



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

06 décembre 2006

CONCLUSIONS	
Nom :	SYNERGY , neurostimulateur médullaire implantable multipolaire
Modèles et références:	cf. page 3
Fabricant :	Medtronic France SAS
Demandeur :	Medtronic Inc.
Données disponibles :	Le dossier est argumenté à l'aide de trois études non publiées. La première étude est fournie sous la forme d'un résumé. Elle rapporte l'implantation de 6 stimulateurs SYNERGY et de 18 stimulateurs ITREL 3. Cette étude n'est pas retenue. La deuxième étude, non comparative, a inclus 69 patients dans un protocole prévoyant un suivi de 3 mois. Les patients étaient déjà traités auparavant par neurostimulation (remplacement de stimulateur) ou non traités. La méthodologie de cette étude ne permet pas de porter un jugement sur l'efficacité du système SYNERGY et de la stimulation « multipolaire ». Elle présente des lacunes dans le suivi des patients, notamment en termes d'appréciation de l'efficacité thérapeutique. La commission constate le faible niveau de preuve des ces deux études cliniques, non comparatives et rapportant un nombre limité d'implantations du système SYNERGY. La dernière étude, randomisée contrôlée soumise pour publication, a comparé SYNERGY à un traitement médical standard chez 100 patients ayant des douleurs radiculaires prédominant au niveau des jambes, après chirurgie de hernie discale. Les patients étaient suivis 12 mois avec comme critère principal une réduction de 50% des douleurs à 6 mois. Au total les données fournies documentent l'utilisation du neurostimulateur SYNERGY dans certains types de douleurs chroniques rebelles, sans permettre de comparer les résultats cliniques par rapport à ceux obtenus par d'autres neurostimulateurs.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de la neurostimulation médullaire dans certaines douleurs chroniques irréductibles, - l'intérêt de santé publique attendu compte tenu du caractère de gravité des pathologies concernées.

Indications :	Patients ayant des « douleurs de topographie complexe », bilatérales ou étendues, de type : - Douleurs chroniques neuropathiques irréductibles, après échec des autres moyens thérapeutiques, secondaires à : • des radiculalgies chroniques (sciatalgies, cruralgies, cervico-brachialgies), • une lésion nerveuse périphérique, post-traumatique ou post-chirurgicale, • une amputation (algo-hallucinose), • un syndrome régional douloureux complexe (dystrophies sympathiques réflexe, causalgies périphériques). - Douleurs ischémiques périphériques type artérite de stade III, IV
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	- Réalisation d'un test de stimulation d'une durée minimale de 10 jours avec «retour au domicile souhaité» préalable à l'implantation avec prise en charge médicale en ambulatoire des patients. L'amélioration de la douleur doit être égale à au moins 50%. - Validation de l'indication, évaluation de la stimulation-test et suivi post-implantation des patients dans le cadre d'une consultation douleur ; mise en place du système par une personne différente, formée à ce type de geste.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V du système de neurostimulation SYNERGY, incluant les électrodes, par rapport au système concurrent GENESIS.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Mise en place d'un registre 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.
Population cible :	Au total, la population cible du système SYNERGY ne peut être déterminée avec précision. Le système SYNERGY devrait s'adresser à une population équivalente à environ 30 % de la population cible d'ITREL 3. Le nombre d'implantations étant estimé entre 550 et 1.100 par an pour le système ITREL 3, SYNERGY devrait concerner de l'ordre de 165 à 330 patients par an.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Références

<i>Eléments à usage individuel et unique :</i>	
- Neurostimulateur Synergy	7427
- Kit Neurostimulateur Synergy avec télécommande (7435)	7729
- Kit d'électrode percutanée octopolaire Octad extension temporaire, modèle standard	3777, 3877
- Kit d'électrode percutanée octopolaire Octad extension temporaire, modèle compact	3778, 3878
- Kit d'électrode percutanée octopolaire Octad extension temporaire, modèle subcompact	3776, 3876
- Kit d'électrode chirurgicale octopolaire Specify	3998
- Kit d'électrode chirurgicale 2x4 articulée	3999
- Électrode percutanée quadripolaire Pisces-Quad	3890, 3891, 3892
- Électrodes chirurgicales quadripolaires Resume II	3587A
- Électrodes chirurgicales quadripolaires Resume TL	3986A
- Électrodes chirurgicales quadripolaires SymMix	3982A
- Extension pour Octad	7472
- Extension (x1 pour Pisces-Quad, Resume II, Resume TL et SymMix ; x2 pour Specify et électrode 2x4 articulée)	7489
- Boîtier connecteur du câble test	3550-31
- Télécommande patient (programmeur EZ)	7435
<i>Élément à usage individuel réutilisable :</i>	
- Neurostimulateur externe	3628, 37021
<i>Eléments à usage non-individuel :</i>	
- Programmeur médecin N'Vision	8840
- Logiciel pour programmeur N'Vision	8870

■ Conditionnement

Unitaire stérile.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les patients répondant imparfaitement ou ne répondant pas à la stimulation par ITREL 3.

Ces patients sont caractérisés par la présence de « douleurs de topographie complexe », bilatérales ou étendues, de type :

- Douleurs chroniques neuropathiques irréductibles, après échec des autres moyens thérapeutiques, secondaires à :
 - des radiculalgies chroniques (sciatalgies, cruralgies, cervico-brachialgies),
 - une lésion nerveuse périphérique, post-traumatique ou post-chirurgicale,
 - une amputation (algo-hallucinoïse),
 - un syndrome régional douloureux complexe (dystrophies sympathiques réflexe, causalgies périphériques),
- Douleurs ischémiques périphériques type artérite de stade III, IV.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription pour SYNERGY, stimulateur multipolaire spécifiquement destiné à des patients ayant « douleurs de topographie complexe ». ITREL 3, stimulateur monopolaire de la gamme Medtronic, est inscrit sur la LPPR par arrêté du 16 septembre 2002 (avis de la CEPP du 30 janvier 2002). RESTORE, stimulateur multipolaire avec fonction de recharge, spécifiquement destiné à des patients nécessitant un niveau élevé de stimulation, a fait l'objet d'une demande d'inscription et d'un avis de la CEPP du 19 avril 2006.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III / DMA, notification par TÜV Product Service GmbH (0123), Allemagne.

■ Description

Le neurostimulateur SYNERGY est une évolution du modèle monopolaire ITREL 3 (même fabricant), déjà inscrit sur la LPPR. SYNERGY permet de raccorder simultanément deux électrodes.

La longévité du neurostimulateur SYNERGY est estimée par le demandeur dans une fourchette comprise entre 3 et 7 ans, en fonction des paramètres de stimulation adoptés.

Le système implantable de neurostimulation médullaire SYNERGY comporte des éléments à usage individuel implantables (générateur d'impulsions, électrodes ...), des éléments à usage individuel non implantables (télécommande) et des éléments de programmation utilisés par le médecin (système de programmation, stimulateur externe).

■ Fonctions assurées

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

■ Acte ou prestation associée

Actes inscrits à la CCAM :

AELB0020	Implantation d'une électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par voie transcutanée
AELB0010	Implantation d'une électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique par voie transcutanée, avec implantation souscutanée d'un générateur de stimulation neurologique
AELA0010	Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par abord direct
AEGA0010	Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par abord direct
QZLA0030	Implantation souscutanée d'un générateur de stimulation neurologique
QZGA0050	Ablation d'un générateur souscutané de stimulation neurologique
QZKA0040	Changement d'un générateur souscutané de stimulation neurologique

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Le dossier est argumenté à l'aide de trois études non publiées.

La première étude, annoncée en cours de rédaction, est fournie sous la forme d'un résumé réalisé par le demandeur. Elle rapporte l'implantation de 6 stimulateurs SYNERGY et de 18 stimulateurs ITREL 3. Cette étude n'est pas retenue.

La deuxième étude, non comparative, a inclus 69 patients dans un protocole prévoyant un suivi de 3 mois (cf. annexe). Les patients avaient déjà été traités auparavant par neurostimulation (remplacement de stimulateur) ou non traités. La méthodologie de cette étude ne permet pas de porter un jugement sur l'efficacité du système SYNERGY et de la stimulation « multipolaire ». Elle présente des lacunes dans le suivi des patients, notamment en termes d'appréciation de l'efficacité thérapeutique.

La commission constate le faible niveau de preuve des ces deux études cliniques, non comparatives et rapportant un nombre limité d'implantations du système SYNERGY.

Enfin, l'étude PROCESS, randomisée contrôlée soumise pour publication ¹, a comparé SYNERGY à un traitement médical standard chez 100 patients ayant des douleurs radiculaires prédominant au niveau des jambes, après chirurgie de hernie discale. Les patients étaient suivis 12 mois avec évaluation du critère principal (réduction de 50% des douleurs) à 6 mois. L'étude rapporte une différence significative sur ce critère (réduction de 50% des douleurs pour 24/50 patients dans le groupe stimulation contre 4/44 dans le groupe traitement médical).

Au total les données fournies documentent l'utilisation du neurostimulateur SYNERGY dans certains types de douleurs chroniques rebelles, sans permettre de comparer les résultats cliniques par rapport à ceux obtenus par d'autres neurostimulateurs.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Dans l'indication de la douleur chronique irréductible, la neurostimulation médullaire est indiquée après échec (par contre-indication, mauvaise tolérance ou inefficacité) des moyens thérapeutiques suivants :

- antalgiques de niveau I
- kinésithérapie
- physiothérapie
- myorelaxants
- analgésiques de niveau II
- anesthésie par blocage nerveux
- antiépileptiques
- antidépresseurs tri-cycliques
- neurostimulation transcutanée couplée à la kinésithérapie et à un abord comportemental
- dans le cas de la maladie de Berger, la prostacycline

Les alternatives pouvant être envisagées après échec de la neurostimulation médullaire sont la stimulation cérébrale profonde, les pompes implantables permettant l'injection intrathécale d'antalgiques, la chirurgie de section des afférences.

¹ Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome (soumis pour publication).

Le neurostimulateur SYNERGY est prévu pour les patients ayant des « douleurs de topographie complexe ». Néanmoins, dans l'attente de données cliniques plus complètes, la Commission considère que sa place dans la stratégie thérapeutique reste à déterminer.

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

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les douleurs chroniques irréductibles sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Aucune donnée épidémiologique correspondant à l'ensemble des indications du système SYNERGY n'a été retrouvée dans la littérature.

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 en impasse thérapeutique concernés. Elle répond à un besoin thérapeutique déjà couvert et s'inscrit dans le plan national de lutte contre la douleur.

En conclusion, la neurostimulation médullaire a un intérêt de santé publique.

Le Service Attendu du système SYNERGY 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.

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

La Commission signale l'intérêt de faire bénéficier le patient d'une garantie ayant une durée au moins égale à la durée de vie minimale estimée du stimulateur SYNERGY, soit 3 ans.

■ Modalités d'utilisation et de prescription

- Réalisation d'un test de stimulation d'une durée minimale de 10 jours avec «retour au domicile souhaité», préalable à l'implantation, avec prise en charge médicale en ambulatoire des patients. L'amélioration de la douleur doit être égale à au moins 50%.

- Validation de l'indication, évaluation de la stimulation-test et suivi post-implantation des patients dans le cadre d'une consultation douleur ; mise en place du système par une personne différente, formée à ce type de geste.

Amélioration du Service Attendu

Compte tenu de l'absence de données cliniques comparatives, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du système de neurostimulation SYNERGY, incluant les électrodes, par rapport au système concurrent GENESIS.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Mise en place d'un registre 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. Ce registre, conçu dans le but d'être exhaustif en matière de recueil des cas, pourrait passer par l'utilisation d'une fiche comprenant au moins les items suivants :

- indications

- le DM a-t-il été explanté : OUI/NON

- si oui, les raisons : infection, appareil défectueux, inefficacité sur la douleur, autres

- l'efficacité sur la douleur : le traitement antalgique est diminué/inchangé/augmenté ; l'intensité de la douleur évaluée par une échelle Analogique Visuelle (0 à 10) est modifiée

Cette fiche pourrait être remplie au cours de chaque consultation ou s'il survient un évènement indésirable. Elle pourrait être envoyée et traitée par un des centres de la douleur de France qui établirait un rapport annuel sur ce DM.

Le renouvellement d'inscription dans 5 ans sera subordonné à l'analyse des résultats intermédiaires du registre

Durée d'inscription proposée :

5 ans

Population cible

Il n'existe pas de données épidémiologiques précises sur les indications du système SYNERGY.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) recensent, dans l'ensemble des établissements privés ou publics :

	2003	2004
Actes CCAM :		
QZLA0030 - Implantation souscutanée d'un générateur de stimulation neurologique	52	888
QZGA0050 - Ablation d'un générateur souscutané de stimulation neurologique	9	170
QZKA0040 - Changement d'un générateur souscutané de stimulation neurologique	13	322
Actes CdAM :		
F549 - Implantation d'un stimulateur médullaire relié à une sonde de stimulation	500	243
F546 - Extraction ou remplacement d'un stimulateur médullaire	327	132

D'autre part le demandeur estime à 30% le nombre de patients concernés par une stimulation bilatérale ou étendue, non pris en charge par ITREL 3 et concernés par les indications de SYNERGY.

Au total, la population cible du système SYNERGY ne peut être déterminée avec précision. Le système SYNERGY devrait s'adresser à une population équivalente à environ 30 % de la population cible d'ITREL 3. Le nombre d'implantations étant estimé entre 550 et 1.100 par an pour le système ITREL 3, SYNERGY devrait concerner de l'ordre de 165 à 330 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Halsey B, Goessens L, Janssens M, Marchal B. Clinical study report of the Synergy system, final report. Protocol nr. 15-63. Medtronic Inc. 2000.						
Type de l'étude	Prospective ouverte multicentrique non comparative						
Date et durée de l'étude	Etude entre le 28/8/1998 au 15/5/1999.						
Objectif de l'étude	Evaluer la capacité du système Synergy à fonctionner selon les spécifications prévues, en conditions cliniques. Evaluer la sécurité du système en rapportant tout effet indésirable sévère imprévu, lié au dispositif.						
METHODE							
Critères d'inclusion	Douleurs chroniques irréductibles du tronc et des membres, déjà traitées par neurostimulation (remplacement de stimulateur) ou non traitées.						
Cadre et lieu de l'étude	Europe (9 centres, 7 pays), Australie (7 centres) et Canada (1 centre).						
Produits étudiés	Neurostimulateur SYNERGY 7427						
Critère de jugement principal	non précisé						
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- effets indésirables grave « non anticipés » liés au dispositif - performances du dispositif - efficacité selon échelle visuelle analogique (EVA) et avis du patient (avant et après implantation)						
Taille de l'échantillon	minimum requis de 30 patients suivis 3 mois						
Méthode de randomisation	non applicable						
Méthode d'analyse des résultats	Test de Wilcoxon						
RESULTATS							
Nombre de sujets analysés		implantation	1 mois	3 mois			
	stimulation double canal (2x quadropolaire)	58	53	42			
	stimulation simple canal (octopolaire)	7	3	5			
NB : les données traduisent un suivi incomplet ; ainsi le nombre de patients évalués sur le critère de la douleur est de 52 à l'implantation et de 42 à 3 mois.							
Durée du suivi	3 mois						
Caractéristiques des patients	69 patients inclus (71 stimulateurs implantés), dont 45 pour « failed back surgery syndrome », 7 pour syndrome régional douloureux complexe, 5 pour « spinal stenosis », 20 « autres » ; 66 patients ont bénéficié d'une stimulation médullaire, deux d'une stimulation nerveuse périphérique, et un d'une stimulation du nerf occipital. ; deux patients ont été implantés en monopolaire.						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	non applicable						
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires (résultats principaux)	- aucun évènement indésirable grave « non anticipé » lié au dispositif ; 4 infections jugées graves dont une infection du site d'implantation de l'électrode et 3 du site d'implantation du neurostimulateur (dont 2 aboutissant à l'explantation du stimulateur) - efficacité chez les patients primo-implantés (valeurs EVA)						
		N	moyenne	écart type	minimum	maximum	p
	implantation	39	7,53	1,45	3,7	9,9	
	à 3 mois	33	3,97	2,19	0,2	7,5	
	évolution	32	3,34	2,24	-0,8	7,7	< 0,001
	- efficacité chez les patients implantés en remplacement d'un autre système (valeurs EVA)						
		N	moyenne	écart type	minimum	maximum	p
	implantation	13	7,38	1,78	4,6	9,7	
	à 3 mois	9	5,01	2,77	1,6	8,6	
	évolution	9	2,77	3,50	-3,3	8,1	0,055
- avis patients (satisfaction)							
▪ En vous fondant sur votre expérience jusqu'à aujourd'hui, adhérez-vous à la thérapie de neurostimulation ? – OUI pour 44 patients (94%)							
▪ Etes-vous satisfaits du soulagement de la douleur apporté par le système Synergy ? - OUI pour 37 patients (79%)							