>18,2 ± 38,9</td><td>30,7 ± 63,5</td><td>0,002</td></tr> <tr> <td>Nombre moyen de jours où il n'y a pas eu d'ajustements</td><td>15,9 ± 12,3</td><td>12,5 ± 12,2</td><td>0,018</td></tr> </table> Satisfaction des patients et du personnel soignant : <table> <tr> <th>Améliorations fonctionnelles</th><th>n (%)</th></tr> <tr> <td>Confort au cours des changements de position</td><td>57/71 (80,3%)</td></tr> <tr> <td>Activités</td><td>49/71 (69%)</td></tr> <tr> <td>Contrôle de la thérapie</td><td>41/71 (57,8%)</td></tr> <tr> <td>Sommeil</td><td>34/71 (47,9%)</td></tr> <tr> <td>Autres améliorations</td><td>13/71 (18,3%)</td></tr> <tr> <td>Pas d'amélioration</td><td>6/71 (8,5%)</td></tr> </table> Les cliniciens rapportent un bénéfice clinique de la fonction AdaptiveStim pour 88,7% des patients.		Etat basal	Dernier suivi	Différence moyenne	p	Fonction AdaptiveStim	5,92	4,14	1,78	<0,001	Adaptation manuelle	5,97	4,49	1,48	<0,001	n=69	Fonction AdaptiveStim	Adaptation manuelle	p	Nombre moyen d'ajustements journaliers	18,2 ± 38,9	30,7 ± 63,5	0,002	Nombre moyen de jours où il n'y a pas eu d'ajustements	15,9 ± 12,3	12,5 ± 12,2	0,018	Améliorations fonctionnelles	n (%)	Confort au cours des changements de position	57/71 (80,3%)	Activités	49/71 (69%)	Contrôle de la thérapie	41/71 (57,8%)	Sommeil	34/71 (47,9%)	Autres améliorations	13/71 (18,3%)	Pas d'amélioration	6/71 (8,5%)
	Etat basal	Dernier suivi	Différence moyenne	p																																						
Fonction AdaptiveStim	5,92	4,14	1,78	<0,001																																						
Adaptation manuelle	5,97	4,49	1,48	<0,001																																						
n=69	Fonction AdaptiveStim	Adaptation manuelle	p																																							
Nombre moyen d'ajustements journaliers	18,2 ± 38,9	30,7 ± 63,5	0,002																																							
Nombre moyen de jours où il n'y a pas eu d'ajustements	15,9 ± 12,3	12,5 ± 12,2	0,018																																							
Améliorations fonctionnelles	n (%)																																									
Confort au cours des changements de position	57/71 (80,3%)																																									
Activités	49/71 (69%)																																									
Contrôle de la thérapie	41/71 (57,8%)																																									
Sommeil	34/71 (47,9%)																																									
Autres améliorations	13/71 (18,3%)																																									
Pas d'amélioration	6/71 (8,5%)																																									
Événements indésirables	Evènements indésirables graves (n=3) : ○ 2 explantations liées à une infection et une déhiscence de la plaie. ○ 1 lymphocèle - Un total de 239 évènements indésirables a été rapporté par 66/76 patients. Parmi ces évènements, 74 étaient liés au dispositif. La nature des évènements étaient similaires dans les deux modes de programmations. Les évènements les plus fréquents (définis comme ayant une fréquence ≥ 5%) étaient : ○ 27,6% (n=NR) de changement non souhaité de la stimulation ○ 6,6% (n=NR) de prurit au niveau du site d'implantation du stimulateur et/ou au niveau lombaire ○ 5,3% (n=NR) de changement de la sensation de la stimulation ○ 5,3% (n=NR) d'irritation au site d'implantation ○ 5,3% (n=NR) de paresthésie ○ 5,3% (n=NR) de déhiscence de la plaie - Autre évènement : 7 cas de migration d'électrode chez 6 patients dont 1 cas ayant nécessité une révision. - Stimulation désagréables : ○ n=7 dans le groupe AdaptiveStim ○ n=5 dans le groupe adaptation manuelle ○ n=4 quelle que soit le type d'adaptation																																									