

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

17 avril 2018

Faisant suite à l'examen du 06/02/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 20/02/2018. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 17/04/2018.

CONCLUSIONS

PRECISION SPECTRA, systèmes implantables et rechargeables de neurostimulation médullaire

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC Neuromodulation Corp. (Etats-Unis)

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

Indications retenues :

- 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 une longévité estimée de la batterie du stimulateur inférieure à 30 mois. L'estimation de la longévité de la batterie est réalisée sur la base des paramètres de stimulation définis à l'issue de la phase de stimulation test et conformément aux instructions du fabricant (manuels d'utilisation ou logiciels de contrôle et programmation des dispositifs).

Dans les indications suivantes :

- Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques secondaires à :
 - un syndrome douloureux chronique radiculaire persistant depuis au moins un an en post-opératoire ;
 - un syndrome douloureux chronique tronculaire (d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale) persistant depuis au moins un an ;
 - un syndrome régional douloureux complexe de type I ou II persistant depuis au moins 6 mois.
- Douleur d'origine ischémique, en échec des alternatives thérapeutiques secondaires à la maladie de Buerger.

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 retenu :

Système implantable et rechargeable de stimulation médullaire PRODIGY MRI.

Amélioration du SR :

ASR V.

Type d'inscription :

Nom de marque.

Durée d'inscription :

5 ans.

Données analysées :	Deux études ont été retenues. Il s'agit de : – l'étude post-inscription spécifique au système de précédente génération PRECISION. L'objectif était de recueillir jusqu'à 24 mois l'efficacité, les complications et le taux d'explantation. Au total, 105 patients ont été suivis (90 en primo-implantation et 15 en renouvellement de boîtier). – L'étude observationnelle, multicentrique comparative de Veizi <i>et al.</i> permettant de comparer PRECISION SPECTRA à PRECISION. L'objectif était d'évaluer l'apport de l'algorithme de ciblage neural ILLUMINA 3D sur le soulagement de la douleur jusqu'à 24 mois de suivi. Au total, 213 patients par groupe ont été comparés suite à l'appariement des cohortes par score de propension.
Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Avant la primo implantation d'un système de stimulation médullaire, la réalisation d'un bilan de pré implantation est obligatoire. Ce bilan consiste en l'évaluation des patients dans une structure d'étude et de traitement de la douleur chronique avec l'implication d'une équipe pluridisciplinaire avec <i>a minima</i> un algologue et un psychologue ou un psychiatre. Ce bilan doit inclure une évaluation psychosociale, une évaluation de la douleur sur une échelle validée et une évaluation de la qualité de vie des patients. Le bilan de pré implantation doit être accompagné de la rédaction d'un compte rendu annexé au dossier médical du patient. Lors de ce bilan, le patient doit pouvoir disposer des résultats d'une IRM médullaire récente. Le bilan de pré implantation doit être suivi d'un bilan neurologique incluant éventuellement un volet neurophysiologique (visant à évaluer les potentiels évoqués somesthésiques). Ces bilans doivent être suivis de la réalisation obligatoire d'un test de stimulation épidurale préalable à l'implantation définitive. Ce test doit être réalisé au domicile du patient sur une durée d'au moins sept jours. La CNEDiMTS recommande d'implanter les seuls patients pour lesquels il a été observé pendant la période de test une réduction des douleurs d'au moins 50 % objectivée par une échelle validée (identique à celle employée au cours du bilan pré implantation). En termes de suivi, la CNEDiMTS recommande un suivi à trois mois, un an puis annuellement afin de réaliser une visite de contrôle et le cas échéant de procéder à des ajustements des paramètres de stimulation. Concernant l'information aux patients, la CNEDiMTS précise que sur la carte d'identification remise au patient doit figurer la mention du caractère IRM compatible de l'ensemble du système implanté (boîtier, électrodes et le cas échéant, extension). De même, les patients doivent être informés sur le risque de réintervention lié aux complications de la technique (fractures d'électrodes, migrations d'électrodes, infection de la loge, perte d'efficacité au cours du temps).
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	750 patients par an (population rejointe en constante croissance).

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription et de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document). La modification des conditions d'inscription porte sur une modification de libellé des indications.

01.1. MODELES ET REFERENCES

La demande de renouvellement d'inscription porte sur les systèmes de neurostimulation et les cinq gammes d'électrodes associées :

		Références
Système médullaire implantable PRECISION SPECTRA		M365SC11320
Electrode Linear 8 contacts	30 cm	M365SC2138300
	50 cm	M365SC2138500
	70 cm	M365SC2138700
Electrode Linear Stimulating Tip Enhanced Stylet	30 cm	M365SC2218300
	50 cm	M365SC2218500
	70 cm	M365SC2218700
	50 cm	M365SC221850E0
Electrode Linear Enhanced Stylet	30 cm	M365SC2158300
	50 cm	M365SC2158500
	70 cm	M365SC2158700
	50 cm	M365SC215850E0
Electrode Linear 3-4	50 cm	M365SC2352500
	70 cm	M365SC2352700
Electrode Linear 3-4 Trial	50 cm	M365SC235250E0
Electrode Linear 3-6	30 cm	M365SC2366300
	50 cm	M365SC2366500
	70 cm	M365SC2366700
Electrode Linear 3-6 Trial	50 cm	M365SC236650E0
Electrode chirurgicale Artisan Slotted Contact (2x8)	50 cm	M365SC8216500
	70 cm	M365SC8216700
Electrode Infinion 16 contacts	50 cm	M365SC2316500
	70 cm	M365SC2316700
Electrode Infinion 16 contacts Trial	50 cm	M365SC231650E0
Sonde chirurgicale à palette CoverEdge 32 contacts	50 cm	M365SC8336500
	70 cm	M365SC8336700
Sonde chirurgicale à palette CoverEdge X 32 contacts	50 cm	M365SC8352500
	70 cm	M365SC8352700

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile pour tous les éléments implantables.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées par le fabricant sont les suivantes :

- *Patients primo-implantés dont l'espérance de vie laisse présager plus d'un renouvellement, quelles que soient les modalités de stimulation à l'issue de la phase de stimulation test, suivant l'avis du médecin et en prenant en compte le choix du patient.*
- *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 une longévité estimée de la batterie du stimulateur inférieure à 30 mois. L'estimation de la longévité de la batterie est réalisée sur la base des paramètres de stimulation définis à l'issue de la phase de stimulation test et conformément aux instructions du fabricant (manuels d'utilisation ou logiciels de contrôle et programmation des dispositifs).

Dans les indications suivantes :

- Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques secondaires à :
 - un syndrome douloureux chronique radiculaire persistant depuis au moins un an en post-opératoire ;
 - un syndrome douloureux chronique tronculaire (d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale) persistant depuis au moins un an ;
 - un syndrome régional douloureux complexe de type I ou II persistant depuis au moins 6 mois.
- Douleur d'origine ischémique, en échec des alternatives thérapeutiques secondaires à la maladie de Buerger.

01.4. COMPAREURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont PRECISION, système de génération précédente ainsi que les autres systèmes implantables et rechargeables de neurostimulation médullaire avec stimulation tonique.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le système PRECISION SPECTRA a été évalué pour la première fois par la Commission en 2015. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 06/11/2015 (Journal officiel du 10/11/2015, [lien](#)).

La Commission avait demandé la mise en place d'une étude post-inscription visant à analyser 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.

Ce dispositif a le statut de dispositif médical d'exception et sa prescription doit s'accompagner d'une fiche d'information thérapeutique (présente en annexe de chaque arrêté d'inscription, cf les liens précédents).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III / Dispositif Médical Implantable Actif.

Les marquages CE des différents composants du système ont été délivrés par l'Organisme Notifié TÜV SÜD Product Service GmbH (0123).

03.2. DESCRIPTION

Le système PRECISION SPECTRA est un stimulateur multi-canaux qui possède un accumulateur. Le stimulateur se connecte sur une ou plusieurs sondes-électrodes (introduction par voie percutanée ou par laminectomie) pour un maximum de 32 contacts thérapeutiques.

Ce stimulateur possède également un système de communication par télémetrie recevant et décodant les signaux de radiofréquence produits par un émetteur, qui peut être l'ordinateur utilisé par le médecin ou la télécommande remise au patient.

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

PRECISION SPECTRA	
Volume	22 cm ³
Nombre de contacts	32
Limites d'amplitude du stimulus	Contrôle par courant constant
	25,5 mA à 15 V
	Limite par électrode : 12 μ C
Largeur d'impulsion	20-1000 μ s
Fréquence de stimulation	2-1000 Hz
Mesure d'impédance	150 Ω - 8 k Ω
Nombre de programmes	Jusqu'à 16
Connecteur	4 ports (4 x 8 contacts)
Batterie	200 mAh Ion Lithium

Le système PRECISION SPECTRA possède l'algorithme de programmation ILLUMINA 3D. L'objectif de ce programme serait de cibler rapidement et précisément la zone à stimuler par une action de pointer/cliquer (prise en compte de la localisation de la sonde et de la conductivité des tissus).

Au total, 3 modalités de stimulation sont disponibles sur ce système :

- la stimulation tonique ;
- la stimulation en salves (ou « burst ») ;
- la stimulation à fréquence « élevée » (1 000 Hz).

Les durées de vie minimales et maximales estimées par le fabricant sont respectivement de 5 et 25 ans. La garantie commerciale couvre les 5 premières années.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

En mode tonique, stimulation électrique des fibres sensibles β des cordons postérieurs de la moelle épinière induisant des paresthésies locales. L'utilisation du mode par salves ou du mode de stimulation en fréquence « élevée » permettrait de diminuer voire de s'affranchir des paresthésies locales.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 50 pour mise en œuvre au 1 janvier 2018), 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-cutanée 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.
AEMP491	Réglage secondaire ou reprogrammation d'un générateur sous-cutané de stimulation de la moelle épinière.

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 27/01/2015 [\[lien\]](#), la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport à PRECISION, le stimulateur de précédente génération, sur la base des éléments suivants :

- une étude multicentrique rétrospective était fournie avec l'analyse des résultats d'un sous-groupe de patients (n=213) ayant bénéficié de l'implantation du système de neurostimulation médullaire PRECISION SPECTRA. L'objectif était de décrire en vie réelle les résultats de la stimulation médullaire jusqu'à 1 an de suivi. Néanmoins, compte tenu du dessin de l'étude (rétrospectif, non comparatif) et du nombre de données manquantes à 1 an de suivi (plus de 10%), les résultats ne permettaient pas de conclure.
- Un argumentaire d'équivalence technique entre PRECISION SPECTRA et PRECISION, système de génération précédente inscrit sur la LPPR.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Deux études sont fournies :

- les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription demandée par la Commission. Cette étude porte sur le système de première génération, PRECISION. Cette étude a été retenue et les résultats sont détaillés ci-dessous.
- La publication de Thomson *et al.*¹ portant sur les dispositifs commercialisés par Boston Scientific (PRECISION / PRECISION SPECTRA) sur la période 2008-2015. Cette étude

¹ Thomson SJ, Kruglov D, Duarte RV. A spinal cord stimulation service review from a single centre using a single manufacturer over a 7.5 year follow-up period. *Neuromodulation*. 2017 ;20(6):589-99.

porte sur 298 patients implantés (analyse en rétrospectif et en prospectif en fonction de la date d'implantation). Cette étude n'a pas été retenue car il s'agit d'une étude représentative d'un seul centre, sans critère de jugement principal clairement identifié et avec de nombreuses données manquantes (tant à l'inclusion que durant le suivi).

Etude post-inscription

Les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription demandée sont fournis. Il s'agit d'une étude réalisée sur la première génération, PRECISION. La modalité de programmation utilisée était principalement la stimulation tonique.

Cette étude prospective non interventionnelle devait permettre l'inclusion de 100 patients (70 en primo-implantation et 30 en renouvellement) sur une période de 1 an. Le suivi prévisionnel de ces patients était de 2 ans (recueil des données du dernier patient prévu en décembre 2017 avec gel de base en mars 2018).

Le critère de jugement principal était le taux de patients primo-implantés ayant un soulagement de leur douleur globale moyenne d'au moins 50% (évaluation sur une échelle numérique sur les 8 derniers jours) par rapport à l'état basal aux visites de suivi de 1-3 mois, 1 an et 2 ans (évaluation possible chez les primo-implantés). Les critères de jugement secondaires étaient le taux de patients ayant un soulagement de leur douleur globale moyenne d'au moins 30%, opinion des patients sur le soulagement de la douleur (4 degrés d'appréciation : « très amélioré », « amélioré », « à peine amélioré », « un peu dégradé »), l'évolution de la consommation d'autres traitements contre la douleur, l'évolution du retentissement sur les activités de la vie quotidienne et l'évolution de la qualité de vie (SF-12), de l'anxiété et de la dépression (questionnaire HAD). Les taux de complications, de révision et d'explantation étaient décrits.

En termes de représentativité des centres, 13 centres étaient susceptibles d'implanter le dispositif PRECISION (46,2% public / 53,8% privé). Parmi ces 13 centres, 11 ont accepté de participer et 7 centres ont été actifs (au moins 1 patient implanté). Parmi ces 7 centres, 42,8% étaient des centres publics et 57,2% étaient des centres privés. En termes de volume d'activité, parmi les 7 centres actifs, 2 (28,6%) réalisaient en moyenne au moins 12 implantations par an, 2 (28,6%) réalisaient entre 6 et 11 implantations par an et 3 (43,8%) réalisaient moins de 6 implantations par an. Parmi la totalité des 13 centres, ces taux étaient respectivement de 15,4%, 23,1% et 61,5%.

Au total, 105 patients ont été inclus (90 en primo-implantation et 15 en renouvellement). Leurs caractéristiques à l'inclusion sont reprises dans le tableau suivant :

	Primo-implantés (n=90)	Réimplantation (n=15)	Total (n=105)
Age	49,5 ans $\pm$ 11	51,7 ans $\pm$ 9,6	49,8 ans $\pm$ 10,8
Genre masculin	49 (54,4%)	10 (66,7%)	59 (56,2%)
Douleur neuropathique	85/87 (97,7%)	15 (100%)	100/103 (98%)
<i>Radiculalgie chronique</i>	49 (57,6%)	8 (53,3%)	57 (57%)
<i>Lésion nerveuse périphérique</i>	25 (29,4%)	7 (46,7%)	32 (32%)
<i>Amputation</i>	1 (1,2%)	1 (6,7%)	2 (2%)
<i>Syndrome régional douloureux complexe</i>	13 (15,3%)	-	13 (13%)
Douleurs ischémique de type artérite de stade III, IV	2/87 (2,3%)	-	2 (2%)
Ancienneté de la douleur	68 mois $\pm$ 68,5	118,8 mois $\pm$ 101,6	75,4 mois $\pm$ 75,8
Traitement par voie générale	65/88 (73,9%)	13 (86,7%)	78/103 (75,7%)
<i>Antidépresseurs</i>	43 (67,2%)	9 (69,2%)	52 (67,5%)
<i>Antiépileptique</i>	44 (68,8%)	10 (76,9%)	54 (70,1%)
<i>Opiacés de niveau 3</i>	25 (39,1%)	7 (53,8%)	32 (41,6%)
Réalisation d'une phase test	86 (95,6%)	9 (60%)	95 (90,5%)

A l'état basal, l'intensité moyenne de la douleur :

- au moment présent était de $6,5 \pm 2$ pour les patients primo-implantés (n=87/90) et de $5,8 \pm 2,4$ chez les patients réimplantés (n=13/15).

- Habituelle durant les 8 derniers jours était de $7,2 \pm 1,7$ pour les patients primo-implantés (n=87/90) et de $6,7 \pm 2,2$ chez les patients réimplantés (n=13/15).
- La plus intense était de $8,7 \pm 1,1$ pour les patients primo-implantés (n=87/90) et de $8,3 \pm 1,8$ chez les patients réimplantés (n=13/15).

La phase test a duré en moyenne $12,8 \text{ jours} \pm 7,9$ et le soulagement moyen de la douleur pendant cette phase était de $68,8\% \pm 13,6$.

Les résultats à 2 ans de suivi ne sont pas rapportés car tous les patients n'ont pas atteint cette visite de suivi.

Concernant l'évaluation du critère de jugement principal :

- A la visite 1-3 mois : $55,3\%$ $IC_{95\%}$ [43,4%-66,7%] avaient une diminution de l'intensité de la douleur habituelle depuis les 8 derniers jours d'au moins 50% (14 données manquantes soit 15,5%).
- A la visite des 12 mois : 34% $IC_{95\%}$ [21,2%-48,8%] avaient une diminution de l'intensité de la douleur habituelle depuis les 8 derniers jours d'au moins 50% (40 données manquantes soit 44,4%). Pour information, le score moyen de la douleur habituelle sur les 8 derniers jours passait de $7,2 \pm 1,7$ à $4,5 \pm 2,2$ à 12 mois.

L'évaluation des critères de jugement secondaires est rapportée à 12 mois de suivi :

- taux de patients ayant un soulagement de leur douleur globale moyenne d'au moins 30% depuis les 8 derniers jours : 54% $IC_{95\%}$ [40,2%-67,8%] ;
- opinion des patients sur le soulagement de la douleur :
 - soulagement de la douleur estimé par le patient comme « amélioré » ou « très amélioré » par rapport à l'inclusion : $94,1\%$;
 - taux de patients se disant prêt à recommencer le traitement : $97,8\%$.
- évolution de la consommation d'autres traitements contre la douleur : peu de variation de consommation de traitement antalgique au cours du suivi (quel que soit le type) ;
- évolution du retentissement sur les activités de la vie quotidienne et statut professionnel :
 - amélioration des activités quotidiennes variables en fonction du critère considéré : $> 60\%$ des patients déclarent une amélioration de plus de 30% de leur humeur, de leur goût de vivre et de leur relation avec autrui, 53% constatent une amélioration de plus de 30% de leur sommeil, 49% une amélioration dans leur travail habituel et 40% une amélioration de leur capacité à marcher ;
 - pas de variation sur le statut professionnel ;
- évolution de la qualité de vie (SF-12) chez les patients primo-implantés :
 - Score physique : $38,0 \pm 4$ à l'inclusion (n=81) vs $37,0 \pm 5,3$ à 12 mois (n=50) avec $56,5\%$ avec une augmentation du score > 0 ;
 - Score mental : $46,3 \pm 7,6$ à l'inclusion (n=81) vs $49,7 \pm 6,8$ à 12 mois (n=50) avec $32,6\%$ avec une augmentation du score > 0 ;
- évolution de l'anxiété et de la dépression (questionnaire HAD) chez les patients primo-implantés : troubles anxio-dépressifs pour $77,9\%$ des patients à l'inclusion $IC_{95\%}$ [69,1%-86,7%] (n=87) vs $41,2\%$ à 12 mois l'inclusion $IC_{95\%}$ [27,7%-54,7%] (n=52).

Au total, il s'agit des résultats intermédiaires de l'étude post-inscription demandée par la Commission. Néanmoins, la Commission exigeait des résultats à long terme (5 ans) et il est prévu au protocole un suivi maximal de 2 ans et les résultats à 1 an sont difficilement exploitables compte tenu du nombre élevé de données manquantes. Il est noté une bonne représentativité des centres pour la répartition public / privé mais il est souligné une forte représentativité des centres avec un gros volume d'implantation.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Deux études spécifiques au système PRECISION SPECTRA sont fournies :

- l'étude de Veizi *et al.*² visant à comparer le bénéfice de l'introduction de l'algorithme de programmation ILLUMINA 3D sur la réduction de la douleur par rapport au système de première génération PRECISION. Il s'agit d'une étude comparative avec appariement des groupes de patients et avec une durée de suivi de 24 mois.
- L'étude de North *et al.*³ visant à comparer la stimulation tonique conventionnelle à basse fréquence vs la stimulation à 1 kHz. Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, contrôlée, randomisée, en cross-over portant sur 22 patients avec 3 semaines d'utilisation de chaque modalité de stimulation. Cette étude ne peut être retenue compte tenu du caractère monocentrique de l'étude, des faibles effectifs considérés, de l'absence de calcul de sujets nécessaires et de la durée de suivi trop faible. Cette étude attire néanmoins l'attention sur la forte consommation d'énergie en utilisant une fréquence élevée de stimulation.

Etude Veizi *et al.*²

L'étude de Veizi *et al.* est une étude observationnelle, multicentrique (11 centres aux Etats-Unis), en ouvert ayant pour objectif de déterminer l'impact de l'algorithme de ciblage neural ILLUMINA 3D. Un total de 213 patients consécutifs a été inclus prospectivement et leurs résultats ont été comparés à 213 patients consécutifs issus d'une cohorte non contemporaine (inclusions rétrospectives) après appariement par score de propension (critères pris en compte : site, genre, âge, diagnostic, localisation de la douleur, sévérité de la douleur).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises dans le tableau suivant :

	Stimulation avec ILLUMINA 3D PRECISION SPECTRA	Stimulation traditionnelle PRECISION
Age	56,8 ans ± 14,39	59,2 ans ± 11,21
Genre masculin	78 (36,6%)	69 (32,4%)
Diagnostic primaire		
Syndrome d'échec de chirurgie du rachis	76 (35,7%)	81 (38%)
Douleur rachidienne chronique	73 (34,3%)	65 (30,5%)
Radiculopathies	23 (10,8%)	27 (12,7%)
Discopathie dégénérative	15 (7%)	19 (8,9%)
Syndrome régional douloureux complexe	10 (4,7%)	13 (6,1%)
Autres	16 (7,5%)	8 (3,8%)
Localisation de la douleur		
Douleurs lombaires uniquement	89 (41,8%)	67 (31,5%)
Douleur des membres inférieurs uniquement	80 (37,6%)	95 (44,6%)
Douleurs lombaires et des membres inférieures	44 (20,7%)	51 (23,9%)
Sévérité*		
Douleur globale	7,17 ± 2,06 (213)	7,09 ± 2,60 (213)
Douleur lombaire	7,21 ± 1,96 (89)	7,32 ± 2,24 (67)

* échelle numérique cotée de 1 à 10

Concernant la cohorte ILLUMINA 3D, 52% des patients avaient des combinaisons d'électrodes permettant d'avoir 32 contacts, 10% 24 contacts, 37% 16 contacts et 1% 8 contacts.

Le tableau suivant met en évidence les résultats concernant l'évaluation moyenne de la **douleur globale** (ces données sont issues d'un graphique et il n'est pas mentionné la déviation standard chiffrée) :

² Veizi E, Hayek S, North J, Chafin B, Yearwood TL, Raso L, *et al.* Spinal cord stimulation (SCS) with anatomically guided (3D) neural targeting shows superior chronic axial low back pain relief compared to traditional SCS – Lumina Study. Pain Med. 2017 ;18(8):1534-48.

³ North JM, Hong KSJ, Cho PY. Clinical outcomes of 1 kHz subperception spinal cord stimulation in implanted patients with failed parasthesia-based stimulation: results of a prospective randomized controlled trial. Neuromodulation. 2016;19(7):731-7.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	Stimulation avec ILLUMINA 3D PRECISION SPECTRA	Stimulation traditionnelle PRECISION
Etat basal	7,17 (n=213)	7,09 (n=213)
3 mois	3,21 (n=184)	3,77 (n=153)
6 mois	2,92 (n=181)	3,97 (n=152)
12 mois	2,96 (n=178)	4,05 (n=146)
24 mois	2,94 (n=169)	4,12 (n=141)

A 24 mois, les taux de patients répondeurs à la neurostimulation (caractérisée comme un soulagement de la douleur de plus de 50% par rapport à l'état basal) étaient respectivement de 74% et 51% pour les groupes ILLUMINA 3D et stimulation traditionnelle.

Le tableau suivant met en évidence les résultats concernant l'évaluation moyenne de la **douleur lombaire** (ces données sont issues d'un graphique et il n'est pas mentionné la déviation standard chiffrée) :

	Stimulation avec ILLUMINA 3D PRECISION SPECTRA	Stimulation traditionnelle SPECTRA
Etat basal	7,21 (n=89)	7,32 (n=96)
3 mois	3,51 (n=76)	3,93 (n=69)
6 mois	3,07 (n=74)	4,22 (n=68)
12 mois	3,17 (n=73)	5,37 (n=65)
24 mois	3,09 (n=70)	5,51 (n=61)

Au total, cette étude comparative fait appel à la méthode des scores de propension. La comparabilité des groupes n'est pas garantie pour les variables non prises en compte dans l'appariement (parmi lesquelles peuvent être citées les traitements concomitants pharmacologiques ou non, le taux de succès/échec de la phase test...). Par ailleurs, il s'agit de deux cohortes non contemporaines. Il s'agit d'une étude réalisée sur une large cohorte. Néanmoins aucun critère de jugement principal n'a été clairement identifié et aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé. L'essai réalisé en ouvert ne permet pas de distinguer l'effet propre des dispositifs testés du placebo. De plus, toutes les durées de suivi sont grevées de nombreuses données manquantes (> 10% dès 3 mois dans le groupe ILLUMINA 3D et > 25% dans le groupe stimulation traditionnelle). Les spécialités médicamenteuses utilisées à l'état basal et lors du suivi ne sont pas décrites. Enfin, les résultats de cette étude ne sont pas extrapolables au dispositif PRECISION MONTAGE MRI. En effet, même si ce dispositif possède l'algorithme de ciblage neural, il ne présente que 16 contacts au maximum. Dans l'étude, 52% des patients ont bénéficié d'une électrode à 32 contacts et 10% avec 24 contacts. Cette étude ne permet pas de conclure si l'effet du traitement est imputable au nombre de contacts ou à l'algorithme de ciblage neural. Cette étude ne répond pas aux critères minimums édictés par la Commission en vue de l'évaluation de ce type de systèmes.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Complications recensées dans l'étude post-inscription :

	Nombre complications 44 fiches n (%)	Nombre patients n=105 n (% par patient)
Infection	13 (29,5%)	7 (6,7%)
Perte d'efficacité	9 (20,5%)	7 (6,7%)
Déplacement/ migration d'électrode	8 (18,2%)	8 (7,6%)
Stimulation indésirable	7 (15,9%)	4 (3,8%)
Migration du stimulateur	3 (6,8%)	3 (2,9%)
Fracture d'électrode	5 (11,4%)	5 (4,8%)
Fracture de l'extension	1 (2,3%)	1 (1%)
Problème de connecteur	1 (2,3%)	1 (1%)
Difficulté de charge	3 (6,8%)	3 (2,9%)
Repositionnement du stimulateur	1 (2,3%)	1 (1%)
« Autres complications »	7 (15,9%)	7 (6,7%)
Total	58	30 (29%)

Parmi ces complications, 41 ont mené à une nouvelle hospitalisation et/ou réintervention. Par ailleurs, 8 patients ont eu une explantation dont 5 pour cause d'infection. Un total de 4 explantations définitive du système de neurostimulation a été recensé (1 environ 6 mois après l'implantation et 3 entre 12 et 24 mois). Aucun décès n'a été déploré.

Complications à 24 mois recensées dans l'étude Veizi *et al.*²

	PRECISION SPECTRA avec ILLUMINA 3D
Stimulation inadéquate	3,8% (n=8)
Douleur au site d'implantation	3,8% (n=7)
Impédance élevée	2,8% (n=6)
Reprise de sonde	2,7% (n=5)
Explantation du système	1,6% (n=3)
Remplacement de sonde	1,6% (n=3)
Excès de stimulation	1% (n=2)
Stimulation non désirée	<1% (n=1)
Décès (non liés au dispositif)	1% (n=2)
Autre	2,8% (n=6)

Matériorivigilance

Au cours des 5 dernières années, [REDACTED] systèmes de neurostimulation médullaire PRECISION ([REDACTED]) / PRECISION SPECTRA ([REDACTED]) / PRECISION MONTAGE MRI ([REDACTED]) ont été implantés en Europe (dont [REDACTED] en France: [REDACTED] PRECISION et [REDACTED] PRECISION SPECTRA). Durant cette période, aucune action corrective n'a été réalisée.

Cent quatre événements indésirables ont été rapportés en Europe (92 en rapport avec le stimulateur PRECISION et 12 en rapport avec le stimulateur PRECISION SPECTRA), détaillés dans le tableau ci-après.

Typologie de l'évènement	PRECISION	PRECISION SPECTRA
Problème de stimulation	31	3
Impédance élevée	20	2
Douleur ou inconfort	15	2
Problème de chargement	8	0
Situations médicales autres (non liées au dispositif)	7	0
Dispositif endommagé lors de la chirurgie	2	1
Electrode endommagée	2	1
Migration d'électrode	2	0
Décès (non lié au dispositif)	1	0
Intervention médicale sans cause définie (information non fournie)	1	0
Perforation dure-mère	1	0
Problème de communication de la télécommande	1	1
Réaction allergique	1	0
Infection avec nécrose	0	1
Paralysie	0	1
Total	92	12

Au final, deux études ont été retenues :

- *l'étude post-inscription demandée. Les résultats définitifs seront disponibles courant 2018. Néanmoins, il était demandé un suivi à long terme (5 ans) et seul un suivi à 2 ans sera disponible.*
- *Une étude comparant les résultats de deux cohortes non contemporaines ayant bénéficié de la pose du neurostimulateur PRECISION de première génération ou du neurostimulateur PRECISION SPECTRA.*

La revendication pour modifier les conditions de prescription et d'utilisation en prenant en compte l'espérance de vie et le choix du patient n'est pas étayée. Des données à long terme telles qu'initialement demandées auraient pu répondre à cette question et restent manquantes (suivi à 5 ans).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des douleurs chroniques d'origine neuropathique relève d'une approche multidisciplinaire. Les antalgiques habituels (paracétamol, AINS) n'ont pas d'efficacité avérée.

Elle fait appel en première intention à la prescription d'un antidépresseur tricyclique ou d'un antiépileptique. Le choix entre ces classes thérapeutiques est fonction du contexte, des comorbidités associées et de leur sécurité d'emploi.

La prescription d'opiacés forts est recommandée dans le traitement de la douleur neuropathique chronique après échec des traitements de première intention et, le cas échéant en association.

Les traitements médicaux non pharmacologiques tels que la rééducation, la psychothérapie ou la neurostimulation transcutanée peuvent être proposés seuls ou en association avec les traitements médicamenteux⁴.

Les techniques interventionnelles sont réservées aux échecs des traitements médicaux pharmacologiques ou non bien conduits. Les techniques les plus utilisées en fonction de l'étiologie sont la neurostimulation médullaire et l'analgésie intrathécale (après échec des techniques de neurostimulation). En dernier recours, après échec ou contre-indications aux techniques interventionnelles précédentes, les techniques ablatives peuvent être envisagées. En parallèle d'autres traitements dans la prise en charge des douleurs neuropathiques réfractaires font l'objet de recherches cliniques parmi lesquels peuvent être cités la stimulation du cortex moteur ou la stimulation nerveuse périphérique.

Les systèmes de neurostimulation médullaire disponibles se distinguent par différentes caractéristiques techniques. Les plus usuelles concernent :

- Le caractère rechargeable ou non des stimulateurs. Les indications d'implantation restent inchangées, seules les conditions d'implantation diffèrent.
- Le nombre de contacts thérapeutiques disponibles.
- La possibilité de pouvoir disposer de plusieurs modalités de stimulation (parmi lesquelles peuvent être citées la stimulation tonique, en salves ou à fréquence élevée).

Toutes ces évolutions ont permis d'améliorer la prise en charge des patients mais aucune donnée clinique probante n'est disponible pour distinguer les dispositifs entre eux.

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

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. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'enquête épidémiologique STOPNEP⁵ met en évidence que 5,1 % (IC₉₅ % [4,8 - 5,4]) des français expriment des douleurs d'intensité modérée à sévère d'origine neuropathique.

L'enquête épidémiologique réalisée par Breivik *et al.*⁶ en 2006 dans 16 pays européens (plus de 46 000 patients), dont la France, rapporte que 40 % des patients traités pour la douleur

⁴ Société française d'étude et de traitement de la douleur, Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs 2010;11(1):3-21.

⁵ Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008;136(3):380-7

⁶ Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain 2006;10(4):287-333

chronique sont insatisfaits de l'efficacité des différentes thérapies reçues. En France, cette population est estimée à 46 %. Plus précisément, le soulagement de la douleur par les traitements médicamenteux est jugé insuffisant pour 64 % des patients (67 % en France). Pour 15 % des patients les traitements médicamenteux sont inefficaces.

L'enquête EPSIDONE (*Enquête, Patients, Soins, et Intervenants de la DOuleur Neuropathique*)⁷, réalisée en 2008 chez 2 000 patients, rapporte que les principales causes de douleur chronique d'origine neuropathique sont :

- une hernie discale (22,7 %) ;
- une discopathie (16 %) ;
- une intervention chirurgicale (9,3 %) ;
- une lésion nerveuse périphérique (9,3 %) ;
- un syndrome douloureux régional complexe (6,7 %).

Cette étude rapporte que moins de 3 % des patients bénéficiaient de la stimulation médullaire. Cependant les résultats de cette enquête sont de faible niveau de preuve avec un biais de recrutement majeur et une absence de représentativité de la population générale.

Concernant la maladie de Buerger, la prévalence parmi les patients atteints d'artériopathie périphérique oscille entre 0,5 et 5,6% en Europe de l'Ouest⁸.

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.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

PRECISION SPECTRA a un intérêt pour la santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par les douleurs chroniques irréductibles.

⁷ Van Belleghem V, Bouhassira D. Prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques sévères : résultats de l'« Enquête patients, soins et intervenants de la douleur neuropathique » (Epsidone). *Douleurs* 2009;10(6):283-91

⁸ Arkkila P. "Maladie de Buerger". Encyclopédie Orphanet, Avril, 2006, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=36258 [consulté le 20/02/2018].

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu 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.

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

► Les 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 une longévité estimée de la batterie du stimulateur inférieure à 30 mois.
L'estimation de la longévité de la batterie est réalisée sur la base des paramètres de stimulation définis à l'issue de la phase de stimulation test et conformément aux instructions du fabricant (manuels d'utilisation ou logiciels de contrôle et programmation des dispositifs).

Dans les indications suivantes :

► Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaires :
• un syndrome douloureux chronique radiculaire persistant depuis au moins un an en post-opératoire ;
• un syndrome douloureux chronique tronculaire (d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale) persistant depuis au moins un an ;
• un syndrome douloureux régional complexe de type I ou II persistant depuis au moins 6 mois.
► Douleur chronique d'origine ischémique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaires à une maladie de Buerger.

05 ÉLÉMENTS 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

Avant la primo implantation d'un système de stimulation médullaire, la réalisation d'un bilan de pré implantation est obligatoire. Ce bilan consiste en l'évaluation des patients dans une structure d'étude et de traitement de la douleur chronique avec l'implication d'une équipe pluridisciplinaire avec *a minima* un algologue et un psychologue ou un psychiatre. Ce bilan doit inclure une évaluation psychosociale, une évaluation de la douleur sur une échelle validée et une évaluation de la qualité de vie des patients. Le bilan de pré implantation doit être accompagné de la rédaction d'un compte rendu annexé au dossier médical du patient. Lors de ce bilan, le patient doit pouvoir disposer des résultats d'une IRM médullaire récente. Le bilan de pré implantation doit être suivi d'un bilan neurologique incluant éventuellement un volet neurophysiologique (visant à évaluer les potentiels évoqués somesthésiques). Ces bilans doivent être suivis de la réalisation obligatoire d'un test de stimulation épidurale préalable à l'implantation définitive. Ce test doit être réalisé au domicile du patient sur une durée d'au moins sept jours. La CNEDiMTS recommande d'implanter les seuls patients pour lesquels il a été observé pendant la période de test une réduction des douleurs d'au moins 50 % objectivée par une échelle validée (identique à celle employée au cours du bilan pré implantation).

En termes de suivi, la CNEDiMTS recommande un suivi à trois mois, un an puis annuellement afin de réaliser une visite de contrôle et le cas échéant de procéder à des ajustements des paramètres de stimulation.

Concernant l'information aux patients, la CNEDiMTS précise que sur la carte d'identification remise au patient doit figurer la mention du caractère IRM compatible de l'ensemble du système implanté (boîtier, électrodes et le cas échéant, extension). De même, les patients doivent être informés sur le risque de réintervention lié aux complications de la technique (fractures d'électrodes, migrations d'électrodes, infection de la loge, perte d'efficacité au cours du temps).

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le compareur retenu est le système implantable et rechargeable de neurostimulation médullaire PRODIGY MRI au regard des caractéristiques techniques (paramètres de stimulation) et des indications superposables à celles de PRECISION SPECTRA.

06.2. NIVEAU D'ASR

La Commission souligne les limites des études fournies. Toutefois, elle note que la mise à disposition de trois modes de stimulation devrait améliorer les conditions de prise en charge des patients implantés. Néanmoins, Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un dispositif rechargeable par rapport à l'autre avec des caractéristiques techniques semblables (PRODIGY MRI vs PRECISION SPECTRA).

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport à PRODIGY MRI, système implantable et rechargeable de neurostimulation médullaire.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier de l'implantation d'un neurostimulateur médullaire implantable. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Dans le cas de ces dispositifs, il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques dans la littérature relatives aux situations cliniques proposées par le groupe de travail.

La population cible peut être approchée à partir de la population rejointe correspondant aux patients traités par un système implantable de neurostimulation médullaire. Seules les données de 2016 sont exploitées compte tenu de l'importante progression du nombre d'implantations depuis 2012. L'analyse concernant l'Évaluation de l'activité hospitalière entre 2013 et 2016 permet d'estimer le nombre de patients ayant reçu un implant :

	2013	2014	2015	2016
Non rechargeables	1 299	1 257	1 217	1 326
Rechargeables	534	576	657	733
Total	1 833	1 833	1 874	2 059

La population rejointe des systèmes implantables de neurostimulation médullaire serait d'environ 2 100 en 2016 dont 36% ayant bénéficié de la pose d'un système rechargeable (**de l'ordre de 750 patients**). Depuis 2012, la proportion des systèmes de neurostimulation rechargeables implantés est en constante progression.