

**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.

RESTORESENSOR SURESCAN MRI, système implantable et 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 :**

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, 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.

Dans le cas d'une primo-implantation d'un système implantable de neurostimulation médullaire (boîtier + électrode), le stimulateur RESTORESENSOR SURESCAN MRI ne doit être implanté qu'avec des éléments IRM corps entier compatibles.

Pour les patients nécessitant un changement de boîtier d'ancienne génération et ayant une électrode non IRM compatible, un boîtier de la gamme SURESCAN MRI peut être implanté. Dans ce cas, le patient n'est pas éligible à un examen 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 :	Système implantable et rechargeable de stimulation médullaire PRODIGY MRI.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données non spécifiques :</u> Etude post-inscription française Cette étude prospective 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). Les stimulateurs Medtronic des gammes suivantes ont été implantés : ITREL, PRIMEADVANCED, RESTOREADVANCED, RESTOREULTRA et RESTORESENSOR. <u>Données spécifiques :</u> Registre ISPR (Schultz <i>et al.</i> 2016): il s'agit d'un registre prospectif réalisé aux Etats Unis dont l'objectif était d'établir l'incidence d'évènements indésirables et la durée de vie des systèmes de stimulation médullaire Medtronic. 2.605 patients issus de 44 centres ont été recrutés entre 2004 et 2014. La durée moyenne de suivi était de 20,1 mois. 56% des neurostimulateurs étudiés appartenaient à la gamme RESTORE.
---------------------	--

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). Les IRM réalisées chez un patient porteur d'un système RESTORESENSOR SURESCAN MRI doivent être pratiquées dans un centre bénéficiant d'une équipe implantant les neurostimulateurs de la gamme SURESCAN MRI et uniquement dans les conditions suivantes, en respectant les conditions de sécurité émises par le fabricant : - Tunnel horizontal fermé de 1,5 T avec gradient spatial maximum de 19 T/m - Radiofréquence : environ 64 MHz - Antenne d'émission de radiofréquence : • Emission-réception pour le corps, quadrature seule (intégrée) • Emission-réception pour la tête, quadrature seule - Taux d'absorption spécifique (TAS) : • TAS corps entier rapporté par l'équipement IRM $\leq 2,0$ W/kg • TAS tête rapporté par l'équipement IRM $\leq 3,2$ W/kg - Gradients : vitesse maximale de balayage de gradient par axe de 200 T/m/s ou moins. Enfin, le mode SURESCAN MRI doit être programmé par un implanteur de neurostimulateurs de la gamme SURESCAN MRI avant l'examen IRM puis déprogrammé à la fin de l'examen IRM. De même, afin de vérifier l'intégrité du système et l'absence de déprogrammation, les paramètres de stimulation doivent être vérifiés par un implanteur à l'issue de l'examen IRM.
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 rechargeables était de l'ordre de 750 patients. La proportion des systèmes de neurostimulation rechargeables est en constante progression entre 2013 et 2016 (534 à 733 unités).

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
Stimulateurs médullaires rechargeables	
RestoreSensor SureScan MRI	97714
Electrodes percutanées	
Quadripolaire	
Pisces Quad Compact	3887
Pisces Quad Standard	3487A
Pisces Quad Plus	3888
Octopolaire	
Octad Compact	3878
Octad Standard	3877
Octad Sub-Compact	3876
Vectris SureScan Compact	977A2
Vectris SureScan Sub-Compact	977A1
Electrodes chirurgicales	
Quadripolaire	
Resume II	3587A
Décahexapolaire	
Specify SureScan MRI 5-6-5	977C1
Specify SureScan MRI 2 x 8	977C2

Le système comporte également les accessoires suivants :

Libellés	Références
Adaptateurs (implantables)	
Modèle 74001	74001
Modèle 74002	74002
Extensions (implantables)	
Modèle 37081	37081
Modèle 37082	37082
Modèle 37083	37083
Modèle 7489	7489
Système de recharge	37754
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 :

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.

Dans 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 comparateur revendiqué est : autres systèmes de neurostimulation médullaire rechargeables inscrits sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le système RESTORESENSOR SURESCAN MRI a été évalué pour la première fois par la Commission en 2013¹. La prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 18/04/2014 (Journal officiel du 24/04/2014).

La Commission a demandé en 2013, en vue du renouvellement d'inscription, les résultats complets de l'étude post-inscription en cours sur les neurostimulateurs médullaires implantables de la gamme Medtronic (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). De plus, pour les dispositifs dotés de la technologie SURESCAN MRI, la Commission a demandé le recensement des événements liés au dispositif suite à la réalisation d'un examen IRM.

Ce dispositif dépend du 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).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III / Dispositif Médical Implantable Actif.

Notifications par TÜV SÜD Product Service GmbH (0123).

¹ Avis du 8 octobre 2013. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4482_RESTORESENSOR%20SURESCAN%20MRI_08_octobre_2013_\(4482\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4482_RESTORESENSOR%20SURESCAN%20MRI_08_octobre_2013_(4482)_avis.pdf)

03.2. DESCRIPTION

Le système RESTORESENSOR SURESCAN MRI est une évolution technologique du système RESTORESENSOR. Comme ce dernier, il comprend un stimulateur multi-canaux et une source d'alimentation rechargeable. Le stimulateur se connecte à une ou deux sondes-électrodes (introduction par voie percutanée ou par laminectomie) pour un maximum de 16 contacts thérapeutiques. Le stimulateur possède un système de communication par télémetrie recevant et décodant les signaux radiofréquence produits par un émetteur, qui peut être l'ordinateur utilisé par le médecin ou la télécommande remise au patient.

Le système possède la technologie AdaptiveStim, soit un capteur destiné à détecter en temps réel la position du patient afin d'adapter automatiquement l'amplitude de la stimulation délivrée. Ce capteur est associé à deux fonctions mémoire : la première pour enregistrer la tendance de position et la seconde pour mesurer la tendance d'amplitude.

Le stimulateur faisant l'objet de la demande possède la fonction SURESCAN MRI, le rendant compatible avec la réalisation d'une IRM corps entier sous conditions (code d'identification radio-opaque spécifique sur le boîtier). La fonction SURESCAN MRI n'interfère pas avec la longévité de l'accumulateur. Ainsi, par rapport à la génération précédente, le neurostimulateur RESTORESENSOR a reçu des modifications de conception afin de garantir sa compatibilité avec l'IRM :

- les blocs connecteurs ont été changés : mise en place de filtres et de systèmes spécifiques permettant de dissiper l'énergie reçue dans le but de protéger la mémoire et les circuits électroniques.

Selon la notice d'utilisation, afin qu'un patient soit admissible à des examens IRM corps entier, l'implantation du boîtier doit être réalisée au niveau de l'abdomen, du flanc ou des fesses. Seule l'association d'un neurostimulateur SURESCAN MRI et d'une électrode SURESCAN MRI permet de garantir la compatibilité IRM corps entier.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

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 DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 8 octobre 2013 la Commission avait octroyé un service attendu suffisant au dispositif RESTORESENSOR SURESCAN MRI. La Commission avait accordé une ASA de niveau V par rapport au système rechargeable RESTORESENSOR de précédente génération, sans la fonction SURESCAN MRI et avait précisé les modalités d'implantation de ce nouveau système ainsi que les conditions de réalisation d'une exploration IRM.

Dans son avis du 17 mai 2016, concernant la modification des conditions d'inscription de RESTORESENSOR SURESCAN MRI, la Commission s'est prononcée sur un SA suffisant et un ASA de niveau V par rapport aux autres systèmes implantables rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR.

L'avis du 29 janvier 2013 a notamment analysé l'étude Schultz 2012². Cette étude prospective contrôlée randomisée en cross-over, réalisée en ouvert, avait pour objectif d'évaluer la fonction « AdaptiveStim » chez des patients ayant des douleurs chroniques des membres inférieurs ou du dos répondant aux indications d'un traitement par neurostimulation médullaire. Elle a déjà été analysée par la Commission³

Le critère de jugement principal était la proportion de patients obtenant un meilleur soulagement de la douleur sans perte de confort et/ou un meilleur confort sans perte de soulagement de la douleur. Le soulagement de la douleur et le confort étaient chacun évalués par le patient à l'aide d'une échelle de Likert à cinq points. Après randomisation, les patients recevaient pendant 6 semaines une stimulation avec fonction AdaptiveStim activée ou un réglage manuel, avant cross-over et évaluation pendant 6 semaines supplémentaires.

Résultats

Au total 76 patients ont été randomisés et 74 ont été analysés en intention de traiter.

Un meilleur soulagement de la douleur sans perte de confort et/ou un meilleur confort sans soulagement de la douleur a été obtenu avec la fonction AdaptiveStim par 64/74 patients ($p < 0,001$). Enfin, 90% des patients ont déclaré vouloir utiliser la fonction AdaptiveStim au terme de l'étude.

L'étude comporte des biais. Dans son avis de 2013 la Commission avait noté :

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

² Schultz DM et al. Sensor-driven position-adaptive spinal cord stimulation for chronic pain. Pain physician J [Internet]. 2012;15(1):1–12.

³ Avis RESTORESENSOR du 29/01/2013.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/restoresensor_29_janvier_2013_4333_avis.pdf

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

La demande est étayée à l'aide de deux registres (étude post-inscription française et registre ISPR) et de deux études cliniques (Gatzinsky, Wille), 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 avaient principalement des douleurs neuropathiques (395 patients) dont 308 étaient atteints de radiculalgies chroniques. Les douleurs aux membres inférieurs étaient les plus fréquentes (368 patients). Les stimulateurs suivants ont été implantés : ITREL3, ITREL 4, PRIMEADVANCED, RESTOREADVANCED, RESTOREULTRA et RESTORESENSOR (52 patients).

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 (IC95% [47,2 - 59,5] ; n = 141).

Parmi les 52 patients primo-implantés avec la gamme RESTORE (dont 44 avec un stimulateur RESTORESENSOR), 57,7% (IC95% [43,2 - 71,3] ; n = 30) ont obtenu une amélioration d'au moins 50% de la douleur à 2 ans.

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%

Consommation de traitements médicamenteux (nombre de patients concernés) :

	Patients primo-implantés (n=264)		Patients réimplantés (n=138)	
	T0	2 ans	T0	2 ans
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.

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

Etude Gatzinsky et al.⁵

Cette étude observationnelle prospective réalisée en ouvert, non randomisée, avait pour objectif d'évaluer les électrodes percutanées à 8 plots OCTAD et OCTAD COMPACT, associés à des générateurs Medtronic (VERSITREL, PRIMEADVANCED, RESTOREADVANCED, RESTOREULTRA). Compte tenu de sa méthodologie (étude observationnelle non randomisée), l'étude n'est pas retenue.

Etude Wille et al.⁶

Cette étude rétrospective monocentrique réalisée en ouvert avait pour objectif d'évaluer l'intérêt d'une stimulation « Haute Densité » sur une cohorte de 30 patients non répondeurs à une stimulation classique (générateurs non précisés). Compte tenu de sa méthodologie (étude rétrospective) elle n'est pas retenue.

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 57 événements indésirables parmi les patients recevant un système de la gamme RESTORE (RESTOREADVANCED ou RESTORESENSOR) chez 31 patients primo-implantés et 26 patients réimplantés. Parmi les événements, 23 étaient considérés comme graves (survenus chez 17 patients). Les événements les plus fréquents en nombre de patients étaient :

- Fracture/torsion de l'électrode ou problème de connexion : 5 patients ;
- Apparition de sensation déplaisante : 3 patients
- Perte d'effet thérapeutique : 3 patients ;
- Déplacement de l'électrode : 3 patients ;
- Sensation douloureuse au niveau du site d'incision : 3 patients.

Le **registre ISPR⁷** 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. Au total 56% des neurostimulateurs appartenaient à la gamme RESTORE.

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 Gatzinsky K, Baardsen R, Buschman HP. Evaluation of the Effectiveness of Percutaneous Octapolar Leads in Pain Treatment with Spinal Cord Stimulation of Patients with Failed Back Surgery Syndrome During a 1-Year Follow-Up: A Prospective Multicenter International Study. Pain Pract 2017 ;17(4):428-437.

⁶ Wille F et al. Altering Conventional to High Density Neuromodulation Spinal Cord Stimulation: An Energy Dose-Response Relationship in Neuropathic Pain Therapy. 2017 Jan;20(1):71-80.

⁷ Schultz DM et al. Spinal Cord Stimulation (SCS)-The Implantable Systems Performance Registry (ISPR). Neuromodulation. 2016;19(8):857-863.

L'interrogation de la base du registre ISPR entre 2013 et fin 2016 a montré qu'aucun événement indésirable lié à la réalisation d'une IRM n'a été documenté chez les patients porteurs d'un dispositif de stimulation médullaire doté de la fonction SureScan MRI.

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. Il n'y a aucune nouvelle donnée permettant d'évaluer la fonction AdaptiveStim.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance en Europe entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2016 ont été transmises par le demandeur. Pour les systèmes de la gamme RESTORE et les électrodes compatibles elles rapportent les événements suivants :

- 18 événements concernant un neurostimulateur de la gamme Restore:
 - Arrêt ou perte d'efficacité de la stimulation ressentie par le patient (n=4), dont 2 patients pour cause d'électrode endommagée et 1 liée à l'extension.
 - Difficultés de rechargement du dispositif (n=4).
 - Impossibilité à reprogrammer le neurostimulateur (n=1).
 - Epuisement prématuré de la batterie (n=3).
 - Impédance mesurée anormalement élevée (n=1).
 - Rechargement plus fréquent que prévu (n=1).
 - Stimulations désagréables ressenties par le patient (n=1) ; explantation.
 - Baisse de l'efficacité puis arrêt total de la stimulation ressentie par le patient (n=1) ; remplacement du générateur.
 - Difficultés de connections entre le neurostimulateur et le programmeur du patient (n=1) ; remplacement puis explantation.
 - Perte de l'efficacité de la stimulation (n=1) ; remplacement de la sonde.
- 1 événement lié au système Restore + électrode quadripolaire : perte d'efficacité de la stimulation et impédance mesurée basse.
- 12 événements liés au système stimulateur Restore + électrode octopolaire :
 - Choc ressenti par le patient (n=1). L'impédance mesurée était anormalement élevée avec une perte de l'efficacité de la stimulation.
 - Sensations de choc et stimulation trop forte ressentie par le patient (n=1).
 - Fracture des deux électrodes avec impédance mesurée élevée et recrudescence des douleurs (n=1). Explantation des électrodes.
 - Sensation de chaleur autour du neurostimulateur et impédance mesurée élevée (n=1) ; stimulateur hors d'usage.
 - Perte de l'efficacité de la stimulation (n=1).
 - Impédance mesurée anormalement élevée (n=7).
- 2 événements liés au système Restore + électrode décahexapolaire
 - Impédance mesurée anormalement élevée (n=2).
- 30 événements relatifs aux électrodes quadripolaires :
 - Dysfonctionnement de l'électrode sans précision (n=3).
 - Impédance anormalement élevée et perte d'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).
- 56 événements relatifs aux électrodes octopolaires ont été notifiés :
 - Electrode détachée du point d'ancrage (n=1)
 - Electrode fracturée (n=12).
 - Impédance mesurée anormalement élevée et recrudescence de la douleur ressentie par le patient ou arrêt des paresthésies (n=34).
 - Electrode et extension déconnectées (n=1).
 - Impédance mesurée anormalement élevée suite à un choc (n=1)
 - Electrodes non fonctionnelles (n=1) sans précision supplémentaire.
 - Impédance mesurée élevée suite à un choc (n=1)
 - Sensations douloureuses ressenties par le patient (n=1). L'électrode octopolaire avait été connectée avec une extension quadripolaire.
 - Dysfonctionnement de l'électrode sans précision supplémentaire (n=1)
 - Détachement de l'ancre Titan (n=1).
 - Electrode détachée et stimulation inefficace (n=1).
 - Stimulation altérée due à la corrosion de l'extension (n=1).
- 8 événements relatifs aux électrodes décahexapolaires ont été notifiés :
 - Choc ressenti par le patient après le passage au travers un détecteur au supermarché. L'impédance mesurée de l'électrode était basse (n=1).
 - Impédance mesurée anormalement élevée et perte de l'efficacité de la stimulation (n=5).
 - Fracture de l'électrode (n=1).
 - Rupture du câble de connexion sans précision supplémentaire (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 médicamenteux⁸.

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 :

⁸ 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.

- 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 préféré⁹. 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* »¹⁰ 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.

En conclusion, la neurostimulation médullaire a un intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles. Afin de garantir la compatibilité IRM corps entier du système complet, le neurostimulateur RESTORESENSOR SURESCAN MRI doit être implanté avec les électrodes de la gamme SURESCAN MRI.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

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

La Commission souligne la possibilité de réaliser une IRM corps entier sous conditions dès lors que le système complet est compatible.

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.

⁹ ANSM – Interactions entre dispositifs médicaux implantables actifs et dispositifs médicaux. Février 2005.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0792db7b6f52d8721e07dd2a07fc7ed.pdf

¹⁰ <http://gbu.radiologie.fr/>

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'enquête épidémiologique STOPNEP¹¹ 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.*¹² 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*)¹³, 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'Ouest¹⁴.

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 RESTORESENSOR SURESCAN MRI répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le système RESTORESENSOR SURESCAN MRI 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.

¹¹ 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

¹² 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

¹³ 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

¹⁴ 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 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, 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.

Dans le cas d'une primo-implantation d'un système implantable de neurostimulation médullaire (boîtier + électrode), le stimulateur RESTORESENSOR SURESCAN MRI ne doit être implanté qu'avec des éléments IRM corps entier compatibles.

Pour les patients nécessitant un changement de boîtier d'ancienne génération et ayant une électrode non IRM-compatible, un boîtier RESTORESENSOR SURESCAN MRI peut être implanté. 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 CNEDiMITS 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 CNEDiMITS 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 CNEDiMITS 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).

Les IRM réalisées chez un patient porteur d'un système RESTORESENSOR SURESCAN MRI doivent être pratiquées dans un centre bénéficiant d'une équipe implantant les neurostimulateurs de la gamme SURESCAN MRI et **uniquement dans les conditions suivantes, en respectant les conditions de sécurité émises par le fabricant** :

- Tunnel horizontal fermé de **1,5 T** avec gradient spatial maximum de 19 T/m
- Radiofréquence : environ 64 MHz
- Antenne d'émission de radiofréquence :
 - Emission-réception pour le corps, quadrature seule (intégrée)
 - Emission-réception pour la tête, quadrature seule
- Taux d'absorption spécifique (TAS) :
 - TAS corps entier rapporté par l'équipement IRM $\leq 2,0$ W/kg
 - TAS tête rapporté par l'équipement IRM $\leq 3,2$ W/kg
- Gradients : vitesse maximale de balayage de gradient par axe de 200 T/m/s ou moins.

Enfin, le mode SURESCAN MRI doit être programmé par un implanteur de neurostimulateurs de la gamme SURESCAN MRI avant l'examen IRM puis déprogrammé à la fin de l'examen IRM. De même, afin de vérifier l'intégrité du système et l'absence de déprogrammation, les paramètres de stimulation doivent être vérifiés par un implanteur à l'issue de l'examen IRM.

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 la gamme RESTORESENSOR.

06.2. NIVEAUX D'ASR

La Commission souligne les limites des études fournies. Elle note que la mise à disposition de modes de stimulation et algorithmes supplémentaires 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 un autre avec des caractéristiques techniques semblables (PRODIGY MRI vs RESTORESENSOR SURESCAN MRI).

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

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 en 2016 dont 36% ayant bénéficié de la pose d'un système rechargeable (de l'ordre de **750 patients**). La proportion des systèmes de neurostimulation rechargeables est en constante progression entre 2013 et 2016 (534 à 733).

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, en 2016, la population rejointe de l'ensemble des systèmes rechargeables était de l'ordre de 750 patients. La proportion des systèmes de neurostimulation rechargeables est en constante progression entre 2013 et 2016 (534 à 733 unités).