



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 7 mai 2024

1. Observations — Demande d'inscription (LPP) — INCEPTIV : Système de stimulation médullaire implantable rechargeable (7394)

M. le Pr AMABILE.- Nous passons maintenant à des observations écrites de la part de MEDTRONIC France concernant un système de stimulation médullaire que nous avons vu il y a quelques semaines et qui s'appelle INCEPTIV.

Le chef de projet, pour la HAS.- Voilà les observations de MEDTRONIC pour le système de stimulation médullaire implantable et rechargeable à boucle fermée INCEPTIV. Je vais vous refaire une petite présentation du dispositif pour avoir bien les idées au clair ainsi que les conclusions de la commission.

Comme je vous le disais, il s'agit d'un neurostimulateur rechargeable, pouvant créer jusqu'à 16 contacts thérapeutiques. Plusieurs technologies sont présentes sur ce stimulateur : la stimulation conventionnelle, mais également la stimulation en bursts, haute fréquence, la stimulation DTM propre à MEDTRONIC. Ce dispositif est également doté d'un accéléromètre qui se nomme ADAPTIVESTIM et qui vise à détecter la position du patient assis, allongé ou debout et à adapter la stimulation en conséquence.

Il y a ensuite le logiciel INTELLISTIM qui permet de programmer assez finement tous ces programmes pour le meilleur bénéfice possible. Ce dispositif est IRM compatible sous conditions à 1,5 Tesla et finalement, au regard de toutes ses caractéristiques techniques, c'est identique à INTELLIS qui est inscrit sur la LPP et que vous avez renouvelé l'année dernière.

Il y a quand même quelques particularités pour INCEPTIV. Il y a des évolutions technologiques et notamment un allongement de la batterie jusqu'à 15 ans au lieu de 9 pour INTELLIS, une IRM compatibilité conditionnelle poussée jusqu'à 3 Tesla et la grosse différence par rapport à INTELLIS, c'est la stimulation proposée en boucle fermée qui va s'adapter en temps réel pour un soulagement de la douleur optimale, c'est en tout cas leur revendication.

Il s'agit donc d'une première demande d'inscription sur la LPP dans les indications communément admises pour tous les neurostimulateurs, à savoir les douleurs chroniques d'origine neuropathique après échec des alternatives thérapeutiques et quelques douleurs d'origine ischémique.

Dans ses indications, le demandeur revendiquait initialement une ASA de niveau III, modérée, par rapport au système de précédente génération INTELLIS au motif que la boucle fermée apporterait quelque chose en plus par rapport à la stimulation en boucle ouverte sur le soulagement de la

douleur, que dorénavant il y aurait une compatibilité IRM jusqu'à 3 Tesla et un impact organisationnel lié à l'amélioration de la longévité de la batterie.

Dans son projet d'avis du 9 avril 2024, la commission avait retenu plusieurs éléments de preuve, des données spécifiques et des données non spécifiques. Pour les données non spécifiques, avaient été fournies des données cliniques spécifiques à un autre stimulateur qui propose la boucle fermée, qui se nomme EVOKE, et il y avait une étude contrôlée randomisée et un Medtech Innovation Briefing du NICE. En données spécifiques, il y avait une revendication d'équivalence technique d'une part entre INCEPTIV et INTELLIS de précédente génération, équivalence technique que la commission a acceptée, et une revendication d'équivalence technique entre INCEPTIV et EVOKE, l'autre stimulateur proposant la boucle fermée. Au regard des caractéristiques techniques qui étaient très différentes entre les deux systèmes, la commission avait trouvé non acceptable l'extrapolation des données cliniques d'EVOKE au bénéfice d'INCEPTIV.

Quelles étaient donc les conclusions de la commission ? Elles étaient les suivantes.

« Aucune donnée clinique exploitable et spécifique à la boucle fermée d'INCEPTIV n'est disponible. L'argumentaire se base sur des études cliniques non spécifiques et une demande de reconnaissance d'équivalence technique par rapport :

- à INTELLIS de précédente génération ;
- et EVOKE, le seul autre neurostimulateur commercialement disponible proposant une stimulation en boucle fermée.

Au regard des évolutions techniques incrémentales, l'extrapolation des données cliniques prises en compte pour INTELLIS au bénéfice d'INCEPTIV est acceptable. Par rapport à INTELLIS, INCEPTIV peut être IRM compatible corps entier sous conditions pour un champ magnétique allant jusqu'à 3 Tesla. Cette évolution incrémentale est mineure, prévisionnelle et normale dans le but d'éviter une perte de chance pour les patients devant bénéficier de ce type d'examens.

Quant à la longévité augmentée du neurostimulateur jusqu'à 15 ans, plusieurs commentaires peuvent être formulés. Jusqu'à présent, aucune étude n'a démontré l'efficacité de la neurostimulation médullaire sur le long terme, notamment au-delà de 36 mois, donc on ne sait pas s'il y a un bénéfice à aller jusqu'à 15 ans. Aucune étude n'est fournie quant à la revendication de l'industriel sur l'impact organisationnel que cette évolution incrémentale pourrait avoir. Le demandeur propose à terme de montrer cet impact en analysant le registre F-STIM de la Société française d'étude et de traitement de la douleur, mais aucun protocole n'est fourni pour vérifier son adéquation aux objectifs que se fixe le demandeur.

Enfin, dans sa fiche sur les évolutions incrémentales, la commission estime que la modification de la batterie avec une longévité égale ou supérieure est d'un impact mineur.

En ce qui concerne la revendication d'équivalence technique d'INCEPTIV par rapport à EVOKE, les caractéristiques techniques entre les deux systèmes sont significativement différentes, notamment en ce qui concerne la présence de modes de stimulation spécifiques et d'un accéléromètre pour INCEPTIV. Ainsi, il est impossible d'extrapoler les données cliniques d'EVOKE en boucle fermée à INCEPTIV aussi bien en boucle fermée qu'en boucle ouverte.

Au total, les données disponibles ne permettent pas de comparer EVOKE en boucle fermée aux stimulateurs de dernière génération avec les dernières modalités de stimulation en boucle ouverte et aucune donnée spécifique à INCEPTIVE ne permet de démontrer l'intérêt de sa boucle fermée sur la réduction de la douleur dans le temps par rapport à sa boucle ouverte, conformément aux recommandations de la commission pour la réalisation d'études cliniques pour ce type de système.

Enfin, le demandeur sollicite une réestimation de la population cible en fournissant le même Delphi Panel que pour l'avis INTELLIS rendu fin 2023. Au regard des limites méthodologiques qui avaient été soulignées, ce rapport n'avait pas permis à la commission de réévaluer cette population cible et en conséquence, la commission avait octroyé une absence d'amélioration du service attendu par rapport à INTELLIS. »

Ces conclusions sont longues, mais il me semblait essentiel de vous les rappeler au regard des observations écrites que nous avons reçues de MEDTRONIC, qui vous ont été communiquées et dont vous avez pu prendre connaissance. La principale porte sur la remise en cause de l'ASA octroyée. Au lieu de l'ASA de niveau III initialement revendiquée, le fabricant souhaiterait voir son niveau d'ASA valorisé et changé d'un niveau V à un niveau IV.

MEDTRONIC revient avec le même argumentaire que son dossier médicotechnique et vient en avançant que son système de neurostimulation a une longévité augmentée jusqu'à 15 ans, que cela diminuerait, en théorie, le nombre de réinterventions, d'autre part que la compatibilité IRM est poussée jusqu'à 3 Tesla, qu'il possède la boucle fermée et qu'on aurait un plus large choix d'options, ce qui motiverait une ASA de niveau IV par rapport à la précédente génération.

Dans l'argumentaire fourni par rapport au dossier médicotechnique, aucun nouvel éclairage n'est fourni. Encore une fois, sur la longévité de la batterie, on ne sait pas si la neurostimulation a toujours un effet au-delà de trois ans, donc aller jusqu'à 15, c'est un point d'interrogation. Nous n'avons toujours aucun impact organisationnel démontré contrairement à ce que revendique l'industriel.

Concernant la compatibilité IRM, nous avons conclu qu'il s'agissait d'une évolution mineure, prévisionnelle et normale et qu'il n'y avait pas à valoriser sur ce motif. Sur les points 3 et 4 concernant la boucle fermée et le plus large choix d'option, nous n'avons de toute façon aucune donnée clinique sur la boucle fermée de MEDTRONIC et également sur le plus large choix d'options.

Au regard de cet argumentaire, nous vous proposons de maintenir l'ASA de niveau V.

Je vous propose de faire un premier vote sur cette diapositive.

M. le Pr AMABILE.- Merci. J'avais une question sur EVOKE. Nous sommes d'accord que nous ne l'avons jamais vu ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Non. Il a le marquage CE donc il peut être commercialisé, mais il n'a jamais déposé de demande de remboursement en France. Nous ne savons donc pas véritablement ce qu'il y a dedans. Il y a la stimulation conventionnelle. On ne sait pas s'il y a la stimulation par salves ou les autres et c'est la raison pour laquelle on ne peut vraiment pas comparer les deux systèmes.

M. le Pr AMABILE.- C'était pour revenir sur cette histoire de stimulation en boucle fermée.

En réalité, nous n'avons aucun élément clinique pour argumenter sur l'amélioration d'ASA vis-à-vis de la boucle fermée qui aurait pu être un impact.

Le chef de projet, pour la HAS.- Sur la boucle fermée, si, l'étude clinique montrait qu'on avait quand même un bénéfice par rapport à la boucle ouverte sur le soulagement de la douleur sauf qu'on ne sait pas selon quelle modalité de stimulation était réalisée cette boucle fermée sur EVOKE. Pour INCEPTIV, on a d'autres modalités de stimulation et finalement, la boucle fermée d'EVOKE pourrait être non inférieure à la boucle ouverte d'INCEPTIV avec toutes les modalités de stimulation qu'il présente. En fait, nous n'avons pas de comparaison des deux systèmes donc on ne sait pas du tout ce que ferait la boucle fermée d'EVOKE par rapport à la boucle ouverte ou la boucle fermée même d'INCEPTIV.

M. le Pr AMABILE.- D'accord, merci. Philippe Cornu ?

M. le Pr CORNU.- Merci beaucoup pour cette présentation. Il y a effectivement quelques insuffisances qui viennent d'être notées. C'est pour cela que lors de la présentation du dossier la dernière fois, j'avais proposé une EPI. Évidemment, cela avait été rejeté du fait de l'ASA V, mais ne pourrions-nous pas proposer, par rapport à cet ASA IV, de faire une EPI sur les points que nous pourrions leur demander de préciser, pour voir si ce produit va donner la possibilité d'améliorer

les patients du fait du closed-loop pour laquelle il y a beaucoup d'attente de la part des cliniciens et justement combler ces déficits d'explication et d'efficacité ?

Le chef de projet, pour la HAS.- On va dire que c'est la stratégie du fabricant de ne pas avoir fait son étude clinique pour vous démontrer le bénéfice de sa boucle fermée. Là, finalement, on sait qu'au vu des caractéristiques techniques, c'est équivalent à INTELLIS. C'est la raison pour laquelle nous recommandons son remboursement, mais maintenant, s'ils veulent être valorisés, qu'ils fassent l'étude. C'est à eux de la faire sans leur demander et sans les valoriser. C'est leur choix d'être venus sans étude devant vous.

M. le Pr AMABILE.- Et puis les malades auront de toute façon la possibilité d'avoir ce dispositif. Pour les cliniciens, ce n'est pas un problème.

Le chef de projet, pour la HAS.- Exactement. Là, vous donnez le feu vert pour son remboursement donc si dans le futur ils veulent être valorisés, qu'ils montrent l'intérêt de leur boucle fermée.

Pour le renouvellement d'inscription, nous demandons, conformément aux principes d'évaluation de la commission, qu'ils fassent une actualisation de leurs données cliniques. Maintenant, c'est entre leurs mains de vous prouver qu'ils font mieux avec toutes les évolutions technologiques qu'ils ont développées.

M. le Pr CORNU.- D'accord. J'ai une autre question. Tout à l'heure, il me semble que vous aviez dit qu'ils n'avaient pas trouvé leur méthode de la stimulation adaptée à l'effet thérapeutique. J'avais cru comprendre que c'était en fait adapté à l'adaptation de la mesure de la réponse au niveau médullaire physiologique qui est évaluée par eux selon l'Evoked Compound Action Potential, c'est-à-dire un potentiel composite qui permet d'adapter la réponse de stimulation et l'effet analgésique.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, en fait il y a deux points qui permettent au stimulateur de MEDTRONIC d'adapter la stimulation. Il a d'une part l'accéléromètre qui va permettre de voir la position du patient et il y a effectivement cette boucle fermée qui mesure en temps réel et qui va ensuite adapter la réponse de la stimulation.

M. le Pr CORNU.- L'autre chose que je voulais signaler c'est que si, effectivement, la durabilité du système est à 15 ans, c'est quand même un effet important pour les patients puisque cela limite les changements de stimulateur. Vous savez que le changement de stimulateur n'est pas une petite opération parce qu'elle porte avec elle un risque infectieux et les grandes complications que l'on voit aujourd'hui — heureusement limitées — font qu'on est obligé de changer tout le système et parfois de laisser le patient sans le système pendant quelque temps. C'était ma dernière remarque.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je suis d'accord avec vous, mais c'est vrai que jusqu'à présent on a toujours eu énormément de difficultés. Nous n'avons jamais eu de données cliniques au-delà de 3 ans de suivi. Aujourd'hui, la commission n'a jamais eu la preuve qu'au-delà de 3 ans de suivi, les patients avaient toujours besoin de ce système, donc cela reste de la théorie.

M. le Pr CORNU.- Très bien, merci beaucoup.

M^{me} le Dr HIDDEN-LUCET.- Je voulais revenir sur les commentaires qui viennent d'être faits, premièrement sur la longévité des stimulateurs. En parallèle avec la stimulation cardiaque, jamais nous n'avons valorisé l'allongement de durée de vie des batteries pour les évolutions des différents stimulateurs, en considérant que c'était des évolutions normales technologiques, comme pour l'IRM de 1,5 Tesla à 3 Tesla d'ailleurs.

Ma deuxième réflexion était sur le fait de proposer de donner une ASA IV pour avoir une EPI. Nous n'avons jamais fait cela non plus. Quand on n'a pas de données, on ne valorise pas une EPI putative parce qu'un des risques de cela, c'est de faire jurisprudence. C'est-à-dire qu'il n'y a pas de raison pour ce stimulateur de donner une ASA IV en demandant une EPI juste pour ce motif alors que nous ne l'avons jamais fait pour les autres dispositifs avec les arguments qu'a donnés le chef de projet.

J'avais donc ces deux commentaires parce que je suis vraiment très sensible au fait qu'il y a des comparaisons et qu'une fois qu'on a établi une procédure comme ça, il y a une possibilité de contentieux avec une injustice d'une procédure par rapport à une autre et je pense qu'il est vraiment essentiel que nous restions dans notre rôle de preuve et de valorisation des preuves.

C'est tout ce que je voulais dire.

M. le Pr AMABILE.- Merci Françoise, je suis d'accord avec toi sur le fait que la valorisation de la durée de la pile fait partie des évolutions technologiques qui sont normales. Ils ne vont pas se mettre à nous donner des piles de durée plus courte, cela n'aurait pas de sens.

M. le Pr LENOIR.- Pour moi, dans les remarques qui ont été faites par le chef de projet, il est certain que quand on regarde les articles sur la boucle fermée, on sent qu'il peut éventuellement y avoir un intérêt. L'intérêt est toujours le même, c'est d'éviter la surstimulation qui est désagréable pour le patient ou la sous-stimulation qui entraîne une inefficacité contre les douleurs.

Les données d'EVOKE et d'autres études comme Avalon montrent qu'il peut y avoir un intérêt, mais avec l'absence de comparaison par rapport à des modes de stimulation et aussi par rapport à la présence d'un accéléromètre, ce n'est pas montré, et c'est là que cela me gêne parce qu'on

compare une boucle fermée avec un mode de stimulation qui n'est pas précisé et c'est là que personnellement je bloque sur cette demande.

M. le Pr AMABILE.- Merci. Avez-vous d'autres remarques ou questions à poser ?

Si ce n'est pas le cas, je vous propose que nous votions sur ce premier point, à savoir le maintien de l'ASA V ou le non-maintien et donc, par conséquent, le passage à un ASA IV.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

Maintien de l'ASA V : unanimité

Le chef de projet, pour la HAS.- La deuxième remarque porte sur la population cible et MEDTRONIC demande à ce que nous puissions la réévaluer en partant du postulat du Delphi Panel qu'ils ont fourni et que nous n'avons pas retenu depuis la fin d'année dernière et d'autre part en partant d'une autre estimation et notamment du nombre de patients qui sont référés en structure « douleurs chroniques ».

Tout cet argumentaire avait été analysé lors du dépôt du dossier, était présent dans le dossier medicotechnique. Aucun nouvel éclairage n'est fourni. En ce qui concerne le Delphi Panel, il est de faible qualité méthodologique et ne permet pas d'estimer cette population cible et concernant le deuxième postulat, en partant du nombre de patients référés en structure de douleurs chroniques, nous vous proposons également de ne pas retenir ce chiffre-là puisque cela ne correspond ni à de la population cible ni à de la population traitée, donc à aucune des populations que nous avons l'habitude de renseigner dans les avis.

Pour cette raison, nous vous proposons de conserver la population traitée telle qu'elle est renseignée dans le projet d'avis.

M. le Pr AMABILE.- J'avais une question. On est d'accord que cette population cible est la même pour tous les neurostimulateurs ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Bien sûr.

M. le Pr AMABILE.- Avez-vous des questions pour le chef de projet concernant cette population cible ? Si ce n'est pas le cas, nous allons voter pour le maintien ou le non-maintien du calcul de notre population cible qui n'est pas une population cible mais rejointe.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

Maintien du calcul de la population cible : unanimité

Le chef de projet, pour la HAS.- Après quelques petites adaptations, je pense que nous ferons un vote global à la fin. Nous n'allons pas faire quatre nouveaux votes. Il y a eu quelques petites observations écrites de MEDTRONIC sur les points suivants. Il y en a d'autres dont je ne vous parle pas aujourd'hui puisque c'était des coquilles mineures que nous avons acceptées sans problème.

L'autre observation écrite porte sur l'étude EVOKE. MEDTRONIC stipule qu'on a une amélioration significative et cliniquement importante des critères secondaires tels que la qualité de vie ou la capacité fonctionnelle et souhaiterait voir modifier le texte en ce sens. Il est vrai que le texte initialement rédigé pouvait peut-être prêter à confusion donc nous vous proposons de clarifier ce que nous avons initialement noté puisqu'effectivement, la qualité de vie et la capacité fonctionnelle sont bien présentées dans l'étude clinique, mais elles ne sont pas interprétables au vu du nombre important de données manquantes.

Nous vous proposons donc de modifier le rédactionnel par la phrase suivante. « Par ailleurs, cette étude ne permet pas de conclure sur des paramètres d'intérêt pour ces patients douloureux chroniques et notamment leur qualité de vie ou leur capacité à réaliser des tâches de la vie quotidienne en raison du nombre important de données manquantes. Aucune donnée sur le retour à la vie active, activité professionnelle, études, ou encore les arrêts maladie, tant en nombres qu'en durée, n'est disponible ».

La deuxième observation écrite, c'est que le demandeur demande à ce qu'on précise ce que l'on entend par « primoimplantation » et souhaite voir ajouter la parenthèse suivante : « on entend par primoimplantation l'implantation d'un stimulateur à la suite de l'implantation d'une électrode et du déroulé positif d'une phase test ».

Il n'y a pas d'objection pour ajouter cette parenthèse que nous vous proposons d'ajouter puisqu'il semblerait y avoir auprès des professionnels de santé des confusions dans les utilisations des libellés LPP des dispositifs médicaux, en primoimplantation ou en renouvellement, et également sur l'utilisation des codes CCAM en primoimplantation ou renouvellement. Il est noté également que certains professionnels de santé ne réalisent pas de phase test, donc c'est d'autant plus important que nous rappelions ce que nous entendons par primoimplantation.

La troisième remarque que nous vous proposons également d'accepter, c'est qu'on parlait de programmation ou de déprogrammation du mode IRM quand les patients ont besoin d'en passer une et le demandeur souhaite que nous modifiions ce libellé par « activation » ou « désactivation » du mode IRM. Il n'y a pas d'enjeu majeur et nous faisons une proposition d'acceptation de cette remarque.

Enfin, le fabricant souhaitait que nous ajoutions toute une liste de remarques sur l'IRM compatibilité et notamment qu'elle est possible indépendamment de l'état de charge de la batterie, indépendamment de l'intégrité de l'électrode ou de l'étage vertébral. Ce texte apparaissait uniquement dans le dossier médicotechnique. Nous vous proposons de ne pas ajouter toutes ces mentions car elles ne sont retrouvées dans aucune documentation technique qui sont réglementaire et qui font foi.

On ne les retrouve ni dans la notice ni dans le document sur la réalisation de l'IRM. Si elles sont intégrées à ces documents ultérieurement, nous pourrions le faire, mais aujourd'hui, n'étant pas présentes dans ces documents réglementaires, nous vous proposons de ne pas aller dans le sens du fabricant.

Si vous êtes d'accord avec ces quatre propositions, nous vous proposons de les accepter toutes en bloc.

M. le Pr AMABILE.- Merci. Est ce que quelqu'un a des commentaires à faire sur ces propositions de modifications qui sont à mon sens très claires ?

Puisque ce n'est pas le cas, nous allons passer au vote.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

Avis favorable : unanimité