

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

29 janvier 2013

CONCLUSIONS

RESTOREULTRA, 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 neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables ; – système de neurostimulation RESTOREULTRA avec les électrodes SPECIFY.
Amélioration du SR :	– ASR de niveau V du neurostimulateur médullaire implantable rechargeable RESTOREULTRA par rapport aux autres neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables – ASR V du système de neurostimulation RESTOREULTRA avec l'électrode SPECIFY 5-6-5, par rapport au système de neurostimulation RESTOREULTRA avec les électrodes SPECIFY.

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> Aucune étude spécifique au système RESTOREULTRA n'est fournie.
Eléments conditionnant le SR : – Spécifications techniques :	– Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
– Modalités de prescription et d'utilisation :	– 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 RESTOREULTRA 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.

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription et de modification des conditions 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 RESTOREULTRA	37712
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-hallucinose),
 - un syndrome régional douloureux complexe (dystrophies sympathiques réflexe, causalgies périphériques).
- Douleurs ischémiques périphériques type artérite de stade III, IV.

01.4 COMPAREUR REVENDIQUE

Pour le boîtier RESTOREULTRA : 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 RESTOREULTRA a été évalué pour la première fois par la Commission en 2008¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 01/07/2009 (Journal officiel du 07/07/2009).

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°123), Allemagne.

03.2 DESCRIPTION

Le système de neurostimulation médullaire implantable RESTOREULTRA 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 RESTOREULTRA 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

¹ Avis de la Commission du 16/09/2008 relatif à RESTOREADVANCED et RESTOREULTRA, neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables. HAS ; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

² Arrêté du 1^{er} juillet 2009 relatif à l'inscription des neurostimulateurs médullaires RestoreADVANCED et RestoreULTRA 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 07/07/2009. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 18/12/2012]

³ Avis de la Commission du 10/01/2012 relatif à RESTOREADVANCED, 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]

remise au patient. La garantie assurée par le fabricant est de 9 ans quels que soient les paramètres de stimulation adoptés.

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 – 8

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.
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.

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

Dans son avis du 16/09/2008¹, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport à RESTORE (neurostimulateur médullaire implantable rechargeable de génération antérieure inscrit sur la LPPR), sur la base d'une démonstration d'équivalence technique entre ces deux systèmes.

Aucune donnée clinique spécifique n'étant disponible, la Commission avait assorti son avis d'une demande de 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

Aucune étude spécifique au système RESTOREULTRA n'est fournie.

Aucun résultat concernant la demande d'étude post-inscription demandée par la Commission en 2008 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 RESTOREULTRA dans les indications revendiquées.

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

Entre septembre 2007 et décembre 2012, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent au niveau européen 7 incidents dont 5 liés à des problèmes de batterie.

04.1.1.4 DONNEES MANQUANTES

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

Malgré l'absence de données à long terme, la Commission souligne l'intérêt du système RESTOREULTRA 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 ;
- 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 RESTOREULTRA 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 RESTOREULTRA 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-hallucinoïse),
 - 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 ;
- système de neurostimulation RESTOREULTRA avec les électrodes SPECIFY.

06.2 NIVEAU(X) D'ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison du système RESTOREULTRA 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 RESTOREULTRA. Néanmoins, l'intérêt du système impliquant le système RESTOREULTRA n'est pas remis en cause.

La Commission s'est prononcée pour :

- une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) du neurostimulateur médullaire implantable rechargeable RESTOREULTRA par rapport aux autres neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables inscrits sur la LPPR ;
- une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) du système de neurostimulation RESTOREULTRA avec l'électrode SPECIFY 5-6-5, par rapport au système de neurostimulation RESTOREULTRA avec les électrodes SPECIFY.

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 2008, 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 RESTOREULTRA.

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 RESTOREULTRA.

Au total, la population cible du système RESTOREULTRA ne peut être déterminée avec précision. Le système RESTOREULTRA 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 RESTOREULTRA devrait concerner de l'ordre de 82 à 165 patients par an.