

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

AVIS DE LA CNEDIMTS

25 septembre 2018

Faisant suite à l'examen du 15/05/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 25/09/2018.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 11/09/2018.

ITREL 4, système implantable non rechargeable de neurostimulation médullaire

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC Inc. (Etats-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	- Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaire 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 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. Le stimulateur ITREL 4 n'étant pas IRM corps entier compatible, il est désormais destiné au remplacement de générateurs lorsque les électrodes implantées sont également d'une génération ne permettant pas la compatibilité IRM corps entier.
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles. - l'intérêt de santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par les douleurs chroniques irréductibles.
Comparateur retenu :	Autres systèmes implantables non rechargeables de stimulation médullaire inscrits à la LPPR.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données spécifiques :</u> Etude post-inscription française Cette étude prospective répondant à une demande de la Commission avait pour objectif principal d'évaluer, à deux ans de suivi, la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50% de l'intensité douloureuse dans sa
---------------------	---

localisation prédominante, par rapport à l'inclusion.
L'étude a été réalisée dans 28 centres qui ont inclus 402 patients (dont 264 primo-implantés) ; 354 patients ont terminé l'étude. Les patients souffraient majoritairement de douleurs neuropathiques (395 patients), dont 308 étaient atteints de radiculalgies chroniques. Les douleurs aux membres inférieurs étaient les plus fréquentes (368 patients). Les stimulateurs Medtronic des gammes suivantes ont été implantés : ITREL, PRIMEADVANCED, RESTOREADVANCED, RESTOREULTRA et RESTORESENSOR.

Données non-spécifiques :

Registre ISPR : ce registre prospectif réalisé aux Etats Unis avait pour objectif d'établir l'incidence d'évènements indésirables et la durée de vie des systèmes de stimulation médullaire Medtronic. Il a inclus 2 605 patients recrutés par 44 centres entre 2004 et 2014 ; 2 978 neurostimulateurs et 5 205 électrodes ont été implantés. La durée moyenne de suivi était de 20,1 mois.

Parmi les neurostimulateurs implantés, 103 modèles ITREL 3 ont été implantés (aucun ITREL 4).

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 :	La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, en 2016, la population rejointe de l'ensemble des systèmes non rechargeables était de l'ordre de 1300 patients et elle est stable entre 2013 et 2016.
--------------------	---

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement 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).

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

Libellés	Références
Stimulateur médullaire non rechargeable	
Itrel 4 (remplacement Itrel 3)	37703
Itrel 4 (Primo implantation)	37704
Electrodes percutanées	
Quadripolaire	
Pisces Quad Compact	3887
Pisces Quad Standard	3487A
Pisces Quad Plus	3888

Le système comporte également les accessoires suivants :

Libellés	Références
Adaptateurs (implantables)	
Modèle 74001	74001
Modèle 74002	74002
Extensions (implantables)	
Modèle 37083	37083
Modèle 7489	7489
Télécommande patient Mystim	37744
Console de programmation N'VISION	8840

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile pour tous les éléments implantables.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

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

- Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaire à :
 - un syndrome douloureux chronique radiculaire ou 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.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le compareur revendiqué est : autres systèmes de neurostimulation médullaire non rechargeables inscrits sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le neurostimulateur ITREL 4 a été évalué pour la première fois par la Commission en 2012¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 13/02/2013 (Journal officiel du 19/02/2013).

Un avis pour le renouvellement d'inscription a été rendu le 20/10/2015².

La Commission a 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.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III / Dispositif Médical Implantable Actif.

Notifications par TÜV SÜD Product Service GmbH (0123).

03.2. DESCRIPTION

Le système ITREL 4 comprend un stimulateur simple canal et une source d'alimentation non rechargeable. Le stimulateur se connecte sur une sonde quadripolaire (via une extension) implantée par voie percutanée ou par laminectomie. Le stimulateur ITREL 4 possède un système de communication par télémetrie qui reçoit et décode les signaux de radiofréquence produits par un émetteur, qui peut être l'ordinateur utilisé par le médecin ou la télécommande remise au patient. Le neurostimulateur médullaire implantable ITREL 4 se décline en deux références (37703 et 37704) et est compatible avec la réalisation d'IRM cérébrale, dans des conditions spécifiques notifiées dans le manuel destiné aux prescripteurs.

L'ensemble des spécificités techniques des dispositifs est décrit dans le tableau suivant :

	ITREL 4 (37703)	ITREL 4 (37704)
Type de connecteur	Quadripolaire, 2 orifices	Quadripolaire, 1 orifice
Hauteur	55 mm	
Longueur	60 mm	
Epaisseur		
Boîtier	11 mm	
Connecteur	11 mm	
Poids	45 g	
Volume	28 cm ³	
Source d'alimentation	Pile 3,2 V, 4,5 A.h (oxyde de vanadium argent combiné hybride)	
Amplitude	0 à 10,5 V (résolution de 0,05 V ou de 0,1 V)	
Fréquence	de 2 à 130 Hz (de 2 à 10 Hz : résolution de 1 Hz ; de 10 à 130 Hz : résolution de 5 Hz)	
Durée d'impulsion	de 60 à 450 µs (résolution de 10 µs)	
Nombre de programmes	1	

Le modèle 37703 possède un connecteur à deux orifices qui peut être utilisé pour remplacer un stimulateur ITREL 3 préalablement implanté. Le modèle 37704 possède un connecteur à un orifice. Cette référence est destinée à être utilisée en association avec l'extension 37083.

¹ Avis du 11 septembre 2012. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/itrel_4-11_septembre_2012_4297_avis.pdf

² Avis du 20 octobre 2015 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4980_ITREL%204_20_octobre_2015_\(4980\)_avis_caviarde.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4980_ITREL%204_20_octobre_2015_(4980)_avis_caviarde.pdf)

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Stimulation électrique à visée antalgique des fibres sensibles β des cordons postérieurs de la moelle épinière, induisant une paresthésie locale.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 50 pour mise en œuvre au 01/01/2018), 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 DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

En 2012, la Commission avait octroyé un service attendu suffisant au dispositif ITREL 4 au vu d'un comparatif de ses caractéristiques techniques par rapport au système de génération antérieure ITREL 3. En termes de données cliniques, aucune étude spécifique au neurostimulateur ITREL 4 n'était disponible. Néanmoins, au vu des similitudes techniques par rapport au neurostimulateur ITREL 3, la CNEDiMTS n'avait pas remis en cause l'extrapolation des données fournies pour le dispositif ITREL 3 au bénéfice du dispositif ITREL 4. Au total, une ASA de niveau V avait été accordée au système ITREL 4 par rapport au système ITREL 3 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 chirurgicale,
 - une amputation (algo-hallucinoïse),
 - un syndrome régional douloureux complexe (dystrophies sympathiques réflexes, causalgies périphériques).
- Douleurs ischémiques périphériques de type artérite de stade III, IV.

La Commission avait conditionné le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats complets d'une étude post-inscription analysant l'ensemble des patients implantés, portant notamment sur l'efficacité à long terme, les complications, les taux de révision et d'explantation définitive du système.

Par ailleurs, la CNEDiMTS a réévalué l'intégralité des systèmes implantables de neurostimulation médullaire en mars 2014³ et mis à jour leurs indications, leurs modalités de prescription et d'utilisation ainsi que la population cible concernée.

Dans son avis du 20 octobre 2015, à l'occasion du renouvellement d'inscription, la Commission a pris en compte un rapport d'étude intermédiaire contenant des résultats de suivi à 1 an. Elle a attribué à ITREL 4 un service rendu suffisant et un ASR de niveau V par rapport aux autres systèmes implantables non rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

La demande est étayée à l'aide de deux registres (étude post-inscription française et registre ISPR) spécifiques aux stimulateurs Medtronic et sauf précision contraire non spécifiques aux dispositifs faisant l'objet de la demande.

Etude post-inscription française⁴

Cette étude prospective a été menée à la demande de la commission. Elle avait pour objectif principal d'évaluer, à deux ans de suivi, la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50% de l'intensité douloureuse dans sa localisation prédominante, par rapport à l'inclusion.

Résultats

L'étude a été réalisée entre janvier 2012 et décembre 2013 dans 28 centres français qui ont inclus 402 patients (dont 264 primo-implantés) ; 354 patients ont terminé l'étude.

Les patients inclus souffraient majoritairement de douleurs neuropathiques (395 patients) dont 308 étaient atteints de radiculalgies chroniques. Les douleurs aux membres inférieurs étaient les plus fréquentes (368 patients).

Les stimulateurs Medtronic suivants ont été implantés : ITREL 3, ITREL 4, PRIMEADVANCED, RESTOREADVANCED, RESTOREULTRA et RESTORESENSOR. Les stimulateurs de la gamme ITREL ont été implantés 58 fois en primo-implantation (dont 4 ITREL 4) et réimplantés 78 fois (dont 18 ITREL 4).

Au total, parmi les 264 patients primo-implantés, 141 (53,4%) ont obtenu une amélioration d'au moins 50% de la douleur à 2 ans. L'analyse des 58 patients primo-implantés avec ITREL 3 ou ITREL 4 montre que 60,3% (IC95% [46,6 - 73,0] ; n = 35) ont obtenu une amélioration d'au moins 50% de leur douleur à deux ans de suivi.

Compte tenu des effectifs faibles, aucune analyse spécifique à ITREL 4 n'a été réalisée.

En termes de satisfaction des patients (questionnaire à 2 ans, ensemble des stimulateurs) :

	Patients primo-implantés (n=264)	Patients réimplantés (n=138)
Amélioration de la douleur	89%	90%
Amélioration de la vie quotidienne	82%	86%
Satisfaits par le traitement	91%	93%
Prêts à recommencer le même traitement	93%	96%

³ Evaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire, mars 2014, Saint-Denis La Plaine [\[lien\]](#)

⁴ Medtronic. Rapport d'étude clinique intermédiaire n° 2 - Registre SME « Etude de suivi post-inscription des neurostimulateurs médullaires implantables en France ». 2015.

Consommation de traitements médicamenteux (nombre de patients concernés) :

	Patients primo-implantés (n=264)		Patients réimplantés (n=138)	
	<i>T0</i>	<i>2 ans</i>	<i>T0</i>	<i>2 ans</i>
Analgésiques niveau 3 (opioïdes)	120	37	49	30
Analgésiques niveau 2	159	75	71	41
Analgésiques niveau 1	150	88	81	45
AINS	83	18	51	18
Antiépileptiques	176	62	64	38
Antidépresseurs	145	62	58	33

Au total, l'étude post-inscription confirme que de l'ordre de 50% des patients primo-implantés obtiennent une réduction de la douleur d'au moins 50% à 2 ans.

Parmi les critères secondaires, étudiés à titre exploratoire, une diminution de la consommation médicamenteuse a été constatée.

04.1.1.3. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Etude post-inscription française

L'étude post-inscription française, a répertorié 4 décès parmi les 402 patients inclus, sans aucun lien établi avec la procédure. L'étude a identifié 69 événements indésirables parmi les patients recevant ITREL 3 ou ITREL 4 (27 patients primo-implantés et 12 patients réimplantés). Parmi les événements, 36 étaient considérés comme graves :

- Fracture/torsion de l'électrode ou problème de connexion : 9 patients ;
- Positionnement inapproprié de l'électrode ou du boîtier lors de l'intervention : 7 patients ;
- Déplacement de l'électrode : 6 patients ;
- Fin de vie du stimulateur : 8 patients ;
- Sensation douloureuse au niveau du site d'incision : 3 patients.

Le **registre ISPR**⁵ est un registre prospectif réalisé aux Etats Unis visant à établir l'incidence d'événements indésirables et la durée de vie des systèmes de stimulation médullaire. Il a inclus 2.605 patients recrutés par 44 centres entre 2004 et 2014. Au total 2.978 neurostimulateurs et 5.205 électrodes ont été implantés. La durée moyenne de suivi était de 20,1 mois. En tout 103 modèles ITREL 3 et ont été implantés (aucun ITREL 4).

Le registre a identifié 1.756 événements, dont 640 liés au système de neurostimulation. La répartition des événements liés aux dispositifs était de 573/640 événements liés aux électrodes, 18/640 aux extensions et 11/640 aux stimulateurs seuls. Les événements non catégorisés (38/640) ne sont ni détaillés ni discutés. Aucun décès n'a été relié aux dispositifs.

La modélisation de la survie des DM selon une méthode de table de survie permet d'estimer les probabilités suivantes :

- 97% d'absence d'événement lié au stimulateur à 7 ans ;
- 75% d'absence d'événement lié aux électrodes percutanées à 5 ans, hors référence PISCES QUAD LZ ;
- 92% d'absence d'événement lié aux électrodes chirurgicales à 5 ans.

⁵ Schultz DM et al. Spinal Cord Stimulation (SCS)-The Implantable Systems Performance Registry (ISPR). Neuromodulation. 2016;19(8):857-863.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, deux nouvelles études ont été retenues. Il s'agit de l'étude post-inscription réalisée à la demande de la Commission et du registre ISPR. Ces études portent sur l'ensemble de la gamme de neurostimulateurs médullaires Medtronic.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Le demandeur a dénombré les notifications suivantes :

- 2 événements concernant un neurostimulateur ITREL 4 :
 - Déchargement prématuré de la batterie (n=1).
 - Deux contacts non fonctionnels (n = 1).
- 2 événements liés au système stimulateur ITREL 4+ électrode quadripolaire :
 - Impédance mesurée anormalement basse et diminution de l'efficacité de la thérapie (n=1).
 - Impédance mesurée anormalement élevée avec une diminution de l'efficacité de la thérapie (n=1).
- 30 événements relatifs aux électrodes quadripolaires :
 - Dysfonctionnement de l'électrode sans précision (n=3).
 - Impédance mesurée anormalement élevée et perte de l'efficacité de la stimulation (n=12).
 - Rupture/fracture de l'électrode (n=8).
 - Electrode abimée sans précision supplémentaire (n=1)
 - Perte d'efficacité thérapeutique de l'électrode (n=2).
 - Stimulation inefficace (n=1).
 - Impédance mesurée anormalement élevée suite à un choc (n=1).
 - Electrode explantée sans précision de la cause (n=1).
 - Augmentation anormale du seuil de stimulation thérapeutique (n=1).

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 médicamenteux⁶.

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.

⁶ 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.

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.

A ce jour, chez les patients porteurs d'un neurostimulateur médullaire implantable non IRM corps entier compatible, lorsqu'un diagnostic par imagerie est nécessaire, un scanner conventionnel doit être préféré⁷. En cas de réalisation d'une IRM, des risques sont encourus pour le patient comme des brûlures par échauffement des composants métalliques, une détérioration permanente ou temporaire du neurostimulateur, des stimulations inappropriées ou encore un déplacement du boîtier dans sa loge.

Bien que l'IRM soit un examen courant, pour les porteurs d'un neurostimulateur médullaire implantable non IRM corps entier compatible, elle est remplacée par le scanner qui a l'inconvénient d'une irradiation importante.

L'IRM a le principal avantage d'être non irradiante tout en fournissant des images de haute résolution. De plus, la radioprotection des patients fait partie des obligations légales depuis l'ordonnance 2001-270 du 28/03/2001 qui a transposé en droit français la directive 97/43 Euratom. C'est dans ce but que le « *guide du bon usage des examens d'imagerie médicale* »⁸ a été élaboré en 2005. Ce document, actualisé en 2013, est destiné à guider le choix du médecin prescripteur vers l'examen le plus adapté à la pathologie explorée et souligne la nécessité du respect du principe de justification. Cette réglementation a notamment pour objet d'éliminer les matériels obsolètes et les pratiques inacceptables, ainsi que d'inciter les radiologues à privilégier les examens non irradiants tels que l'IRM.

Le stimulateur ITREL 4 n'étant pas IRM corps entier compatible, il est désormais destiné au remplacement de générateurs lorsque les électrodes implantées sont également d'une génération ne permettant pas la compatibilité IRM corps entier.

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.

⁷ ANSM – Interactions entre dispositifs médicaux implantables actifs et dispositifs médicaux. Février 2005.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0792db7b6f52d8721e07dd2a07fc7ed.pdf

⁸ <http://gbu.radiologie.fr/> [consulté le 20/02/2018]

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'enquête épidémiologique STOPNEP⁹ 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.*¹⁰ en 2006 dans 16 pays européens (plus de 46 000 patients), dont la France, rapporte que 40 % des patients traités pour la douleur 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*)¹¹, 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 %).

Moins de 3 % des patients dans cette enquête bénéficiaient de la stimulation médullaire. Cependant il existait 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'Ouest¹².

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. Le système de stimulation médullaire ITREL 4 répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le système ITREL 4 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.

⁹ 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

¹⁰ 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

¹¹ 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

¹² Arkkila P. "Maladie de Buerger". Encyclopédie Orphanet, Avril, 2006, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=36258.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation 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 indications suivantes :

► Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaire 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 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.

Le stimulateur ITREL 4 ne doit pas être utilisé en primo-implantation. Il permet le remplacement d'un générateur d'ancienne génération et ayant une électrode non IRM-compatible. Dans ce cas, le patient n'est pas éligible à un examen IRM corps entier.

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 : autres systèmes implantables non rechargeables de stimulation médullaire inscrits à la LPPR.

06.2. NIVEAUX D'ASR

La Commission souligne les limites des études fournies. Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un dispositif non rechargeable par rapport à un autre avec des caractéristiques techniques semblables.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux autres systèmes implantables non rechargeables de stimulation médullaire inscrits à la LPPR.

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 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 personnes en 2016 dont 64% ayant bénéficié de la pose d'un système non rechargeable (de l'ordre de 1 300 patients). Depuis 2012, le nombre de systèmes de neurostimulation non rechargeables implantés est stable.

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, en 2016, la population rejointe de l'ensemble des systèmes non rechargeables était de l'ordre de 1300 patients et elle est stable entre 2013 et 2016.