

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

3 septembre 2013

CONCLUSIONS

EON, système de neurostimulation médullaire implantable rechargeable

Demandeur : St Jude Medical France SAS (France)

Fabricant : St Jude Medical (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	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 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 (patients naïfs après qu'un bilan électrophysiologique approfondi comportant en particulier une étude de potentiels évoqués somesthésiques ait exclu toute déafférentation sensitive majeure) ; 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 post-chirurgicale ; • une amputation (algo-hallucinoïse) ; • un syndrome régional douloureux complexe (dystrophies sympathiques réflexes, causalgies périphériques) ; ▶ douleurs ischémiques périphériques type artérite de stade III, IV.
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : ▶ l'intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles. ▶ l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	Systèmes de neurostimulation médullaire implantables rechargeables inscrits sur la LPPR.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données fournies lors de la première demande d'inscription :</u> Une démonstration d'équivalence technique par rapport aux systèmes de neurostimulation médullaire implantables rechargeables inscrits sur la LPPR et une étude clinique avaient été fournies. La Commission n'avait pas émis d'objection quant à la démonstration d'équivalence technique. Cependant, l'étude clinique fournie était de faible qualité méthodologique et ne permettait pas de conclure sur l'intérêt spécifique de EON. <u>Données spécifiques :</u> Les éléments de preuve disponibles reposent sur les résultats intermédiaires du registre prospectif PAIN. Ce registre a pour objectif de décrire en vie réelle les résultats cliniques associés à l'utilisation des neurostimulateurs de St Jude Medical au travers le monde. Les inclusions sont en cours de réalisation et les résultats sont parcellaires. Par rapport à l'avis de la CNEDiMTS du 23 février 2010 portant sur le dispositif EON, n'ont pas été fournis : ▶ les résultats de l'étude post-inscription demandée. Seul le protocole est disponible. ▶ Les résultats définitifs de l'étude EON IPG Meta-analysis. Seul un projet de publication est fourni.
Eléments conditionnant le SR : – Spécifications techniques :	▶ Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
– Modalités de prescription et d'utilisation :	▶ Une prise en charge médicale multidisciplinaire : • dans le cadre d'une consultation douleur pour la validation de l'indication, l'évaluation des résultats de la stimulation-test et le suivi post-implantation, • implantation du système par une personne différente formée à ce type de geste, ▶ Suivi à long-terme dans le cadre de la consultation douleur, permettant l'adaptation des paramètres de stimulation, des traitements médicamenteux et l'atteinte des objectifs de diminution de la douleur ▶ Une validation de l'indication qui implique : • une évaluation des différents facteurs psycho-somatiques pouvant influencer sur l'état du patient et pouvant justifier son exclusion, • l'adhésion du patient aux objectifs du traitement, • le contrôle des conditions organiques permettant la mise en place du dispositif notamment l'intégrité satisfaisante des cordons postérieurs (Potentiels Evoqués Somesthésiques satisfaisants), • la réalisation d'un test de stimulation épidurale préalable à l'implantation définitive, 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 %.
Conditions du renouvellement :	Poursuite de l'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. L'état d'avancement de cette étude devra être soumis à la CNEDiMTS une fois par an. Le renouvellement sera subordonné à la présentation des résultats complets de l'étude. Les résultats définitifs du registre PAIN et de l'étude EON IPG Meta-analysis devront également être fournis.
Population cible :	Le nombre d'implantations pour le système EON devrait concerner de l'ordre de 82 à 165 patients par an.

Avis 1 définitif

Cet avis est susceptible d'être revu à la suite de la révision de la gamme des neurostimulateurs médullaires implantables en cours.

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés 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 concerne :

- ▶ Stimulateur médullaire EON, référence 3716
- ▶ Extensions « simple 8 canaux », références 3383, 3386
- ▶ Extensions « double 2x4 canaux », références 3341, 3343, 3346
- ▶ Système de recharge, référence 3711
- ▶ Télécommande patient / programmeur médecin, références 3851-09
- ▶ Electrodes :
 - LAMITRODE 88, référence 3288
 - LAMITRODE 88C, référence 3289
 - TRIPOLE 16, référence 3219
 - TRIPOLE 16C, référence 3214
 - PENTA longueur 60 cm, référence 3228

01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire.

Stérile pour les éléments implantables.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

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 (patients naïfs après qu'un bilan électrophysiologique approfondi comportant en particulier une étude de potentiels évoqués somesthésiques ait exclu toute déafférentation sensitive majeure).

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 post-chirurgicale,
 - une amputation (algo-hallucinoïse),
 - un syndrome régional douloureux complexe (dystrophies sympathiques réflexes, causalgies périphériques).
- ▶ Douleurs ischémiques périphériques type artérite de stade III, IV.

01.4 COMPAREUR REVENDIQUE

Autres stimulateurs médullaires implantables rechargeables inscrits sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR. Le neurostimulateur EON est inscrit au chapitre 4 du titre III de la LPPR par arrêté du 7 septembre 2010 pour une date de fin de prise en charge le 15 septembre 2013.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

DMIA, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2 DESCRIPTION

Le système EON comprend un stimulateur multi-canaux et une source d'alimentation rechargeable. Le stimulateur se connecte sur une ou deux sondes-électrodes (introduction par voie percutanée ou par laminectomie) pour un maximum de 16 contacts thérapeutiques. Ce stimulateur possède également 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.

La longévité de la batterie du stimulateur EON est assurée pour une durée de 10 ans quels que soient les paramètres de stimulation adoptés. Cependant, aucune garantie commerciale n'a été identifiée.

Les caractéristiques techniques du neurostimulateur EON sont reprises dans le tableau suivant :

	EON
Dimensions	59 mm x 58 mm x 16 mm
Volume	42 cm ³
Masse	75 g
Stockage de l'énergie	Accumulateur rechargeable à l'ion lithium
Capacité	325 mAh
Boîtier	Titane hermétiquement scellé
Bloc connecteur	En silicone, bi-canal
Nombre de sorties	16 (2 x 8)
Nombre de programmes	24
Adaptation du courant des impulsions	Courant constant
Forme d'onde	Rectangulaire, monophasique
Amplitude ou intensité de stimulation	0 – 25,5 mA
Fréquence	2 – 1 200 Hz
Durée d'impulsion	5 – 500 µs

03.4 FONCTIONS ASSUREES

Stimulation électrique des fibres sensibles β des cordons postérieurs de la moelle épinière induisant des paresthésies locales.

03.5 ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 29, 14/12/2012), 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-cutané 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.
AZMP002	Réglage secondaire ou reprogrammation transcutanés d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central.

04 SERVICE RENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1 RAPPEL DE L'AVIS/DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 23/02/2010, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux autres neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables (RESTORE, RESTOREADVANCED, RESTOREULTRA, PRECISION) sur la base des éléments suivants :

- ▶ une démonstration d'équivalence technique par rapport aux autres neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables inscrits sur la LPPR (RESTORE, RESTOREADVANCED, RESTOREULTRA et PRECISION).
- ▶ Une étude clinique de faible niveau de preuve ne permettant pas de conclure sur l'intérêt spécifique de EON.

Ainsi, la Commission avait assorti son avis d'une demande d'étude post-inscription par la mise en place d'un registre visant à analyser l'ensemble des patients implantés. Les critères d'évaluation demandés portaient notamment sur l'efficacité à long terme, les complications, les taux de révision et d'explantation définitive du système. La Commission avait également demandé que les résultats de l'étude nommée EON IPG Meta-analysis soient fournis.

04.1.1.2 DONNEES SPECIFIQUES

Les données spécifiques suivantes ont été fournies :

- ▶ un rapport d'étude intermédiaire du registre prospectif PAIN. Ce registre a pour objectif de décrire en vie réelle les résultats cliniques associés à l'utilisation des neurostimulateurs de St Jude Medical au travers le monde. Il est prévu d'inclure au moins

600 patients sur 30 sites avec des suivis réguliers à 3, 6, 12, 18 et 24 mois. Les résultats ne sont pas rapportés car les inclusions sont en cours (579 patients inclus) et les résultats parcellaires (252 patients suivis à 1 an).

► Les résultats à 2 ans de l'étude EON IPG Meta-analysis. Ces résultats sont fournis sous la forme d'un projet de publication parcellaire (figures non incluses). Cette étude n'ayant pas été acceptée pour publication et le rapport d'étude ainsi que le protocole n'ayant pas été fournis, cette étude ne peut être retenue¹.

► Le protocole de l'étude post-inscription demandée par la CNEDiMITS en 2010 dans le cadre de l'avis suffisant sur le dispositif EON. Il était demandée la mise en place d'un registre visant à analyser l'ensemble des patients implantés, (évaluation de l'efficacité à long-terme, des complications, des taux de révision et d'explantation définitive du système). Les inclusions devraient débuter fin 2013.

04.1.1.2 EVENEMENTS INDESIRABLES

Un total de 1075 cas de matériovigilance a été rapporté auprès de la FDA sur la période s'étalant du 1^{er} janvier 2010 au 30 juin 2012. Les principaux cas recensés correspondent à des problèmes de recharge ou de communication (n=263), des problèmes liés à la stimulation (n=300), de l'inconfort (n=142) et des infections (n=43).

En Europe, sur cette même période, 21 cas de matériovigilance ont été recensés. Les principaux cas décrits étaient des problèmes de recharge ou de communication (n=13), des problèmes liés à la stimulation (n=3) et de l'inconfort (n=3).

04.1.1.4 DONNEES MANQUANTES

Aucune donnée clinique à long terme spécifique à EON n'est disponible en termes d'efficacité et d'évènements indésirables.

La Commission souligne également :

- l'absence de résultats concernant la demande d'étude post-inscription demandée en 2010 sur le dispositif EON. Seul le protocole est disponible.
- L'absence de résultats définitifs disponibles de l'étude EON IPG Meta-analysis demandée en 2010.

Malgré l'absence de ces données, la Commission souligne l'intérêt du système EON dans le traitement de certaines douleurs chroniques irréductibles bilatérales ou étendues et maintient sa demande de disposer de données permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme.

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 ;

¹ Voir Guide fabricant 2012 p.5/26 : « En cas de données non publiées, ne seront retenues que :

- les études cliniques en cours de publication : texte accepté pour publication (attestation fournie)
- le rapport d'étude complet avec protocole d'étude. »

- ▶ 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 Buerger, 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.

Au vu des données, la Commission estime que le système de neurostimulation médullaire implantable rechargeable EON a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée à la prise en charge de certaines douleurs chroniques irréductibles.

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système de neurostimulation médullaire implantable rechargeable EON.

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La neurostimulation médullaire est indiquée dans des pathologies d'étiologie multiple. Aucune donnée épidémiologique correspondant à l'ensemble des indications du système EON n'a été retrouvée dans la littérature.

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.

Néanmoins l'intérêt spécifique du système EON pour la santé publique ne peut être établi en l'absence de données spécifiques.

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 :

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 (patients naïfs après qu'un bilan électrophysiologique approfondi comportant en particulier une étude de potentiels évoqués somesthésiques ait exclu toute déafférentation sensitive majeure).

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 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.

05 ELEMENTS 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

- ▶ Une prise en charge médicale multidisciplinaire :
 - dans le cadre d'une consultation douleur pour la validation de l'indication, l'évaluation des résultats de la stimulation-test et le suivi post-implantation,
 - implantation du système par une personne différente formée à ce type de geste,
- ▶ Suivi à long-terme dans le cadre de la consultation douleur, permettant l'adaptation des paramètres de stimulation, des traitements médicamenteux et l'atteinte des objectifs de diminution de la douleur.
- ▶ Une validation de l'indication qui implique :
 - une évaluation des différents facteurs psycho-somatiques pouvant influencer sur l'état du patient et pouvant justifier son exclusion,
 - l'adhésion du patient aux objectifs du traitement,
 - le contrôle des conditions organiques permettant la mise en place du dispositif notamment l'intégrité satisfaisante des cordons postérieurs (Potentiels Evoqués Somesthésiques satisfaisants),
 - la réalisation d'un test de stimulation épidurale préalable à l'implantation définitive, 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 %.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Compareur : Autres systèmes de neurostimulation médullaire implantable rechargeables inscrits sur la LPPR.

06.2 NIVEAU(X) D'ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison du système EON avec d'autres systèmes de neurostimulation médullaire implantables rechargeables inscrits sur la LPPR. Néanmoins, l'intérêt du système impliquant le système EON n'est pas remis en cause.

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

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Poursuite de l'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. L'état d'avancement de cette étude devra être soumis à la CNEDiMTS une fois par an. Le renouvellement sera subordonné à la présentation des résultats complets de l'étude.

Les résultats définitifs du registre PAIN et de l'étude EON IPG Meta-analysis devront également être fournis.

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Il n'existe pas de données épidémiologiques précises permettant de quantifier la population de patients destinée à recevoir le système EON.

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

Actes CCAM :	2007	2008	2009
AELB002 - Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par voie transcutanée.	764	821	757
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.	227	266	216
AELA001 - Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par abord direct.	575	598	615
AEGB001 - Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par voie transcutanée	Inexistant ou non classant		
AEGA001 - Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par abord direct.	248	264	271
AELA002 - Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation de la moelle épinière.	666	743	814
AZGA001 - Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central.	307	326	345
AEKA001 - Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation de la moelle épinière.	345	442	520
AZMP002 - Réglage secondaire ou reprogrammation transcutanés d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central.	Inexistant ou non classant		

D'autre part, il est estimé à 15% le nombre de patients nécessitant un niveau élevé de stimulation, concernés par les indications de EON.

Au total, la population cible du système EON ne peut être déterminée avec précision. Le système EON devrait s'adresser à 15 % de la population cible des neurostimulateurs médullaires implantables non rechargeables. Le nombre d'implantations étant estimé entre 550 et 1 100 par an pour les systèmes de neurostimulation non rechargeables, le système EON devrait concerner de l'ordre de 82 à 165 patients par an.