

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

28 janvier 2014

CONCLUSIONS

SYNCHROMED II, pompe implantable programmable à débit variable

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC INC (Etats-Unis)

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

Indications
retenues :

- Administration intrathécale de baclofène dans le traitement des spasticités sévères dans le cas d'infirmités motrices cérébrales, et de lésions médullaires post-traumatiques ou secondaires à une sclérose en plaques, après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central.

- Administration intrathécale d'antalgiques dans le traitement des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.

La prise en charge est assurée pour l'administration d'antalgiques ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché pour cette voie d'administration et sous réserve de l'inscription de ces spécialités sur la liste des spécialités remboursables. La prise en charge est assurée selon les conditions d'utilisation et de prescription du médicament.

La prise en charge de SYNCHROMED est assurée lors de la primo implantation et lors du changement d'une pompe programmable.

Service Rendu (SR) :

Suffisant, en raison de :

- **l'intérêt thérapeutique** chez les patients non répondeurs ou intolérants aux autres traitements de la spasticité sévère (baclofène par voie orale) et de la douleur (traitements opiacés ou non opiacés par voie systémique)

	- l'intérêt de santé publique attendu compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients en échec des traitements conventionnels.
Comparateur(s) retenu(s) :	- Absence d'alternative dans le traitement des spasticités sévères après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central. - Absence d'alternative chez les patients avec des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.
Amélioration du SR :	- ASR de niveau II en l'absence d'alternative thérapeutique dans le traitement des spasticités sévères après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central. - ASR de niveau II en l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients avec des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	▪ Avis relatif à Synchromed II du 27 mai 2008 ; ▪ De nouvelles données non spécifiques (études non spécifiques et recommandations) dans le traitement de la spasticité et de la douleur ont été fournies et analysées ; ▪ Parmi les nouvelles données spécifiques, 4 études observationnelles de faible qualité méthodologique documentent l'utilisation de SYNCHROMED chez 200 patients dans le traitement des spasticités, et chez 194 patients dans le traitement de la douleur avec un suivi maximum de 3 ans.
Éléments conditionnant le SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles définies par la liste des produits et prestations (LPPR), à savoir : Le suivi du patient doit être réalisé par une équipe multidisciplinaire comprenant notamment, dans la prise en charge de la spasticité, un chirurgien et un médecin de médecine physique et réadaptation et, dans la prise en charge de la douleur, un chirurgien et un médecin expert reconnu d'un centre anti-douleur. La pompe est implantée après réalisation de tests permettant de montrer l'efficacité clinique de l'injection intrathécale de baclofène ou d'antalgiques. La prise en charge de la télécommande myPTM pour pompe implantable programmable SYNCHROMED II permettant une autoanalgésie contrôlée par le patient est assurée uniquement en cas d'administration de morphine en fonction des modalités d'utilisation du médicament.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Au maximum 1000 patients par an dans la spasticité et 100 patients par an dans la douleur.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

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

Modèles	Références
Pompe implantable programmable SynchroMed II avec réservoir de 20 ou 40 ml	8637
Cathéter intrathécal	8731SC 8709SC 8780 8781
Télécommande patient myPTM	8835

Le programmeur médecin N'Vision est mis à disposition par Medtronic.

01.2. CONDITIONNEMENT

La pompe SYNCHROMED II est conditionnée dans un emballage incluant une pompe implantable, une aiguille de rinçage du site d'accès et une aiguille de remplissage.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications définies à la LPPR, à savoir :

- Administration intrathécale de baclofène dans le traitement des spasticités sévères dans le cas d'infirmités motrices cérébrales, et de lésions médullaires post-traumatiques ou secondaires à une sclérose en plaques, après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central.

- Administration intrathécale d'antalgiques dans le traitement des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.

La prise en charge est assurée pour l'administration d'antalgiques ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché pour cette voie d'administration et sous réserve de l'inscription de ces spécialités sur la liste des spécialités remboursables. La prise en charge est assurée selon les conditions d'utilisation et de prescription du médicament.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

- L'implantation d'une pompe pour l'administration intrathécale de baclofène est une situation de dernier recours, après échec de l'administration par voie orale, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central.

Le comparateur de la pompe SynchroMed II dans le traitement des spasticités sévères est donc l'absence d'alternative thérapeutique.

- L'implantation d'une pompe pour l'administration intrathécale d'antalgiques est une situation de dernier recours chez les patients ayant des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique. Le comparateur de la pompe SynchroMed II dans le traitement des douleurs chroniques intenses et réfractaires est donc l'absence d'alternative thérapeutique.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le dispositif SYNCHROMED II a été évalué pour la première fois par la Commission en 2008. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 08/05/2009 (Journal officiel du 03/06/2009) : pompe implantable, programmable à débit variable Medtronic, SYNCHROMED II (code 3402466), pompe implantable, programmable à débit variable Medtronic, SynchroMed II, cathéter (code 3463048), pompe implantable, programmable à débit variable Medtronic, SynchroMed II, télécommande myPTM (code 3422167).

En janvier 2013, la Commission a donné un avis favorable quant à l'inscription de deux nouvelles références pour le cathéter intrathécal. Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté² du 15/05/2013 (Journal officiel du 24/05/2013).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

DMIA, notification par le TÜV (0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

SYNCHROMED II est une pompe implantable programmable qui permet l'administration intrathécale de médicaments par perfusion continue simple ou modulable avec possibilité d'injection de bolus.

Cette pompe programmable a un débit adaptable à la demande (au µL près) par modification des paramètres de programmation de la pompe.

La pompe SYNCHROMED II se compose d'éléments implantables et non implantables :

- Eléments implantables :
 - Pompe implantable SYNCHROMED II (réservoir de 20 ou de 40 ml). La pression d'un gaz inerte situé dans le réservoir pousse le médicament vers la tubulure d'une pompe péristaltique interne, qui en contrôle le débit.
 - Cathéter intrathécal.

¹ Arrêté du 27/02/2009 relatif à l'inscription de la pompe implantable SynchroMed II de la société Medtronic France SAS au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 06/03/2009. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

² Arrêté du 17/05/2013 relatif à l'ajout de nouvelles références au cathéter intrathécal Ascenda pour pompe implantable programmable SynchroMed II de la société Medtronic France SAS au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 24/05/2013. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

- Eléments externes :
 - Télécommande myPTM pour le patient : l'administration d'antalgique peut se réaliser à la demande du patient selon des limites de posologie programmées par le médecin.
 - Une aiguille de rinçage du site d'accès et une aiguille de remplissage.
 - Programmeur N'Vision pour un usage médecin permettant l'adaptation des doses, une sécurité renforcée à l'aide d'alarmes et différents modes de diffusions possibles.

Un système d'alerte de la pompe permet de prévenir le patient en cas de réservoir vide, de fin de vie de batterie, de dysfonctionnement et d'arrêt de la pompe.

L'implantation de la pompe se fait dans les tissus sous-cutanés abdominaux. Cette pompe est connectée au liquide céphalo-rachidien par un cathéter intrathécal placé au niveau du rachis lombaire.

Le remplissage de la pompe se fait en milieu stérile.

La longévité de la pompe SYNCHROMED II varie entre 4 et 7 ans, en fonction du mode de programmation et du débit de la pompe.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les pompes implantables permettent une injection directe de médicament dans les espaces sous-arachnoïdiens par l'intermédiaire d'un cathéter spinal afin d'obtenir une distribution médullaire sélective

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), les actes associés sont les suivants :

Code	Libellé de l'acte
AFLA003	Pose d'un cathéter intrathécal ou intrakystique spinal, avec pose d'un système diffuseur ou d'une pompe implantable sous-cutané
AFGA001	Ablation d'un système diffuseur ou d'une pompe implantée sous-cutané et du cathéter péri-dural [épidural] ou intrathécal spinal
AFKB001	Changement d'un cathéter intrathécal spinal relié à un système diffuseur ou une pompe implanté sous-cutané
QZMP004	Remplissage secondaire ou reprogrammation d'une pompe sous-cutanée à infusion continue du système nerveux central
QZKA001	Changement d'un système diffuseur ou d'une pompe implanté sous-cutané sans changement du cathéter péri-dural [épidural] ou intrathécal spinal
QZKA007	Changement d'un système diffuseur ou d'une pompe sous-cutané implanté
QZGA010	Ablation d'un système diffuseur ou d'une pompe sous-cutanée implantée

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 DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 27/05/2008³, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau II par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique dans le traitement des spasticités sévères chez les patients non répondeurs ou intolérants au baclofène par voie orale et chez les patients avec des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique, sur la base des éléments suivants :

Dans la spasticité :

- Une étude spécifique de SYNCHROMED avec administration de baclofène en intrathécal (IT) chez 22 patients atteints de spasticité pendant 13 à 52 semaines.
- Cinq recommandations internationales sur l'efficacité de l'administration intrathécale de baclofène pour le traitement des spasticités (Trent Institute 2000, Medical Advisory Secretariat 2005, British Pain society 2006, Conférence de consensus de l'ANAES 2001, NICE 2004).
- Trois revues de la littérature et méta-analyse sur l'injection intrathécale de baclofène.

Dans la douleur :

- Trois études spécifiques de SYNCHROMED : études contrôlées comparant l'administration de ziconotide au placebo chez 589 patients ayant des douleurs chroniques intenses. Durée de suivi de 5-6 jours pour 2 études et de 3 semaines pour la dernière étude.
- Une étude spécifique de SYNCHROMED prospective, randomisée chez 202 patients atteints de cancer comparant l'efficacité sur la douleur de la prise en charge médicale conventionnelle non invasive à l'administration intrathécale de morphine avec SYNCHROMED associée à la prise en charge médicale conventionnelle.
- Cinq recommandations internationales sur la prise en charge de la douleur (ANAES 2002, FNCLCC 2002, conférence de consensus américaine 2007, British Pain society 2006, recommandations de Boswell 2005).
- Trois revues de la littérature et études cliniques sur l'injection intrathécale d'antalgiques.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Les études suivantes n'ont pas été retenues. Elles ne sont pas spécifiques de SYNCHROMED II :

- **Les études Dickey⁴ et al.** dans le traitement de la spasticité, et **Hayek⁵ et al.** dans le traitement de la douleur n'ont pas été retenues en raison de leur caractère rétrospectif et non spécifique du dispositif Synchromed (dispositif implantable non spécifié).

³ Avis de la Commission du 27/05/2008 relatif à Synchromed II, pompe implantable programmable à débit variable. HAS ; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_667035/fr/synchromed-ii

⁴ Dickey MP, Rice M, Kinnett DG, Lambert R, Donauer S et al. Infectious complications of intrathecal baclofen pump devices in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jul;32(7):715-22.

⁵ Hayek Sm, Veizi IE, Narouze Sn, Mekhail N. Age-dependent intrathecal opioid escalation in chronic noncancer pain patients. *Pain Med.* 2011 Aug;12(8):1179-89

- **L'étude Morton⁶ et al.** dans le traitement de la spasticité, non spécifique du dispositif SynchroMed, n'a également pas été retenue en raison de ses limites méthodologiques dont notamment l'absence de randomisation, et le faible effectif (38 patients).

Dans la spasticité

Dans le traitement de la spasticité, les éléments de preuve s'appuient sur les données non spécifiques suivantes:

- Deux recommandations^{7,8} sur les traitements pharmacologiques de la spasticité ;

Un programme de soutien aux thérapies innovantes coûteuses (STIC) est en cours dans le traitement de la spasticité avec administration intrathécale de baclofène pour cette thérapie : « Traitement de la spasticité invalidante par injection intrathécale de baclofène chez les patients infirmes moteurs cérébraux », accepté en 2003. Les résultats définitifs ne sont pas disponibles.

Recommandation Afssaps⁷ (2009) sur les traitements médicamenteux de la spasticité.

Ces recommandations établies par un groupe d'experts, se fondent sur une recherche systématique de la littérature réalisée sur Medline et Cochrane à partir de 1980, et prend en compte les évaluations réalisées pour délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés.

Ces recommandations précisent concernant l'administration de baclofène par voie intrathécale :

« Le baclofène intrathécal est un traitement efficace de la spasticité. Il peut être recommandé notamment chez les blessés médullaires et dans la sclérose en plaques (Grade A : preuve scientifique établie). Il s'agit d'un traitement au long cours par diffusion continue intrarachidienne par l'intermédiaire d'une pompe implantée. Il est principalement recommandé chez des patients dont la spasticité des membres inférieurs présente une large distribution diffusant parfois au tronc (Grade A : preuve scientifique établie).

Le baclofène intrathécal est réservé aux spasticités :

- gênant les postures, le nursing, le repos ;
- interférant avec l'autonomie voire la marche ;
- responsable de douleurs (Accord professionnel).

Un effet favorable sur l'hyperréflexie autonome peut être attendu chez le blessé médullaire. »

L'American Academy of Neurology⁸ a publié en 2010 des recommandations sur les traitements pharmacologiques de la spasticité chez les enfants et adolescents avec paralysie cérébrale. Ces recommandations se fondent sur une recherche de la littérature effectuée sur Medline et Embase entre 1966 et juillet 2008, et un panel d'experts. Parmi les études retenues, six études de faible qualité méthodologique concernaient l'administration de baclofène en continu par voie intrathécale. Ces recommandations concluent notamment, que l'évidence clinique disponible sur l'administration intrathécale de baclofène dans le traitement de la spasticité de l'enfant avec paralysie cérébrale, était insuffisante pour supporter ou réfuter son utilisation. Elles précisent par ailleurs que la FDA a approuvé en 1996 ce traitement dans la spasticité d'origine cérébrale.

⁶ Morton R E., Gray N, Vloeberghs M. Controlled study of the effects of continuous intrathecal baclofen infusion in non-ambulant children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology (DMCN)* 2011, 53: 736–741.

⁷ Afssaps. Recommandations de bonne pratique. Traitements médicamenteux de la spasticité. Juin 2009. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9771c86bf98d7af854c30b202846ab35.pdf

⁸ Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, Ashwal S, Fehlings DL et al. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2010 Jan 26;74(4):336-43.

Dans la douleur

Dans le traitement de la douleur, les éléments de preuve s'appuient sur les données non spécifiques suivantes :

- une recommandation⁹ de la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR)
- un rapport d'évaluation¹⁰ du KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre) sur la prise en charge de la douleur chronique;

Un programme de soutien aux thérapies innovantes coûteuses (STIC) est en cours dans le traitement de lombosciatiques chroniques : « Etude multicentrique et prospective de l'efficacité et de la tolérance du traitement des lombosciatiques chroniques secondaires au traitement chirurgical des discopathies lombaires par infusion continue intrathécale de morphine », accepté en 2005. Les résultats définitifs ne sont pas disponibles.

Les recommandations de la SFAR⁹ (2013) sur les techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique préconisent notamment une utilisation de la morphine en administration intrathécale chez les patients douloureux chroniques en cas d'échec des thérapies conventionnelles, après sélection rigoureuse (Grade 1+ : recommandation forte) et une utilisation de ziconotide par voie intrathécale en première intention dans les douleurs chroniques réfractaires, notamment si la composante neuropathique est prédominante. Une titration lente avec une dose initiale faible (1µg/j) permet de diminuer l'incidence et la gravité des effets indésirables. Son association avec la morphine est possible (Grade1+ : recommandation forte).

Un rapport d'évaluation du KCE¹⁰ portant sur les systèmes implantés de neurostimulation médullaire et pompes intrathécales analgésiques pour la prise en charge de la douleur chronique a été publié en 2012. Ce rapport conclut que « en raison de la faible quantité de données disponibles, la neuromodulation (neurostimulation médullaire et pompes intrathécales analgésiques) ne peut être envisagée qu'en dernier recours chez les patients pour lesquels le reste de l'arsenal thérapeutique n'a pas permis d'arriver à un soulagement satisfaisant de la douleur. ».

⁹ SFAR; Recommandations formalisées d'experts; Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique ; mars 2013. <http://www.sfar.org/article/1006/techniques-analgésiques-locoregionales-et-douleur-chronique-rfe-2013>

¹⁰ Camberlin C, San Miguel L, Smit Y, Post P, Gerkens S, et al. Neuromodulation pour la prise en charge de la douleur chronique : systèmes implantés de neurostimulation médullaire et pompes intrathécales analgésiques - Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2012. KCE Reports 189Bs. D/2012/10.273/78.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Parmi les données spécifiques du dispositif fournies, une étude a fait l'objet de deux publications^{11,12}. Cette étude prospective multicentrique (menée dans 3 centres) avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la pompe implantable intrathécale Synchromed II, avec titration lente de morphine, ziconotide, ropivacaine, et clonidine. Cette étude n'a pas été retenue dans la mesure où parmi les produits administrés figurent des produits non homologués pour une utilisation de la pompe implantable Synchromed II.

Trois autres nouvelles études spécifiques soutiennent la demande de renouvellement :

Dans la spasticité

L'étude Borowski et al.¹³ est une étude rétrospective, monocentrique, qui évaluait pendant 3 ans chez 174 enfants (âge moyen de 12,2 ± 4,7 ans) infirmes moteurs cérébraux atteints de spasticité, les complications d'une administration de baclofène par voie intrathécale avec une pompe Synchromed I/II. Durant les 3 années de suivi, 316 interventions chirurgicales sur pompes implantables intrathécales ont été pratiquées (161 primo-implantations et 155 réinterventions, dont 77 programmées et 78 liées à une complication). Parmi ces 316 interventions, 39/316 (12,3%) étaient dues, selon le demandeur, à une complication du dispositif. Les complications liées au dispositif étaient majoritairement dues au cathéter et sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Cette étude est de faible qualité méthodologique et comporte des limites dont notamment le caractère rétrospectif et monocentrique de l'étude.

Type d'effets indésirables ayant nécessité une réintervention	Nombre de procédures chirurgicales	Nombre de patients
Liées au dispositif		
Défaillance aigüe de la pompe	4	3
Rupture du cathéter	9	9
Débranchement du cathéter	7	7
Dysfonctionnement du cathéter	16	16
Hypermobilité de la pompe	3	3
	39	38
Non liées au dispositif		
Absence de réponse	4	4
Infection au niveau lombaire	7	3
Infection au niveau de la pompe	23	16
Effet indésirable significatif*	1	1
Irritation cutanée avec déhiscence de la cicatrice*	4	4
	39	38
TOTAL	78	66

*sans autre précision sur la nature de l'événement indésirable dans la publication

L'étude Schiess et al.¹⁴ est une étude prospective, observationnelle, dont l'objectif était d'évaluer pendant 12 mois chez 26 patients ayant une spasticité, les effets d'un traitement

¹¹ Dupoirion D, Lefebvre-Kuntz D, Brenet O, Bourmont S, Grelon F et al. Douleur chronique cancéreuse et analgésie intrathécale : expérience de trois centres de lutte contre le cancer. *Douleur* : 2011;12(3): 140-146.

¹² Dupoirion D, Bore F, Lefebvre-Kuntz D, Brenet O, Debourmont S, et al. Ziconotide adverse events in patients with cancer pain: a multicenter observational study of a slow titration, multidrug protocol. *Pain Physician*. 2012;15(5):395-403

¹³ Borowski A, Littleton AG, Borkhuu B, Presedo A, Shah S, Dabney KW, Lyons S, McMannus M, Miller F. Complications of intrathecal baclofen pump therapy in pediatric patients. *J Pediatr Orthop*. 2010 Jan-Feb; 30(1):76-81

¹⁴ Schiess MC, Oh IJ, Stimming EF, Lucke J, Acosta F, et al.. Prospective 12-month study of intrathecal baclofen therapy for poststroke spastic upper and lower extremity motor control and functional improvement. *Neuromodulation*. 2011 Jan;14(1):38-45

par baclofène administré par voie intrathécale avec la pompe Synchromed EL et Synchromed II.

Tous ces patients avaient une spasticité des membres inférieurs et supérieurs de grade ≥ 2 selon l'échelle d'*Ashworth modifiée* (MAS) due à une hémiparésie post-accident vasculaire cérébral (AVC) dont la survenue remontait à 6 ans en moyenne. Après un suivi de 12 mois, une amélioration de la capacité motrice et une réduction du tonus musculaire des membres inférieurs et supérieurs étaient observées notamment par le score *Ashworth modifiée* (MAS). Ce score diminuait en moyenne de $2,21 \pm 0,76$ (inclusion) à $1,51 \pm 0,66$ (après un suivi de 12 mois) pour les membres inférieurs, et de $2,4 \pm 0,6$ (inclusion) à $1,08 \pm 0,05$ (après un suivi de 12 mois) pour les membres supérieurs. Cette étude est de faible qualité méthodologique et comporte des limites dont notamment le faible effectif, le caractère observationnel de l'étude, l'absence de calcul du nombre de sujet nécessaire, la multiplicité des critères d'évaluation sans ajustement du risque de première espèce.

Dans la douleur

Ilias et al.¹⁵ rapportent les résultats d'un registre prospectif multicentrique (17 centres) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une auto-administration de morphine (via l'utilisation d'une télécommande patient) par voie intrathécale. Dans ce registre, tous les patients inclus avaient une douleur chronique d'origine cancéreuse ou non et étaient soit préalablement implantés (79 patients) soit nouvellement implantés (89 patients) avec une pompe Synchromed EL ou Synchromed II. Parmi ces 168 patients inclus, 119/168 patients (70%) avaient un suivi à 12 mois et 49 patients n'ont pas été analysés pour les raisons suivantes :

- 20 arrêts d'étude (6 à cause d'un traitement par voie intrathécale discontinu et 14 à cause d'un arrêt de l'utilisation de la télécommande).
- 17 décès (dont 12 suite à un cancer et 5 pour des raisons rapportées comme étant non liées au dispositif).
- 8 perdus de vues
- 4 arrêts pour des raisons non précisées.

La douleur à 12 mois, mesurée avec une échelle visuelle analogique, a diminué en moyenne de 7,3/10 points à 4,7/10 points ($p < 0,01$). La qualité de vie des patients étaient améliorée avec une augmentation de 10 % du score évalué par le questionnaire EQ-5D (aucune autre précision en valeur absolue et analyse statistique n'est rapportée sur ce critère).

Cette étude comporte des limites méthodologiques dont notamment le caractère non comparatif de l'étude, l'absence de description détaillée de la méthodologie de l'étude, les critères de jugement principaux et secondaires ne sont pas précisés, et le calcul du nombre de sujets nécessaire n'est pas rapporté.

L'étude Hamza et al¹⁶. est une étude de cohorte, prospective, qui incluait 58 patients avec douleur chronique sévère d'origine non cancéreuse réfractaire à plusieurs lignes de traitement conservateurs et invasifs. Tous les patients étaient implantés avec la pompe Synchromed II et recevaient une administration d'opiacés par voie intrathécale.

La durée de suivi était de 3 ans après implantation et la douleur était mesurée par l'auto-questionnaire BPI « Brief Pain Inventory ». A l'inclusion, le score de douleur était de 8,91/10 et 7,47/10 pour la douleur la plus intense et la douleur moyenne.

Une diminution de la douleur la plus intense et de la douleur moyenne était rapportée entre 6 mois et 3 ans, respectivement en moyenne de 4,02/10 à 3,41/10 ($p = 0,012$ et $p < 0,001$).

¹⁵ Ilias W, le Polain B, Buchser E, Demartini L. Patient-controlled analgesia in chronic pain patients: experience with a new device designed to be used with implanted programmable pumps. *Pain Pract.* 2008 May-Jun;8(3):164-70.

¹⁶ Hamza M, Doleys D, Wells M, Weisbein J, Hoff J *et al.*. Prospective study of 3-year follow-up of low-dose intrathecal opioids in the management of chronic nonmalignant pain. *Pain Med.* 2012;13(10):1304-13.

D'autres items étaient évalués tels que les capacités fonctionnels ou le comportement des patients mais les résultats de ces items (disponibles dans la publication) ne sont pas rapportés.

Certaines limites concernent cette étude : Les résultats ne sont pas renseignés pour tous les items et sous-échelles du questionnaire multidimensionnel BPI et les résultats chiffrés entre l'inclusion et le suivi à 3 ans ne sont pas toujours précisés (seule la significativité ou les résultats intermédiaires sont rapportés). Les patients continuaient à prendre en parallèle des opiacés par voie orale.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Dans l'étude Borowski et al. 39/316 (12,3%) des procédures chirurgicales étaient dues à une complication liée au dispositif. Ces complications étaient majoritairement dues au cathéter.

Dans l'étude observationnelle Schiess et al., aucune complication immédiate post-implantation n'a été rapporté mais à 6 mois, 2/26 patients ont demandé le retrait de la pompe après l'implantation pour des raisons d'inconfort et d'esthétique.

Dans l'étude Ilias et al. 181 complications chez 92/168 patients étaient rapportées.

La majorité des complications (58/181) étaient liés aux effets secondaires du médicament (essentiellement nausées, sédation et somnolence). D'autres effets indésirables (16/181) étaient liés à l'utilisation de la pompe implantable (essentiellement erreurs de mémorisation par panne de la pompe). Enfin, 16/181 effets indésirables étaient imputés à l'utilisation de la télécommande (problèmes de télémetrie/communication avec la pompe). Les autres effets indésirables étaient liés à la procédure (22/181), liés à l'utilisateur (15/181) liés au cathéter (9/181) et rapportés comme « autres » (45/181).

L'étude Hamza rapporte une infection de plaie (3/58), un prurit (3/58), un œdème périphérique (2/58) ou un sérome (2/58). Le faible taux de complications observé dans cette étude est expliqué par le faible dosage d'opiacés administrés par voie intrathécale.

Cas de données de matériovigilance :

Entre janvier 2008 et mai 2013, 254 événements indésirables ont été rapportés aux agences concernées en France, Allemagne, Royaume-Uni, Irlande, Italie, Espagne et Belgique sur 36 014 unités vendues (pompe+cathéter+télécommande). Les effets indésirables graves rapportés sont en majorité des ré-hospitalisations pour changement de pompe (46/254 corrosions ou usures internes du moteur et 27/254 courts-circuits internes) ou changement de cathéter. Au total, 6 décès sont rapportés (pour 4 déclarations, le produit n'avait pas été retourné et les conclusions définitives étaient impossibles, 1 déclaration rapporte un court circuit interne, 1 déclaration ne rapporte pas d'anomalie relevée lors de l'analyse).

Le registre ISPR (implantable System Performance Registry) mis en place depuis 2003 aux Etats Unis relatifs à tous les dispositifs Medtronic commercialisés dans le domaine de la neuromodulation et neurostimulation rapporte au total 3 492 événements indésirables sur 6 250 pompes implantées dont 709 considérés comme liés au dispositif. Ces événements ont été notifiés entre le 1^{er} août 2003 et le 31 juillet 2012. Parmi ces événements indésirables, 66 événements sont rapportés comme liés aux pompes synchromed II (20, 40 ml) et 73 événements sont considérés comme liés aux cathéters 8709SC/8731SC. Il s'agissait majoritairement pour la pompe de calages/arrêts du moteur (33/66) et de déplacements (22/73), occlusions (15/73) ou ruptures (15/73) pour le cathéter.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 4 nouvelles études non comparatives, de faible qualité méthodologique, relatives au dispositif SYNCHROMED ainsi que des données

non spécifiques ont été fournies. Ces données spécifiques documentent l'utilisation de SYNCHROMED dans le traitement de certaines spasticités sévères et douleurs chroniques intenses et réfractaires. Elles ne remettent pas en cause l'évaluation antérieure dans les indications actuelles. Parmi les données non spécifiques, figurent de nouvelles recommandations qui préconisent une administration par voie intrathécale pour la prise en charge de la douleur ou dans le traitement de la spasticité. L'American Academy of Neurology a jugé en revanche que l'évidence clinique disponible sur l'administration intrathécale de baclofène dans le traitement de la spasticité diffuse chez l'enfant avec paralysie cérébrale, était insuffisante pour supporter ou réfuter son utilisation.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans la spasticité

L'objectif thérapeutique dans la spasticité est d'induire une diminution localisée de l'activité musculaire afin d'améliorer le fonctionnement moteur, de réduire le handicap et la gêne fonctionnelle induits par la spasticité.

La prise en charge de la spasticité focale associe le traitement physique (techniques neuromotrices, cryothérapie) et/ou les traitements médicamenteux.

Les différents traitements médicamenteux sont :

- l'injection musculaire de toxine botulinique,
- les blocs nerveux (alcool, phénol).

La prise en charge de la spasticité diffuse associe le traitement physique et les traitements médicamenteux per os (baclofène, clonazépam, diazépam).

Quand il subsiste une motricité résiduelle fonctionnelle, l'administration intrathécale de baclofène doit être envisagée. L'administration IT de baclofène a un intérêt par rapport à la forme orale dans la prise en charge des spasticités : elle permet de s'affranchir de la barrière hémato-méningée et d'assurer une distribution sélective avec un risque moindre d'effets secondaires centraux.

Si le patient a une réponse positive au baclofène IT, l'implantation d'une pompe peut être envisagée. Les pompes externes présentent des risques d'infection sur le cathéter et donc de méningites.

L'implantation d'une pompe pour l'administration de baclofène intrathécal est une situation de dernier recours, après échec de l'administration par voie orale, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central.

Lors de la primo-implantation, une pompe programmable doit être implantée. Lors du changement de la pompe se décidera alors la pose d'une pompe non programmable si le patient est équilibré.

Dans la douleur :

Le traitement des douleurs chroniques intenses fait appel aux opioïdes forts (antalgiques de palier 3 dans le cadre des douleurs cancéreuses) et aux analgésiques non opiacés dans le cadre des douleurs neuropathiques.

La morphine par voie orale est administrée en première intention dans le cas des douleurs chroniques.

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, ou en cas d'échec de la morphine par voie orale, il est recommandé d'effectuer un changement d'opioïdes (rotation des opioïdes) ou de modifier la voie d'administration (voie injectable ou transdermique).

En dernier recours, peuvent être proposés des traitements antalgiques plus spécifiques, incluant la neurostimulation médullaire.

En cas d'échec de la neurostimulation, l'administration par voie intrathécale peut être envisagée. Si le patient a une réponse positive aux antalgiques IT, il peut être envisagé l'implantation d'une pompe. Les pompes externes présentent des risques d'infection sur le cathéter et donc de méningites. Il sera administré en IT au patient en première intention de la morphine et en cas d'échec de la morphine, du ziconotide.

L'implantation d'une pompe pour l'administration d'antalgiques est une situation de dernier recours chez les patients ayant des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.

S'il est décidé d'implanter une pompe, celle-ci doit être programmable afin de pouvoir s'adapter aux variations d'intensité de la douleur et d'ajuster la dose d'antalgiques en IT. L'autoanalgésie n'est recommandée que dans la douleur pour l'administration de morphine.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les patients susceptibles d'être implantés par SYNCHROMED II sont ceux pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne s'est révélée efficace. La voie intrathécale est d'indication rare car il s'agit d'un traitement invasif, qui implique la mise en place d'un matériel implantable et comporte des risques notamment infectieux (méningite) ainsi que des contraintes.

La commission considère que les nouvelles données ne remettent pas en cause l'intérêt de la pompe implantable SYNCHROMED II programmable :

- dans la prise en charge de la spasticité lors de la primo-implantation et lors du renouvellement de la pompe programmable lorsque le patient n'est pas équilibré.**
- dans la prise en charge des douleurs lors de la primo-implantation et lors du renouvellement de la pompe chez les patients ayant des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.**

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La spasticité apparaît à la suite d'une lésion du système nerveux central.

En cas de spasticité, le tonus musculaire est augmenté en permanence. En cas de spasticité spinale, sont observées des contractions incontrôlées, répétitives, involontaires et souvent douloureuses des muscles squelettiques.

La spasticité peut se limiter à quelques muscles ou à quelques groupes musculaires, mais elle peut également toucher l'ensemble du corps. Si elle n'est pas suffisamment traitée et/ou si elle est traitée tardivement, la spasticité peut entraîner un raccourcissement musculaire, une déformation des articulations, des douleurs, des escarres.

La spasticité est un symptôme particulièrement fréquent en cas d'hémiplégie, paraplégie ou de sclérose en plaques.

La spasticité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

La définition de la douleur selon l'International Association for the Study of Pain (IASP) est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires présentes ou potentielles, ou décrite comme relevant de telles lésions.

Les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les patients atteints de spasticité sont des patients avec une infirmité motrice cérébrale, des patients atteints de tétraplégie, de paraplégie ou avec sclérose en plaques.

L'incidence de l'infirmité motrice cérébrale varie de 2 à 2,5 pour 1000 nouveaux nés. 60 % souffriraient de spasticité¹⁷.

Selon les données de la CNAMTS¹⁸, la population paraplégique est d'environ 30 000 personnes.

La sclérose en plaques affecte plus de 50 000 patients en France avec une incidence d'environ 3500 nouveaux cas par an¹⁹. 30 à 40 % des patients atteints de sclérose en plaque souffrent de spasticité^{20,21}.

La douleur chronique a une incidence élevée dans la population française (31,7%). La douleur neuropathique est également fréquente avec une incidence estimée à 6,9 % de la population²².

04.2.3. IMPACT

Il n'existe pas d'alternative dans la prise en charge de la spasticité sévère et de la douleur chronique intense réfractaire, à l'implantation de pompe. L'administration prolongée en intrathécal nécessite l'implantation d'une pompe.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'implantation d'une pompe a un intérêt pour la santé publique au vu de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients concernés en impasse thérapeutique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes :

- pour l'administration intrathécale de baclofène, lors de la primo-implantation de la pompe et lors du changement de la pompe, dans le traitement des spasticités sévères dans le cas d'infirmités motrices cérébrales, et de lésions médullaires post-traumatiques ou secondaires à une sclérose en plaques, après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central

- pour l'administration intrathécale d'antalgiques, lors de la primo-implantation de la pompe et lors du changement de la pompe, dans le traitement des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique

La prise en charge est assurée pour l'administration d'antalgiques ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché pour cette voie d'administration et sous réserve de l'inscription de ces spécialités sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et /ou aux collectivités. La prise en charge est assurée selon les conditions d'utilisation et de prescription du médicament.

¹⁷ Ravaut JF, Delcey M, Papa Abdou. Épidémiologie des handicaps moteurs et données sociales de base. Déficiences motrices et situations de handicaps. APF;2002.

¹⁸ Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Points de repère n°27- France, CNAMTS 2009

¹⁹ Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Nouveaux cas des affections de longue durée (ALD 30) de 1990 à 2008 - France, CNAMTS 2008.

²⁰ Pappalardo A, Calabrese A, Castiglione A, Restivo DA, Cimino V, Patti F. Pharmacologic management of spasticity in multiple sclerosis. Neurol Sci 2006;27:S310-S315.

²¹ Sköld C. Spasticity in Spinal Cord Injury: Self and clinically rated intrinsic fluctuations and intervention induced changes. Arch Phys Rehabil 2000; 81:144-149.

²² Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008 Jun;136(3):380-7

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles définies par la liste des produits et prestations (LPPR) à savoir :

Le suivi du patient doit être réalisé par une équipe multidisciplinaire comprenant notamment, dans la prise en charge de la spasticité, un chirurgien et un médecin de médecine physique et réadaptation et, dans la prise en charge de la douleur, un chirurgien et un médecin expert reconnu d'un centre anti-douleur.

La pompe est implantée après réalisation de tests permettant de montrer l'efficacité clinique de l'injection intrathécale de baclofène ou d'antalgiques.

La prise en charge de la télécommande myPTM pour pompe implantable programmable SYNCHROMED II permettant une autoanalgésie contrôlée par le patient est assurée uniquement en cas d'administration de morphine en fonction des modalités d'utilisation du médicament.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

- Le comparateur de la pompe SynchroMed II dans le traitement des spasticités sévères est donc l'absence d'alternatives thérapeutiques
- Le comparateur de la pompe SynchroMed II dans le traitement des douleurs chroniques intenses et réfractaires est l'absence d'alternatives thérapeutiques

06.2. NIVEAU ASR

La commission s'est prononcée :

- pour une amélioration du service rendu importante (niveau II), en l'absence d'alternative thérapeutique dans le traitement des spasticités sévères après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central.
- pour une amélioration du service rendu importante (niveau II) en l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients avec des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.

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

Dans la spasticité

L'incidence de l'infirmité motrice cérébrale varie de 2 à 2,5 pour 1000 nouveaux nés, 60 % souffriraient de spasticité¹⁷.

La population paraplégique est d'environ 30 000 personnes¹⁸.

La sclérose en plaques affecte plus de 50 000 patients en France avec une incidence d'environ 3500 nouveaux cas par an¹⁹ 30 à 40 % des patients atteints de sclérose en plaque souffrent de spasticité^{20,21}.

Il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques sur le nombre de patients ayant des spasticités sévères et susceptibles de pouvoir bénéficier d'une pompe implantable.

Selon les experts, le nombre de patients pouvant tirer un bénéfice de l'implantation d'une pompe implantable pour le traitement de la spasticité serait au maximum de 1000 patients par an.

Dans la douleur

La douleur chronique a une incidence élevée dans la population française (31,7%) et la douleur neuropathique est estimée à 6,9 % de la population²². La population susceptible de tirer un bénéfice des pompes implantables pour l'administration d'antalgiques est représentée par l'ensemble des patients souffrant de douleurs chroniques intenses non contrôlées par l'administration d'antalgiques opiacés et non opiacés. Ces patients ne représentent qu'un très faible pourcentage des patients ayant des douleurs chroniques.

En l'absence de données épidémiologiques françaises spécifiques sur la douleur, il est difficile de déterminer avec précision la population cible de SYNCHROMED.

A titre indicatif, selon les experts, cette population en France serait au maximum de 100 patients par an.

Au total, le nombre de patients susceptibles de tirer un bénéfice de l'implantation d'une pompe programmable pour l'administration de baclofène ou d'antalgiques serait au maximum de 1100 patients par an.

Le nombre de pompes implantables programmables à débit variable implantées en primo-implantation et renouvellement pour Synchromed II était de 80 en 2012.