

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

20 octobre 2015

CONCLUSIONS

ITREL 4, système implantable non rechargeable de neurostimulation médullaire

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 :	▶ Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaire à : • un syndrome douloureux chronique radiculaire ou tronculaire d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale, persistant depuis au moins un an ; • un syndrome douloureux régional complexe de type I ou II persistant depuis au moins 6 mois. ▶ Douleur chronique d'origine ischémique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaires à une maladie de Buerger.
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.
Comparateurs retenus :	Autres systèmes implantables non rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	Jusqu'au 1 ^{er} mars 2018.

Données analysées :	La Commission a réévalué l'intégralité des systèmes implantables de neurostimulation médullaire en mars 2014. Cette évaluation a permis de définir les indications des neurostimulateurs médullaires implantables, la population cible et les modalités de prescription et d'utilisation. L'étude post-inscription demandée par la CNEDiMTS dans son avis du 11 septembre 2012 a été mise en place. Un rapport d'étude intermédiaire décrivant la représentativité des centres, les caractéristiques des patients à l'inclusion et les résultats intermédiaires à un an de suivi est fourni. Les résultats complets de l'étude sont attendus pour mi-2016.
Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	La réalisation d'un bilan de pré implantation est obligatoire. Ce bilan consiste en l'évaluation des patients dans une structure d'étude et de traitement de la douleur chronique avec l'implication d'une équipe pluridisciplinaire avec <i>a minima</i> un algologue et un psychologue ou un psychiatre. Ce bilan doit inclure une évaluation psychosociale, une évaluation de la douleur sur une échelle validée et une évaluation de la qualité de vie des patients. Le bilan de pré implantation doit être accompagné de la rédaction d'un compte rendu annexé au dossier médical du patient. Lors de ce bilan, le patient doit pouvoir disposer des résultats d'une IRM médullaire récente. Le bilan de pré implantation doit être suivi d'un bilan neurologique incluant éventuellement un volet neurophysiologique (visant à évaluer les potentiels évoqués somesthésiques). Ces bilans doivent être suivis de la réalisation obligatoire d'un test de stimulation épidurale préalable à l'implantation définitive. Ce test doit être réalisé au domicile du patient sur une durée d'au moins sept jours. La CNEDiMTS recommande d'implanter les seuls patients pour lesquels il a été observé pendant la période de test une réduction des douleurs d'au moins 50 % objectivée par une échelle validée (identique à celle employée au cours du bilan pré implantation). En termes de suivi, la CNEDiMTS recommande un suivi à trois mois, un an puis annuellement afin de réaliser une visite de contrôle et le cas échéant de procéder à des ajustements des paramètres de stimulation. Concernant l'information aux patients, la CNEDiMTS précise que sur la carte d'identification remise au patient doit figurer la mention du caractère IRM compatible de l'ensemble du système implanté (boîtier, électrodes et le cas échéant, extension). De même, les patients doivent être informés sur le risque de réintervention lié aux complications de la technique (fractures d'électrodes, migrations d'électrodes, infection de la loge, perte d'efficacité au cours du temps).
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la transmission des résultats finaux de l'étude post-inscription en cours de réalisation.
Population cible :	La population rejointe est estimée à 1480 systèmes par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement et de modification des conditions 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

Eléments implantables à usage individuel et unique :

Stimulateur médullaire implantable non rechargeable ITREL 4	37703
	37704
Extension pour électrodes (optionnel - longueur 20, 40 ou 60 cm)	37083, 7489
Fixateur Injex	97791, 97792

Eléments non implantables à usage individuel, réutilisable :

Stimulateur médullaire externe test

Eléments non implantables à usage individuel :

Télécommande patient MyStim	97740 ou version ultérieure
Antenne de télécommande (facultative)	37092
Programmateurs médecins N'Vision	8840 ou version ultérieure

01.2. CONDITIONNEMENT

-

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

► Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaire à :

- un syndrome douloureux chronique radiculaire ou tronculaire d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale, persistant depuis au moins un an ;
- un syndrome douloureux régional complexe de type I ou II persistant depuis au moins 6 mois.

► Douleur chronique d'origine ischémique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaires à une maladie de Buerger (thrombo-angéite oblitérante touchant d'abord les artères des membres inférieurs).

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Autres neurostimulateurs non rechargeables, simple canal, de type ITREL 3.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le neurostimulateur ITREL 4 a été évalué pour la première fois par la Commission en 2012. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 13/02/2013 (Journal officiel du 19/02/2013).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par le TÜV SÜD (n°0123, Allemagne).

03.2. DESCRIPTION

Le système ITREL 4 comprend un stimulateur simple canal et une source d'alimentation non rechargeable. Le stimulateur se connecte sur une sonde quadripolaire (via une extension) implantée par voie percutanée ou par laminectomie. Le stimulateur ITREL 4 possède 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.

Le neurostimulateur médullaire implantable ITREL 4 se décline en deux références (37703 et 37704) et est compatible à la réalisation d'IRM cérébrale, dans des conditions spécifiques notifiées dans le manuel destiné aux prescripteurs.

L'ensemble des spécificités techniques des dispositifs est décrit dans le tableau suivant :

	ITREL 4 (37703)	ITREL 4 (37704)
Type de connecteur	Quadripolaire, 2 orifices	Quadripolaire, 1 orifice
Hauteur	55 mm	
Longueur	60 mm	
Epaisseur		
Boîtier	11 mm	
Connecteur	11 mm	
Poids	45 g	
Volume	28 cm ³	
Source d'alimentation	Pile 3,2 V, 4,5 A.h (oxyde de vanadium argent combiné hybride)	
Amplitude	0 à 10,5 V (résolution de 0,05 V ou de 0,1 V)	
Fréquence	de 2 à 130 Hz (de 2 à 10 Hz : résolution de 1 Hz ; de 10 à 130 Hz : résolution de 5 Hz)	
Durée d'impulsion	de 60 à 450 µs (résolution de 10 µs)	
Nombre de programmes	1	

Le modèle 37703 possède un connecteur à deux orifices qui peut être utilisé pour remplacer un stimulateur ITREL 3 préalablement implanté.

Le modèle 37704 possède un connecteur à un orifice. Cette référence est destinée à être utilisée en primo-implantation en association avec l'extension 37083 qui est par ailleurs compatible avec les neurostimulateurs de gammes RESTORESENSOR, RESTOREADVANCED et PRIMEADVANCED.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 40 du 2 juillet 2015), les actes associés à la pose d'un système implantable de neurostimulation médullaire sont référencés sous le chapitre « Système nerveux central, périphérique et autonome » :

AELB002	Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par voie transcutanée.
AELB001	Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par voie transcutanée, avec implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation neurologique.
AELA001	Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par abord direct.
AEGB001	Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par voie transcutanée.
AEGA001	Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par abord direct.
AELA002	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation de la moelle épinière.
AZGA001	Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central.
AEKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation de la moelle épinière.
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 / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

En 2012, la Commission avait octroyé un service attendu suffisant au dispositif ITREL 4 au vu d'un comparatif de ses caractéristiques techniques par rapport au système de génération antérieure ITREL 3. En termes de données cliniques, aucune étude spécifique au neurostimulateur ITREL 4 n'était disponible. Néanmoins, au vu des similitudes techniques par rapport au neurostimulateur ITREL 3, la CNEDiMTS n'avait pas remis en cause l'extrapolation des données fournies pour le dispositif ITREL 3 au bénéfice du dispositif ITREL 4. Au total, une ASA de niveau V avait été accordée au système ITREL 4 par rapport au système ITREL 3 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 chirurgicale,
 - une amputation (algo-hallucinoïse),
 - un syndrome régional douloureux complexe (dystrophies sympathiques réflexes, causalgies périphériques).
- ▶ Douleurs ischémiques périphériques de type artérite de stade III, IV.

La Commission avait conditionné le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats complets d'une 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.

Par ailleurs, la CNEDiMTS a réévalué l'intégralité des systèmes implantables de neurostimulation médullaire en mars 2014¹ et mis à jour leurs indications, leurs modalités de prescription et d'utilisation ainsi que la population cible concernée.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

L'étude post-inscription demandée par la CNEDiMTS a été mise en place et les inclusions sont terminées (401 patients analysés à l'inclusion). Un rapport d'étude intermédiaire décrivant la représentativité des centres, les caractéristiques des patients à l'inclusion et les résultats intermédiaires à un an de suivi (261 patients) est fourni. Les résultats définitifs de l'étude sont attendus pour mi-2016 (2 ans de suivi).

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Pour le dispositif ITREL 4, sur la période du 1^{er} janvier 2011 au 31 mars 2015, 2 événements de matériovigilance ont été signalés au niveau européen sur un total de [REDACTED] neurostimulateurs distribués. Ces événements concernaient une suspicion d'épuisement prématuré de la pile et une impédance élevée.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Au total, aucune donnée clinique d'efficacité et de sécurité à long terme spécifique au système ITREL 4 n'est disponible. Aucune donnée ne permet d'apprécier la longévité du dispositif.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des douleurs chroniques d'origine neuropathique relève d'une approche multidisciplinaire. Les antalgiques habituels (paracétamol, AINS) n'ont pas d'efficacité avérée.

Elle fait appel en première intention à la prescription d'un antidépresseur tricyclique ou d'un antiépileptique. Le choix entre ces classes thérapeutiques est fonction du contexte, des comorbidités associées et de leur sécurité d'emploi.

La prescription d'opiacés forts est recommandée dans le traitement de la douleur neuropathique chronique après échec des traitements de première intention et, le cas échéant en association.

Les traitements médicaux non pharmacologiques tels que la rééducation, la psychothérapie ou la neurostimulation transcutanée peuvent être proposés seuls ou en association avec les traitements médicamenteux².

Les techniques interventionnelles sont réservées aux échecs des traitements médicaux pharmacologiques ou non bien conduits. Les techniques les plus utilisées en fonction de l'étiologie sont la neurostimulation médullaire et l'analgésie intrathécale (après échec des techniques de neurostimulation). En dernier recours, après échec ou contre-indications aux techniques interventionnelles précédentes, les techniques ablatives peuvent être envisagées. En parallèle d'autres traitements dans la prise en charge des douleurs neuropathiques

¹ Evaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire, mars 2014, Saint-Denis La Plaine [\[lien\]](#)

² Société française d'étude et de traitement de la douleur, Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lanteri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs 2010;11(1):3-21.

réfractaires font l'objet de recherches cliniques parmi lesquels peuvent être cités la stimulation du cortex moteur ou la stimulation nerveuse périphérique.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission constate l'intérêt du système ITREL 4 dans la prise en charge de patients douloureux chroniques. Néanmoins, la Commission souligne l'absence de données à long terme spécifiques au système ITREL 4 en termes d'efficacité et de recensement d'événements indésirables tel que demandés lors de la précédente évaluation.

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. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'enquête épidémiologique STOPNEP³ met en évidence que 5,1 % (IC₉₅ % [4,8 - 5,4]) des français expriment des douleurs d'intensité modérée à sévère d'origine neuropathique.

L'enquête épidémiologique réalisée par Breivik *et al.*⁴ en 2006 dans 16 pays européens (plus de 46 000 patients), dont la France, rapporte que 40 % des patients traités pour la douleur chronique sont insatisfaits de l'efficacité des différentes thérapies reçues. En France, cette population est estimée à 46 %. Plus précisément, le soulagement de la douleur par les traitements médicamenteux est jugé insuffisant pour 64 % des patients (67 % en France). Pour 15 % des patients les traitements médicamenteux sont inefficaces.

L'enquête EPSIDONE (*Enquête, Patients, Soins, et Intervenants de la DOuleur Neuropathique*)⁵, réalisée en 2008 chez 2 000 patients, rapporte que les principales causes de douleur chronique d'origine neuropathique sont :

- ▶ une hernie discale (22,7 %) ;
- ▶ une discopathie (16 %) ;
- ▶ une intervention chirurgicale (9,3 %) ;
- ▶ une lésion nerveuse périphérique (9,3 %) ;
- ▶ un syndrome douloureux régional complexe (6,7 %).

Cette étude rapporte que moins de 3 % des patients bénéficiaient de la stimulation médullaire. Cependant les résultats de cette enquête sont de faible niveau de preuve avec un biais de recrutement majeur et une absence de représentativité de la population générale.

Concernant la maladie de Buerger, la prévalence parmi les patients atteints d'artériopathie périphérique oscille entre 0,5 et 5,6% en Europe de l'Ouest⁶.

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

⁴ Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287-333

⁵ Van Belleghem V, Bouhassira D. Prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques sévères : résultats de l'« Enquête patients, soins et intervenants de la douleur neuropathique » (Epsidone). *Douleurs* 2009;10(6):283-91

⁶ Arkkila P. "Maladie de Buerger". Encyclopédie Orphanet, Avril, 2006, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=36258 [consulté le 20/10/2015].

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.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt spécifique du système ITREL 4 pour la santé publique ne peut être établi en l'absence de données spécifiques.

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 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 :

► **Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaire à :**

- **un syndrome douloureux chronique radiculaire ou tronculaire d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale, persistant depuis au moins un an ;**

- **un syndrome douloureux régional complexe de type I ou II persistant depuis au moins 6 mois.**

► **Douleur chronique d'origine ischémique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaires à une maladie de Buerger.**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La réalisation d'un bilan de pré implantation est obligatoire. Ce bilan consiste en l'évaluation des patients dans une structure d'étude et de traitement de la douleur chronique avec l'implication d'une équipe pluridisciplinaire avec *a minima* un algologue et un psychologue ou un psychiatre. Ce bilan doit inclure une évaluation psychosociale, une évaluation de la douleur sur une échelle validée et une évaluation de la qualité de vie des patients. Le bilan de pré implantation doit être accompagné de la rédaction d'un compte rendu annexé au dossier médical du patient. Lors de ce bilan, le patient doit pouvoir disposer des résultats d'une IRM médullaire récente. Le bilan de pré implantation doit être suivi d'un bilan neurologique incluant éventuellement un volet neurophysiologique (visant à évaluer les potentiels évoqués somesthésiques). Ces bilans doivent être suivis de la réalisation obligatoire d'un test de stimulation épidurale préalable à l'implantation définitive. Ce test doit être réalisé au domicile du patient sur une durée d'au moins sept jours. La CNEDiMTS recommande d'implanter les seuls patients pour lesquels il a été observé pendant la période de test une réduction des douleurs d'au moins 50 % objectivée par une échelle validée (identique à celle employée au cours du bilan pré implantation).

En termes de suivi, la CNEDiMTS recommande un suivi à trois mois, un an puis annuellement afin de réaliser une visite de contrôle et le cas échéant de procéder à des ajustements des paramètres de stimulation.

Concernant l'information aux patients, la CNEDiMTS précise que sur la carte d'identification remise au patient doit figurer la mention du caractère IRM compatible de l'ensemble du système implanté (boîtier, électrodes et le cas échéant, extension). De même, les patients doivent être informés sur le risque de réintervention lié aux complications de la technique (fractures d'électrodes, migrations d'électrodes, infection de la loge, perte d'efficacité au cours du temps).

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Au vu du rapport d'évaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire de mars 2014 et de l'absence de nouvelles données depuis le rapport, les comparateurs retenus sont les autres systèmes implantables non rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR.

Comparateur : autres systèmes implantables non rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR.

06.2. NIVEAUX D'ASR

Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un système implantable non rechargeable de neurostimulation médullaire par rapport à l'autre.

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

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement sera subordonné à la transmission des résultats finaux de l'étude post-inscription en cours de réalisation.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'au 1^{er} mars 2018.

08 POPULATION CIBLE

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier de l'implantation d'un neurostimulateur médullaire implantable. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques aux

pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Dans le cas de ces dispositifs, il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques dans la littérature relatives aux situations cliniques proposées par le groupe de travail.

La population cible peut être approchée à partir de la population rejointe correspondant aux patients traités par un système implantable de neurostimulation médullaire. Seules les données de 2012 sont exploitées compte tenu de l'importante progression du nombre d'implantations depuis 2009. L'analyse menée par la HAS concernant l'Évaluation de l'activité hospitalière entre 2009 et 2012 permet d'estimer le nombre de patients ayant reçu un implant en 2012 : 1 794 dont 396 (22 %) ont reçu un stimulateur rechargeable¹. Ce pourcentage est confirmé par le groupe de travail, l'implantation des stimulateurs rechargeables s'adresserait à 15 % de la population éligible à la neurostimulation médullaire.

Les données du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI) de 2013 et 2014 estiment respectivement à 1897 et 1846 le nombre de patients ayant reçu un neurostimulateur, rechargeable ou non.

La population rejointe des systèmes implantables de neurostimulation médullaire serait d'environ 1 850 avec la répartition suivante (80 % / 20 %) :

- ▶ 1 480 pour un système non rechargeable (80 %) ;
- ▶ 370 pour un système rechargeable (20 %).