

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
3 novembre 2015

CONCLUSIONS

PROCLAIM, système implantable non rechargeable de neurostimulation médullaire

Demandeur : ST JUDE MEDICAL FRANCE SAS (France)

Fabricant : ST JUDE MEDICAL 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 Attendu (SA) :	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 non rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	Jusqu'au 30 juin 2018 (date de fin de prise en charge du système de génération antérieure EON C).

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. Aucune donnée clinique spécifique au système PROCLAIM n'a été soumise. Un argumentaire d'équivalence technique entre PROCLAIM et EON C, système implantable non rechargeable de neurostimulation médullaire de génération antérieure, est fourni.
Éléments conditionnant le SA :	
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 :	PROCLAIM doit faire l'objet du même suivi que celui préconisé par la CNEDiMTS pour les autres systèmes de neurostimulation médullaire commercialisés par ST JUDE MEDICAL. Le renouvellement d'inscription 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 d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Système implantable de neurostimulation médullaire
Télécommande patient (hardware/application)

Références 3665/3667
Références 3883/3875

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.
Stérile pour le système implantable.

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.

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

EON C, système implantable de neurostimulation médullaire de génération antérieure.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du système implantable de neurostimulation médullaire PROCLAIM.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMIA), notification par le BSI (n°0086, Royaume-Uni).

03.2. DESCRIPTION

Le système PROCLAIM comprend un stimulateur multi-canaux et une source d'alimentation non rechargeable. Le stimulateur se connecte sur une ou deux sondes-électrodes implantées par voie percutanée ou par laminectomie pour un maximum de 16 contacts thérapeutiques. Le stimulateur PROCLAIM possède un système de communication par télémetrie qui reçoit et décode les signaux Bluetooth Low Energy produits par un émetteur, qui peut être le programmeur utilisé par le médecin ou la télécommande remise au patient.

Le neurostimulateur médullaire implantable PROCLAIM se décline en deux références (3665 et 3667) avec des batteries de capacité différente. Les différences techniques entre ces deux modèles sont répertoriées dans le tableau suivant :

	PROCLAIM 3665	PROCLAIM 3667
Hauteur (mm)	56	67
Longueur (mm)	50	50
Epaisseur (mm)	13,4	13,7
Poids (mm)	49	58
Volume (mm)	30,4	38,6
Longévité estimée (ans)	Entre 3,3 et 5,5	Entre 4,8 et 7,9

Le neurostimulateur PROCLAIM est une évolution technique du système EON C inscrit sur la LPPR. Les principales évolutions techniques concernent :

- la miniaturisation du boîtier implantable (réduction de la taille de la pile),
- une plage de durée d'impulsion étendue,
- une communication en mode Bluetooth Low Energy entre le boîtier, la télécommande patient et le programmeur remis au médecin. De façon concomitante, la télécommande patient et le programmeur ont été changés au bénéfice d'un iPod Touch™ et d'une tablette tactile, respectivement. Une application propriétaire de ST JUDE MEDICAL doit être téléchargée sur ces terminaux pour faire office de télécommande et de programmeur, respectivement.

A terme, le système PROCLAIM est destiné à se substituer au système EON C.

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 ASSOCIES

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 ATTENDU

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. DONNEES NON SPECIFIQUES

La Commission a réévalué l'intégralité des systèmes implantables de neurostimulation médullaire en mars 2014¹. Cette évaluation a conduit à une définition des indications, de la population cible et des modalités de prescription et d'utilisation de ces systèmes.

L'étude post-inscription demandée par la Commission pour les autres systèmes de neurostimulation médullaire commercialisés par ST JUDE MEDICAL a été mise en place. Les inclusions sont en cours et aucun résultat clinique n'est disponible.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée clinique spécifique de PROCLAIM n'a été soumise.

PROCLAIM est une évolution technique du système implantable non rechargeable de neurostimulation médullaire EON C. Une démonstration d'équivalence technique est soumise avec le détail des caractéristiques techniques dans le tableau suivant :

	PROCLAIM 3665	PROCLAIM 3667	EON C
Nombre de ports	2		
Nombre de plots	16		
Dimensions (mm x mm x mm)	56 x 50 x 13,4	67 x 50 x 13,7	76 x 58 x 14
Poids (g)	49	58	83
Volume (cm ³)	30,4	38,6	49
Type de pile	Monofluorure de carbone et oxyde d'argent et de vanadium		Lithium-thionyl
Capacité de la pile (Ahr)	5,3	7,5	8,9
Fréquence (Hz)	2 – 1 200		
Durée d'impulsion (µs)	20 – 1 000		50 - 500
Amplitude de stimulation (mA)	0 – 25,5		
Type de courant	Courant constant		
Nombre de programmes de stimulation	16		24
Type de télémétrie	Bluetooth Low Energy		Induction radiofréquence
Longévité estimée (simulation)	3,3 – 5,5	4,8 – 7,9	4,5 – 7,5

La durée d'impulsion jusqu'à 1 000 µs est retrouvée pour d'autres neurostimulateurs inscrits sur la LPPR. Au total, la Commission ne formule pas d'objection particulière au sujet de l'équivalence technique revendiquée.

¹ Evaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire, mars 2014, Saint-Denis La Plaine accessible sur la page : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1351767/fr/evaluation-des-systemes-implantables-de-neurostimulation-medullaire [consulté le 03/11/2015]

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Aucune donnée de tolérance ou de matériovigilance n'est disponible.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

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

La Commission ne formule pas d'objection particulière au sujet de l'équivalence technique (relative aux caractéristiques techniques de stimulation) revendiquée par l'industriel entre PROCLAIM et EON C.

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 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 PROCLAIM dans la prise en charge de patients douloureux chroniques. Néanmoins, la Commission souligne l'absence de données spécifiques au système PROCLAIM en termes d'efficacité et de recensement d'évènements indésirables.

² Société française d'étude et de traitement de la douleur, Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-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.

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.

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 PROCLAIM pour la santé publique ne peut être établi en l'absence de données spécifiques.

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].

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation 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 :

► 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 ATTENDU

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 ATTENDU

06.1. COMPAREURS RETENUS

Le rapport d'évaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire de mars 2014 a permis de conclure sur l'absence de différence entre les systèmes implantables non rechargeables de neurostimulation médullaire. Compte tenu de l'absence de nouvelles données spécifiques à PROCLAIM, 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. NIVEAU D'ASA

En l'absence de donnée clinique spécifique, 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 Attendu (ASA 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

PROCLAIM doit faire l'objet du même suivi que celui préconisé par la CNEDiMTS pour les autres systèmes de neurostimulation médullaire commercialisés par ST JUDE MEDICAL. Le renouvellement d'inscription 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 30 juin 2018 (date de fin de prise en charge du système de génération antérieure EON C).

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 %).