

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

18 avril 2017

Faisant suite à l'examen du 21/03/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 18/04/2017.

CONCLUSIONS

PRODIGY MRI, système implantable rechargeable de neurostimulation médullaire

Demandeur : ST JUDE MEDICAL France SAS (France)

Fabricant : ST JUDE MEDICAL INC (Etats-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	Patients nécessitant un niveau élevé de stimulation se traduisant par : ▶ Une durée de vie inférieure à 30 mois après primo-implantation d'un neurostimulateur médullaire implantable non rechargeable ; ▶ ou un seuil de stimulation d'une amplitude supérieure à 3,5 V ou 4,7 mA à la phase de stimulation test. Dans les indications suivantes : ▶ Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques secondaires à : • un syndrome douloureux chronique radiculaire persistant depuis au moins un an en post-opératoire ; • un syndrome douloureux chronique tronculaire (d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale) persistant depuis au moins un an ; • un syndrome régional douloureux complexe de type I ou II persistant depuis au moins 6 mois. ▶ Douleur d'origine ischémique, en échec des alternatives thérapeutiques secondaires à la 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 implantables rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR.
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	Une étude a été retenue. Il s'agit de SUNBURST (rapport d'étude détaillé disponible) qui est une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en cross over et en ouvert. Cette étude visait à comparer deux modalités de stimulation (salves <i>versus</i> tonique) sur 4 critères selon une méthode séquentielle hiérarchique après 3 mois d'utilisation: ▶ la non infériorité sur un score global de la douleur ; ▶ le taux de répondeurs (au moins 30% de soulagement de la douleur par rapport à l'état basal) ; ▶ l'étendue des paresthésies ; ▶ la supériorité sur le score global de la douleur. Soixante-seize patients devaient être inclus dans l'étude.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA/SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Avant la primo implantation d'un système de stimulation médullaire, 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). Par ailleurs, les patients porteurs d'un stimulateur PRODIGY MRI peuvent réaliser des IRM sous réserve de respecter l'intégralité des recommandations émises par le fabricant. Parmi ces conditions, le stimulateur doit être implanté au niveau supérieur du fessier (bas du dos, ligne médiane, flanc ou abdomen). Concernant la localisation des électrodes, les extrémités doivent être

	implantées entre les vertèbres T7 et T12. Les IRM peuvent être réalisées sous réserve que le boîtier PRODIGY MRI soit relié aux électrodes OCTRODE 60 cm (modèle 3186) et PENTA 60 cm (modèle 3228), en l'absence d'extension complémentaire. Seules des IRM du crâne, des membres inférieurs (sauf la hanche) et des membres supérieurs (sauf l'épaule) sont autorisées¹. Avant de procéder à l'examen IRM, le système de neurostimulation du patient doit être réglé en mode IRM à l'aide de la télécommande remise au patient. Lors de l'examen, le patient doit être positionné en décubitus dorsal avec les bras le long de son corps. Les IRM doivent être réalisées dans les conditions suivantes, en respectant les conditions de sécurité émises par le fabricant : ▶ Les systèmes d'IRM qui répondent aux critères suivants : • Intensité fournie par l'aimant de l'appareil d'IRM de 1,5 T uniquement, dans un système fermé selon un axe horizontal. • Systèmes à gradient avec une vitesse de balayage maximale par axe ≤ 200 T/m/s. • Gradient de champ magnétique spatial maximal inférieur ou égal à 30 T/m (3 000 G/cm). ▶ Configuration de bobine d'IRM : antenne de tête émettrice-réceptrice RF (quadrature uniquement) ou antenne des membres émettrice-réceptrice RF (quadrature uniquement). Enfin, la désactivation de la stimulation doit être réalisée par un implanteur de neurostimulateurs IRM compatibles sous conditions de la gamme ST JUDE MEDICAL avant l'examen IRM puis réactivée à la fin de l'examen IRM. De même, les paramètres de stimulation doivent être vérifiés par un implanteur.
Conditions du renouvellement :	PRODIGY MRI doit faire l'objet du même suivi que celui préconisé par la CNEDiMTS pour les autres systèmes implantables 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 370 systèmes par an.

Avis 1 définitif

¹ Les IRM corps entier conditionnelles ne peuvent être réalisées.

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. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

La demande concerne les références suivantes :

- ▶ le boîtier de neurostimulation (modèle 3772). Ce boîtier est fourni avec une clé dynamométrique (modèle 1101), un calibre de poche, deux bouchons de connecteur (modèle 1111), un tunnelisateur (modèle 1112) et un manuel d'utilisation.
- ▶ Le chargeur (modèle 3730). Ce chargeur est fourni avec une antenne de communication, un adaptateur d'alimentation, un cordon d'alimentation, une ceinture, un sac pour l'antenne, un boîtier et un étui.
- ▶ La télécommande patient (modèle 3856). Cette télécommande est fournie avec une antenne de communication, un bloc de piles et 3 piles AAA, un étui de protection, un aimant de contrôle (modèle 1210) et un manuel d'utilisation.

La primo-implantation comprend le boîtier de neurostimulation, la télécommande et le chargeur ; le renouvellement, le stimulateur seul.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

Stérile pour le boîtier de neurostimulation.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

La demande concerne les :

« Patients nécessitant un niveau élevé de stimulation se traduisant par :

- ▶ Une durée de vie inférieure à 30 mois après primo-implantation d'un neurostimulateur médullaire implantable non rechargeable ;
- ▶ ou un seuil de stimulation d'une amplitude supérieure à 3,5 V ou 4,7 mA à la phase de stimulation test.

Dans les indications suivantes :

- ▶ douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques secondaires à :
 - un syndrome douloureux chronique radiculaire persistant depuis au moins un an en post-opératoire ;
 - un syndrome douloureux chronique tronculaire (d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale) persistant depuis au moins un an ;
 - un syndrome régional douloureux complexe de type I ou II persistant depuis au moins 6 mois.
- ▶ Douleur d'origine ischémique, en échec des alternatives thérapeutiques secondaires à la maladie de Buerger. »

01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le compareur revendiqué est le système rechargeable de neurostimulation médullaire de précédente génération, EON MINI.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III / Dispositif Médical Implantable Actif. Les marquages CE des différents composants du dispositif ont été délivrés par l'Organisme Notifié TÜV Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le système PRODIGY MRI comprend un stimulateur multi-canaux et une source d'alimentation rechargeable. Le stimulateur se connecte sur une ou deux sondes-électrodes avec, le cas échéant, des extensions d'électrodes (implantation par laminectomie ou par voie percutanée) pour un maximum de 16 contacts thérapeutiques. Toutes les sondes ST JUDE MEDICAL inscrites sur la LPPR sont compatibles avec le stimulateur PRODIGY MRI. Cependant, il est à noter que la réalisation d'IRM n'est possible qu'avec les sondes PENTA 60 cm et OCTRODE 60 cm, en l'absence d'extension.

Par rapport au dispositif de précédente génération EON MINI (inscrit sur la LPPR), PRODIGY MRI possède le même dimensionnel, le même poids, la même source d'énergie et les mêmes caractéristiques techniques pour la stimulation tonique. Les différences entre les deux systèmes résident dans la possibilité de réaliser des examens IRM, sous conditions, pour le système PRODIGY MRI et l'existence de la stimulation par salves (ou « burst »). La stimulation par salves dispose d'un groupe d'impulsions, répétées selon un mode marche/arrêt dans le but de mimer le signal naturel des neurones.

Les caractéristiques techniques des systèmes PRODIGY MRI et EON MINI sont reprises dans le tableau suivant :

	PRODIGY MRI	EON MINI
Dimensions (mm x mm x mm)	48 x 53 x 11	48 x 53 x 10
Poids (g)	29	
Volume (cm ³)	18	
Nombre de sorties	16	
Capacité de l'accumulateur	140 mAh	
Amplitude (mA)	0 – 25,5 (courant constant)	
Fréquence (Hz)	2 – 1 200	
Mode de stimulation	Tonique	
	Burst	Non applicable
Durée d'impulsion plage tonique (µs)	50 – 500	
Durée d'impulsion plage de burst (µs)	50 – 1 000	Non applicable

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

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

A la différence de EON MINI, des examens IRM peuvent être réalisés sous conditions, dont les principales sont reprises en suivant. En premier lieu, le stimulateur doit être implanté au niveau supérieur du fessier (bas du dos, ligne médiane, flanc ou abdomen). Concernant la localisation des électrodes, les extrémités doivent être implantées entre les vertèbres T7 et T12. Les IRM peuvent être réalisées sous réserve que le boîtier PRODIGY MRI soit relié aux électrodes OCTRODE 60 cm (modèle 3186) et PENTA 60 cm (modèle 3228), en l'absence d'extension complémentaire. Seules des IRM du crâne, des membres inférieurs (sauf la hanche) et des membres supérieurs (sauf l'épaule) sont autorisées². Avant de procéder à l'examen IRM, le système de neurostimulation du patient doit être réglé en mode IRM à l'aide de la télécommande remise au patient. Lors de l'examen, le patient doit être positionné en décubitus dorsal avec les bras le long de son corps. Les IRM doivent être réalisées dans les conditions suivantes, en respectant les conditions de sécurité émises par le fabricant :

- ▶ Les systèmes d'IRM qui répondent aux critères suivants :
 - Intensité fournie par l'aimant de l'appareil d'IRM de 1,5 T uniquement, dans un système fermé selon un axe horizontal.
 - Systèmes à gradient avec une vitesse de balayage maximale par axe ≤ 200 T/m/s.
 - Gradient de champ magnétique spatial maximal inférieur ou égal à 30 T/m (3 000 G/cm).
- ▶ Configuration de bobine d'IRM : antenne de tête émettrice-réceptrice RF (quadrature uniquement) ou antenne des membres émettrice-réceptrice RF (quadrature uniquement).

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

En mode tonique, stimulation électrique des fibres sensibles β des cordons postérieurs de la moelle épinière induisant des paresthésies locales. L'utilisation du mode par salves permettrait de diminuer voire de s'affranchir des paresthésies locales.

03.4. ACTES ASSOCIÉS

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 45 du 15 décembre 2016), les actes associés à la pose d'un système implantable de neurostimulation médullaire sont référencés sous le chapitre « Système nerveux central, périphérique et autonome » :

² Les IRM corps entier conditionnelles ne peuvent être réalisées.

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.
AEMP491	Réglage secondaire ou reprogrammation d'un générateur sous-cutané de stimulation de la moelle épinière.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Onze études portant sur la technique de stimulation par salves mais non spécifiques à PRODIGY MRI ont été fournies. Aucune d'entre elles n'a été retenue pour les raisons suivantes :

- ▶ Etude dont seul un abstract de congrès est fourni.
- ▶ Etude dont la durée de suivi est trop courte ou non identifiée dans la publication (≤ 1 mois) et portant sur un effectif restreint (< 50 patients)^{3,4,5,6}.
- ▶ Etude rétrospective sans critère de jugement principal clairement identifié dont la durée de suivi est trop courte (2 semaines)⁷ :
- ▶ Etude portant sur un effectif restreint ($n=12$) sans critère de jugement principal clairement identifié⁸.

³ De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S. Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg.* 2013;80(5):642-9.

⁴ de Vos CC, Bom MJ, Vanneste S, Lenders M, De Ridder D. Burst spinal cord stimulation evaluated in patients with failed back surgery syndrome and painful diabetic neuropathy. *Neuromodulation.* 2014;17(2):152-9.

⁵ Schu S, Sloty P, Bara G, von Knop M, Edgar D, Vasper J. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation.* 2014; 17(5):443-50.

⁶ Courtney P, Musk GD, Espinet A, Mitchell B, Russo M, Muir A, et al. Improved pain relief with burst spinal cord stimulation for two weeks in patients using tonic stimulation: results from a small clinical study. *Neuromodulation.* 2015;18(5):361-6.

⁷ De Ridder D, Lenders MW, De Vos CC, Dijkstra-Scholten C, Wolters R, Vancamp T, et al. A 2-center comparative study on tonic versus burst spinal cord stimulation. Amount of responders and amount of pain suppression. *Clin J Pain.* 2015;31(5):433-7.

⁸ De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, Menovsky T. Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression. *Neurosurgery.* 2010;66(5):986-90.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Une étude spécifique à PRODIGY, nommée SUNBURST, est fournie. PRODIGY est la version antérieure de PRODIGY MRI avec des paramètres de stimulation en mode tonique ou par salves strictement identiques. La seule différence entre les deux dispositifs réside dans le fait que PRODIGY MRI est étiqueté IRM compatible sous conditions. Ainsi, l'extrapolation des résultats de l'étude SUNBURST spécifique à PRODIGY au bénéfice du dispositif PRODIGY MRI est acceptable.

L'étude SUNBURST (financée par ST JUDE MEDICAL) est un essai multicentrique, prospectif, contrôlé, randomisé en ouvert et en cross over (Annexe I – Résumé tabulé). Cette étude visait à comparer les modes de stimulation en salves et tonique chez des patients ayant des douleurs chroniques réfractaires du tronc ou des membres. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient réaliser une période d'implantation test et y être répondeurs (soulagement d'au moins 50% de la douleur par rapport à l'état basal). Les patients étaient ensuite randomisés dans le groupe 1 (stimulation tonique pendant 12 semaines puis stimulation en salves pendant 12 semaines) ou dans le groupe 2 (stimulation en salves pendant 12 semaines puis stimulation tonique pendant 12 semaines). L'objectif était de comparer les deux modes de stimulation de façon séquentielle hiérarchique selon 4 critères fixés *a priori*⁹ :

- ▶ la non infériorité du mode de stimulation en salves sur le mode de stimulation tonique après 3 mois d'utilisation sur un score global de la douleur ;
- ▶ le taux de répondeurs (au moins 30% de soulagement de la douleur par rapport à l'état basal) ;
- ▶ l'étendue des paresthésies ;
- ▶ la supériorité du mode de stimulation en salves sur le mode de stimulation tonique après 3 mois d'utilisation sur le score global de la douleur.

Les caractéristiques des patients mettaient en évidence une comparabilité des groupes hormis sur le nombre de patients ayant eu une neurostimulation transcutanée. Les douleurs chroniques étaient principalement dues à des syndromes d'échec de chirurgie du rachis et des radiculopathies.

Les résultats liés au critère de jugement principal sont décrits dans le tableau suivant :

	Salves	Tonique	Salves-Tonique	Salves-Tonique (moyenne)	Borne sup. IC _{95%}	p non infériorité
Bras 1 : Tonique/Salves n=45	42,7±26,1	46,3±22,8	-3,6±26,3	-5,1±11,8	-1,14	<0,001
Bras 2 : Salves/Tonique n=55	44,2±25,3	50,7±24,8	-6,5±21			

La stimulation en salves étant non inférieure à la stimulation tonique sur le soulagement de la douleur globale, la réalisation de la comparaison des deux modes de stimulation sur le taux de répondeurs a été réalisée et est licite. Les résultats sont repris dans le tableau suivant :

⁹ Les critères de jugement sont hiérarchisés *a priori* dans le protocole. Ensuite lors de l'analyse de l'essai, les critères sont envisagés les uns après les autres, séquentiellement, en suivant la hiérarchie pré établie. Il sera possible de conclure à une démonstration de l'effet pour tous les premiers critères statistiquement significatifs jusqu'au premier non significatif.

		Salves	Tonique
Taux de répondeurs		60/100 (60%)	51/100 (51%)
		Tonique	
		Non	Oui
Salves	Non	31/100 (31%)	9/100 (9%)
	Oui	18/100 (18%)	42/100 (42%)
		p=0,083 (NS)	

Les résultats ne montrant pas de différence significative entre les deux modes de stimulation, aucune conclusion ne peut être réalisée sur les critères d'étendue des paresthésies et de supériorité sur la douleur globale. Les résultats sont néanmoins rapportés à titre exploratoire dans l'annexe I. Par ailleurs, plusieurs commentaires peuvent être formulés :

- ▶ L'essai a été réalisé en ouvert ce qui ne permet pas de distinguer l'effet propre du dispositif testé du placebo.
- ▶ La pertinence clinique de la borne de non infériorité du critère de jugement principal de 7,5 points sur l'échelle EVA n'est pas documentée.
- ▶ La méthode de randomisation et le calcul du nombre de sujets nécessaires sont peu décrits.
- ▶ Une gestion des données manquantes a été réalisée sans qu'une méthode n'ait été précisée dans le protocole d'étude.
- ▶ L'effet carry over a bien été recherché.
- ▶ Il existe un risque de conclure à tort sur le critère de jugement principal doublé (borne supérieure de l'IC à 95% au lieu de 97,5%).
- ▶ Il existe de nombreuses données manquantes sur les critères (>10%) : étendue des paresthésies et qualité de vie (SF-36).
- ▶ Il existe une discordance entre la définition de taux de répondeurs pour la stimulation test (soulagement de la douleur d'au moins 50%) et le taux de répondeurs durant l'étude (soulagement de la douleur d'au moins 30%).
- ▶ Les spécialités médicamenteuses utilisées à l'état basal et lors du suivi ne sont pas décrites.

Au regard de l'étude SUNBURST, la FDA a accordé la mise sur le marché des dispositifs possédant la technologie BurstDR Stimulation (dont PRODIGY MRI) dans le traitement des douleurs chroniques irréductibles du tronc et/ou des membres.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables de l'étude SUNBURST sont repris dans le tableau suivant :

Description	Nb d'événements	Nb de patients	% de patients
Nombre total d'événements indésirables graves	21	16	9,2% (16/173)
Liés à la stimulation (après 24 semaines)	0	0	0
Liés à la stimulation en salves	0	0	0
Liés à la stimulation tonique	0	0	0
Liés au dispositif et non à la stimulation	0	0	0
Liés à la procédure	2	2	1,2% (2/173)
<i>Douleur persistante et/ou engourdissement</i>	1	1	0,58% (1/173)
<i>Impossibilité d'implantation de l'électrode</i>	1	1	0,58% (1/173)
Liés à la procédure et au dispositif	0	0	0
Non liés à la procédure ou au dispositif	19	15	8,7% (15/173)
Nombre total d'événements indésirables	137	58	33,5% (58/173)
Liés à la stimulation (après 24 semaines)	16	11	6,4% (11/173)
Liés à la stimulation en salves	13	11	5,8% (10/173)
<i>Diminution ou perte de stimulation</i>	4	3	3% (3/100)
<i>Diminution ou perte de soulagement des symptômes</i>	5	5	5% (5/100)
<i>Sensations désagréables</i>	4	4	4% (4/100)
Liés à la stimulation tonique	16	10	5,8% (10/173)
<i>Diminution ou perte de stimulation</i>	2	2	2,06% (2/97)
<i>Diminution ou perte de soulagement des symptômes</i>	8	6	6,19% (6/97)
<i>Stimulation au mauvais endroit</i>	5	4	4,12% (4/97)
<i>Sensations désagréables</i>	1	1	1,03% (1/97)
Liés au dispositif et non à la stimulation	12	11	6,4% (11/173)
Liés à la procédure	2	2	1,2% (2/173)
Liés à la procédure et au dispositif	3	3	1,7% (3/173)
Non liés à la procédure ou au dispositif	75	44	25,4% (44/173)
Total	158	67	38,7% (67/173)

Par ailleurs, entre la date d'obtention du marquage CE et le 31 mai 2016, [REDACTED] systèmes PRODIGY MRI ont été implantés en Europe (aucun en France). Au total, 3 incidents de matériovigilance ont été signalés à ST JUDE MEDICAL sur cette même période (incidence de [REDACTED]). La nature de ces événements était une résistance ou une impédance élevée (n=2) et une erreur d'utilisation (n=1).

04.1.1.4. DONNÉES MANQUANTES

Les résultats de l'étude post-inscription demandée par la Commission en 2010 pour les systèmes de précédentes générations de la gamme ST JUDE MEDICAL sont manquants et peu d'inclusions de patients ont été réalisées.

Au total, une étude contrôlée randomisée a été retenue et montre la non infériorité de la stimulation en salves par rapport à la stimulation tonique sur le paramètre d'évaluation de la douleur globale à 3 mois de suivi.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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 médicamenteux¹⁰.

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.

A ce jour, chez les patients porteurs d'un neurostimulateur médullaire implantable non IRM compatible, lorsqu'un diagnostic par imagerie est nécessaire, un scanner conventionnel doit être préféré¹¹. En cas de réalisation d'une IRM, des risques sont encourus pour le patient comme des brûlures par échauffement des composants métalliques, une détérioration permanente ou temporaire du neurostimulateur, des stimulations inappropriées ou encore un déplacement du boîtier dans sa loge.

Bien que l'IRM soit un examen courant, pour les porteurs d'un neurostimulateur médullaire implantable non IRM corps entier compatible, elle est remplacée par le scanner qui a l'inconvénient d'une irradiation importante.

L'IRM a le principal avantage d'être non irradiante tout en fournissant des images de haute résolution. De plus, la radioprotection des patients fait partie des obligations légales depuis l'ordonnance 2001-270 du 28/03/2001 qui a transposé en droit français la directive 97/43 Euratom. C'est dans ce but que le « guide du bon usage des examens d'imagerie médicale »¹² a été élaboré en 2005. Ce document, actualisé en 2013, est destiné à guider le choix du médecin prescripteur vers l'examen le plus adapté à la pathologie explorée et souligne la nécessité du respect du principe de justification. Cette réglementation a notamment pour objet d'éliminer les matériels obsolètes et les pratiques inacceptables. Son but est également d'inciter les radiologues à privilégier les examens non irradiants tels que l'IRM.

¹⁰ 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.

¹¹ ANSM – Interactions entre dispositifs médicaux implantables actifs et dispositifs médicaux. Février 2005. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0792db7b6f52d8721e07dd2a07fc7ed.pdf [consulté le 20/09/2016]

¹² <http://gbu.radiologie.fr/> [consulté le 20/09/2016]

En conclusion, la neurostimulation médullaire a un intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles. Afin de garantir la compatibilité IRM sous conditions du système complet, il est indispensable de se référer aux recommandations du fabricant (type d'IRM, type d'électrode, emplacement du boîtier et des électrodes...).

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

En conclusion, la neurostimulation médullaire a un intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles et la Commission souligne la possibilité de réaliser une IRM sous conditions (crâne et membres) dès lors que le système complet est compatible.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'enquête épidémiologique STOPNEP¹³ 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.*¹⁴ 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*)¹⁵, 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'Ouest¹⁶.

¹³ 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

¹⁴ 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

¹⁵ 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

¹⁶ 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.

Concernant la réalisation d'une IRM, il y a la nécessité de vérifier l'admissibilité du système à l'examen et le cas échéant, de désactiver la stimulation avant l'examen IRM puis de le réactiver à l'issue de l'examen.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

PRODIGY MRI a un intérêt pour la santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par les douleurs chroniques irréductibles.

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient :

- ▶ **Les patients nécessitant un niveau élevé de stimulation, se traduisant par :
une durée de vie inférieure à 30 mois après primo-implantation d'un neurostimulateur médullaire implantable non rechargeable,**
- ▶ **ou un seuil de stimulation d'une amplitude supérieure à 3,5 V ou 4,7 mA à l'issue de la phase de stimulation test.**

Dans 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.**

Dans le cas d'une primo-implantation d'un système implantable de neurostimulation médullaire (boîtier + électrode), le stimulateur PRODIGY MRI ne doit être implanté qu'avec des éléments IRM compatibles sous conditions.

Pour les patients nécessitant un changement de boîtier d'ancienne génération et ayant une électrode non IRM compatible, un boîtier PROCALIM ELITE peut être implanté. Dans ce cas, le patient n'est pas éligible à un examen IRM.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Avant la primo implantation d'un système de stimulation médullaire, 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).

Par ailleurs, les patients porteurs d'un stimulateur PRODIGY MRI peuvent réaliser des IRM sous réserve de respecter l'intégralité des recommandations émises par le fabricant. Parmi ces conditions, le stimulateur doit être implanté au niveau supérieur du fessier (bas du dos, ligne médiane, flanc ou abdomen). Concernant la localisation des électrodes, les extrémités doivent être implantées entre les vertèbres T7 et T12. Les IRM peuvent être réalisées sous réserve que le boîtier PRODIGY MRI soit relié aux électrodes OCTRODE 60 cm (modèle 3186) et PENTA 60 cm (modèle 3228), en l'absence d'extension complémentaire. Seules des IRM du crâne, des membres inférieurs (sauf la hanche) et des membres supérieurs (sauf l'épaule) sont autorisées¹⁷. Avant de procéder à l'examen IRM, le système de neurostimulation du patient doit être réglé en mode IRM à l'aide de la télécommande remise au patient. Lors de l'examen, le patient doit être positionné en décubitus dorsal avec les bras le long de son corps. Les IRM doivent être réalisées dans les conditions suivantes, en respectant les conditions de sécurité émises par le fabricant :

- Les systèmes d'IRM qui répondent aux critères suivants :

¹⁷ Les IRM corps entier conditionnelles ne peuvent être réalisées.

- Intensité fournie par l'aimant de l'appareil d'IRM de 1,5 T uniquement, dans un système fermé selon un axe horizontal.
- Systèmes à gradient avec une vitesse de balayage maximale par axe ≤ 200 T/m/s.
- Gradient de champ magnétique spatial maximal inférieur ou égal à 30 T/m (3 000 G/cm).

Configuration de bobine d'IRM : antenne de tête émettrice-réceptrice RF (quadrature uniquement) ou antenne des membres émettrice-réceptrice RF (quadrature uniquement).

Enfin, la désactivation de la stimulation doit être réalisée par un implanteur de neurostimulateurs IRM compatibles sous conditions de la gamme ST JUDE MEDICAL avant l'examen IRM, puis réactivée à la fin de l'examen IRM. De même, les paramètres de stimulation doivent être vérifiés par un implanteur.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Au regard du rapport d'évaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire de mars 2014 et de l'absence de différence des dispositifs en termes de paramétrage en stimulation tonique les comparateurs retenus sont les autres systèmes implantables rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR.

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

06.2. NIVEAU D'ASA

L'étude SUNBURST met en évidence la non infériorité de la stimulation en salves par rapport à la stimulation tonique admise au remboursement. Par ailleurs, cette nouvelle modalité de stimulation permet de proposer un choix plus vaste de paramètres de stimulation en vue d'un soulagement de la douleur d'un plus grand nombre de patients.

La Commission s'est prononcée pour une d'Amélioration du Service Attendu mineure (ASA IV) par rapport autres systèmes implantables rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

PRODIGY MRI doit faire l'objet du même suivi que celui préconisé par la CNEDiMTS pour les autres systèmes implantables 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. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans.

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 rechargeable¹⁸. Au regard du rapport d'évaluation des systèmes implantables de stimulation médullaire de 2014¹⁸, 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 1 897 et 1 846, 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 %) :

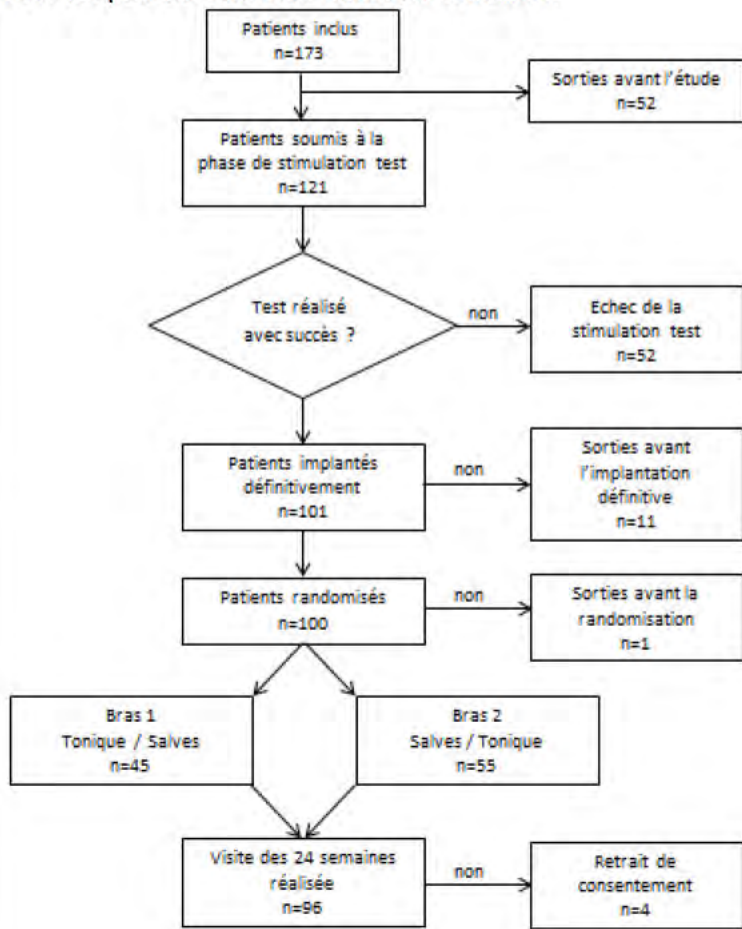
- ▶ 1 480 pour un système non rechargeable (80 %) ;
- ▶ 370 pour un système rechargeable (20 %).

¹⁸ Evaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire, mars 2014, Saint-Denis La Plaine [\[lien\]](#)

Référence	Etude SUNBURST (ClinicalTrials : NCT02011893) Protocole et rapport d'étude fourni
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en cross-over, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Agrément de la FDA sur le protocole d'étude : août 2013. Inclusions et randomisation des patients entre janvier 2014 et août 2015. Suivi des patients : 24 semaines. Rapport d'étude intermédiaire (gel de base : février 2016).
Objectif de l'étude	Démontrer la sécurité et l'efficacité d'un système de stimulation médullaire en mode tonique et en mode par salves (burst).
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> ▶ Patient âgé de 22 ans ou plus. ▶ Douleurs chroniques irréductibles au niveau des membres et/ou du tronc avec un score moyen quotidien de douleur d'au moins 60 selon une échelle visuelle analogique (évaluation quotidienne sur 7 jours). ▶ Patients ayant tenté le meilleur traitement médical, en échec d'au moins trois traitements médicaux documentés et d'au moins deux traitements médicamenteux de classes pharmacologiques différentes. ▶ Médication relative à la douleur stable depuis 4 semaines. ▶ Evaluation psychologique ou psychiatrique. ▶ Engagement du patient à ne pas augmenter ses traitements pour la douleur pendant l'étude. <u>Principaux critères d'exclusion :</u> ▶ Patient ayant été implanté avec un neurostimulateur ou ayant participé à une phase test préalable à l'implantation d'un neurostimulateur. ▶ Patient ayant une pompe à perfusion ou un neurostimulateur implantable. ▶ Patient ayant un score total > 24 sur l'inventaire de dépression de Beck ou ayant un score de 3 à la question 9 relative aux pensées / désirs suicidaires à la visite d'inclusion. ▶ Patient ayant un litige en cours en lien avec son emploi.
Cadre et lieu de l'étude	Inclusion des patients dans 20 centres aux Etats-Unis. Randomisation des patients dans 18 centres aux Etats-Unis.
Produits étudiés	PRODIGY – version antérieure de PRODIGY MRI. Les paramètres de stimulation entre les deux générations sont identiques. Pour être implantés de façon définitive, les patients devaient subir une période de stimulation test en mode tonique et y être répondeurs (au moins 50% de soulagement de la douleur). Mode tonique <i>versus</i> mode burst. A l'issue des 24 semaines de suivi, choix du patients ou de l'implanteur du mode de stimulation préféré pour un suivi additionnel jusqu'à 24 mois.
Critère de jugement principal	Evaluation du score quotidien (pendant 7 jours) de la douleur globale selon l'échelle visuelle analogique graduée de 0 à 100 mm. Critère évalué en non infériorité (borne de non infériorité de 7,5 mm sur l'EVA).

Critères de jugement secondaires	▶ Taux de répondeurs (diminution de la douleur globale de 30% ou plus par rapport à l'inclusion). ▶ Etendue des paresthésies. ▶ Supériorité de la stimulation en salves par rapport à la stimulation tonique sur le score quotidien de la douleur globale. ▶ Recensement des événements indésirables. ▶ Diminution de la douleur globale de 50 % ou plus par rapport à l'inclusion ▶ Pire score de douleur journalier. ▶ Qualité de vie selon le questionnaire SF-36. ▶ Index d'incapacité d'Oswestry.
Taille de l'échantillon	Pour tester la non infériorité du critère de jugement principal : ▶ Borne de non infériorité (borne supérieure de l'IC_{95%} de la différence des deux traitements) : 7,5 mm. ▶ Risque de première espèce $\alpha = 5\%$. ▶ Puissance 80%. ▶ 76 patients requis.
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 en utilisant un système de randomisation en ligne : Bras 1 : Stimulation tonique pendant 12 semaines puis stimulation par salves pendant 12 semaines. Bras 2 : Stimulation par salves pendant 12 semaines puis stimulation tonique pendant 12 semaines. Randomisation réalisée après l'implantation définitive mais avant l'activation du système.
Méthode d'analyse des résultats	Mise en place d'une procédure de tests hiérarchisés pour les critères de jugement, dans l'ordre suivant : 1- Critère de jugement principal (non infériorité de la stimulation en salves par rapport à la stimulation tonique sur le score quotidien de la douleur globale). 2- Comparaison du taux de répondeurs. 3- Comparaison de l'étendue des paresthésies. 4- Supériorité de la stimulation en salves par rapport à la stimulation tonique sur le score quotidien de la douleur globale. Prise en compte de l'effet carry-over. Tests statistiques utilisés : pour les variables continues, test t pour comparer 2 échantillons (si la normalité est vérifiée) ou test de Wilcoxon. Pour les variables catégorielles, test de Chi² ou test exact de Fisher. Gestion des données manquantes : non décrit dans le protocole. Dans le rapport d'étude, utilisation de la méthode de hot deck ou de LOCF selon les circonstances de l'arrêt du traitement.

RESULTATS

Nombre de sujets analysés et durée de suivi	Tous les patients ont eu le suivi à 24 semaines.  <pre> graph TD A[Patients inclus n=173] --> B[Patients soumis à la phase de stimulation test n=121] A --> C[Sorties avant l'étude n=52] B --> D{Test réalisé avec succès ?} D -- non --> E[Echec de la stimulation test n=52] D --> F[Patients implantés définitivement n=101] F -- non --> G[Sorties avant l'implantation définitive n=11] F --> H[Patients randomisés n=100] H -- non --> I[Sorties avant la randomisation n=1] H --> J{ } J --> K[Bras 1 Tonique / Salves n=45] J --> L[Bras 2 Salves / Tonique n=55] K --> M[Visite des 24 semaines réalisée n=96] L --> M M -- non --> N[Retrait de consentement n=4] </pre>
Durée du suivi	Suivis : ▶ 6 semaines ▶ 12 semaines ▶ 18 semaines ▶ 24 semaines Suivis additionnels tous les 6 mois jusqu'à 2 ans (12, 18 et 24 mois).

		Tonique / salves (n=45)	Salves / Tonique (n=55)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age (ans)	58,8±13,6	60,4±13,4
	Genre féminin	26/45 (57,8%)	31/55 (56,4%)
	Diagnostic initial		
	Arachnoidite	1/45 (2,2%)	0
	Syndrome régional douloureux complexe de type I ou II	0	2/55 (3,6%)
	Affection dégénérative rachidienne	1/45 (2,2%)	2/55 (3,6%)
	Syndrome d'échec de chirurgie du rachis	15/45 (33,3%)	27/55 (49,1%)
	Neuropathie/Neuralgie	0	2/55 (3,6%)
	Douleur chronique post-chirurgicale	1/45 (2,2%)	2/55 (3,6%)
	Radiculopathie	21/45 (46,7%)	17/55 (30,9%)
	Douleur chronique (non liée à une chirurgie)	6/45 (13,3%)	3/55 (5,5%)
	Antériorité des douleurs (ans)	11,1±9,5	15,1±12,1
	Interventions non invasives		
	Médication par voie orale	43/45 (95,6%)	54/55 (98,2%)
	Kinésithérapie	41/45 (91,1%)	51/55 (92,7%)
	Stimulation électrique transcutanée	35/45 (77,8%)*	29/55 (52,7%)*
	Acupuncture	7/45 (15,6%)	17/55 (30,9%)
	Acupression	3/45 (6,7%)	5/55 (9,1%)
	Psychothérapie	7/45 (15,6%)	4/55 (7,3%)
	Autres	19/45 (42,2%)	23/55 (41,8%)
	Au moins une intervention non invasive	45/45 (100%)	55/55 (100%)
	Intervention invasive non chirurgicale		
	Injection de corticoïdes	43/45 (95,6%)	51/55 (92,7%)
	Injection intradiscale	4/45 (8,9%)	1/55 (1,8%)
	Injection intrathécale	0	1/55 (1,8%)
	Bloc de branche médiane	8/45 (17,8%)	12/55 (21,8%)
	Toxine botulique	0	3/55 (5,5%)
	Dénervation par radiofréquence	10/45 (22,2%)	9/55 (16,4%)
	Thérapie électrothermique intradiscale	0	0
	Thermocoagulation intradiscale par radiofréquence	0	0
	Injection d'anesthésiques locaux	7/45 (15,6%)	10/55 (18,2%)
	Autres	9/45 (20%)	13/55 (23,6%)
	Au moins une intervention invasive non chirurgicale	45/45 (100%)	54/55 (98,2%)
	Interventions chirurgicales		
	Laminectomie	16/45 (35,6%)	23/55 (41,8%)
	Facéctomie	1/45 (2,2%)	2/55 (3,6%)
	Foraminotomie	1/45 (2,2%)	0
	Fusion et remplacement de disque intervertébral	18/45 (40%)	22/55 (40%)
	Discectomie	11/45 (24,4%)	6/55 (10,9%)
	Laminoplastie	0	0
	Autres	6/45 (13,3%)	13/55 (23,6%)
	Au moins une intervention chirurgicale	32/45 (71,1%)	38/55 (69,1%)
	* Différence significative entre les deux traitements.		

Résultats inhérents au critère de jugement principal

	Salves	Tonique	Salves-Tonique	Salves-Tonique (moyenn e)	Borne sup. IC _{95%}	p non infério -rité
Bras 1 : Tonique/ Salves n=45	42,7±26,1	46,3±22,8	-3,6±26,3	-5,1±11,8	-1,14	<0,001
Bras 2 : Salves/ Tonique n=55	44,2±25,3	50,7±24,8	-6,5±21			

Absence d'effet carry-over après 24 semaines.

Second critère évalué selon la méthode séquentielle hiérarchique → Taux de répondeurs (diminution de la douleur globale de 30% ou plus par rapport à l'inclusion).

		Salves	Tonique
Taux de répondeurs		60/100 (60%)	51/100 (51%)
		Tonique	
		Non	Oui
Salves	Non	31/100 (31%)	9/100 (9%)
	Oui	18/100 (18%)	42/100 (42%)
p=0,083 (NS)			

Note : la différence sur ce critère n'étant pas significative, la méthode séquentielle hiérarchique ne permet donc pas de conclure sur l'analyse des autres critères prévus au protocole séquentiellement. Ils sont toutefois rapportés à titre exploratoire et sans description de la valeur de p.

Etendue des paresthésies :

		Tonique		Total
A des paresthésies		Non	Oui	
Salves	Non	2/73 (2,7%)	45/73 (61,6%)	47/73 (64,4%)
	Oui	0/73 (0%)	26/73 (35,6%)	26/73 (35,6%)
	Total	2/73 (2,7%)	71/73 (97,3%)	

Données manquantes : n=27/100.

Diminution de la douleur globale de 50 % ou plus par rapport à l'inclusion :

	Salves	Tonique
Bras 1 : Tonique/Salves		
< 30%	18/45 (40%)	21/45 (46,7%)
≥ 30%, < 50%	10/45 (22,2%)	8/45 (17,8%)
≥ 50%	17/45 (37,8%)	16/45 (35,6%)
Bras 2 : Salves/ Tonique		
< 30%	22/55 (40%)	28/55 (50,9%)
≥ 30%, < 50%	11/55 (20%)	11/55 (20%)
≥ 50%	22/55 (40%)	16/55 (29,1%)
Tous les patients		
< 30%	40/100 (40%)	49/100 (49%)
≥ 30%, < 50%	21/100 (21%)	19/100 (19%)
≥ 50%	39/100 (39%)	32/100 (32%)

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Pire score de douleur journalier :

	Salves	Tonique	Salves-Tonique	Salves-Tonique (moyenne)	IC _{90%}
Bras 1 : Tonique/ Salves n=45	52,2±27,9	54,3±24,4	-2,1±25,8	-4,1±12,1	[-8,2 ; -0,1]
Bras 2 : Salves/ Tonique n=55	52,3±26,9	58,5±26,1	-6,2±22,8		

Qualité de vie selon le questionnaire SF-36 :

	Etat basal	Salves	Tonique	Salves-Tonique	Salves-Tonique (moyenne)
Score de la composante physique					
Bras 1 : Tonique/ Salves n=42	29±6,5	37,3±8,4	36,1±8	1,1±7,3	0,4±3,6
Bras 2 : Salves/ Tonique n=47	28,3±8,3	35,3±8,3	35,6±10,1	-0,3±7	
Score de la composante mentale					
Bras 1 : Tonique/ Salves n=42	47,1±12,9	50,2±12,6	49,1±11,9	1,1±8,4	0,7±4,1
Bras 2 : Salves/ Tonique n=47	50,2± 11,6	52,3±9,6	52±9,8	0,3±7,9	

Données manquantes : 11/100.

Index d'incapacité d'Oswestry :

	Etat basal	Salves	Tonique	Salves-Tonique	Salves-Tonique (moyenne)
Bras 1 : Tonique/ Salves n=45	48,9±11,3	33,4±16,9	34,4±15,3	-1±12,5	0±6,1
Bras 2 : Salves/ Tonique n=50	49,2±10,6	37,5±15,6	36,5±14,3	1±11,8	

Données manquantes : 5/100.

Evolution de la consommation médicamenteuse :

	Salves	Tonique
Augmentation	9/96 (9,4%)	12/96 (12,5%)

Effets indésirables	<u>Résumé des événements indésirables pour tous les patients inclus (n=173) :</u>			
	Description	Nb d'événements	Nb de patients	% de patients
	Nombre total d'événements indésirables graves	21	16	9,2% (16/173)
	Liés à la stimulation (après 24 semaines)	0	0	0
	Liés à la stimulation en salves	0	0	0
	Liés à la stimulation tonique	0	0	0
	Liés au dispositif et non à la stimulation	0	0	0
	Liés à la procédure	2	2	1,2% (2/173)
	<i>Douleur persistante et/ou engourdissement</i>	1	1	0,58% (1/173)
	<i>Impossibilité d'implantation de l'électrode</i>	1	1	0,58% (1/173)
	Liés à la procédure et au dispositif	0	0	0
	Non liés à la procédure ou au dispositif	19	15	8,7% (15/173)
	Nombre total d'événements indésirables	137	58	33,5% (58/173)
	Liés à la stimulation (après 24 semaines)	16	11	6,4% (11/173)
	Liés à la stimulation en salves	13	11	6,4% (11/173)
	<i>Diminution ou perte de stimulation</i>	4	3	3% (3/100)
	<i>Diminution ou perte de soulagement des symptômes</i>	5	5	5% (5/100)
	<i>Sensations désagréables</i>	4	4	4% (4/100)
	Liés à la stimulation tonique	16	10	5,8% (10/173)
	<i>Diminution ou perte de stimulation</i>	2	2	2,06% (2/97)
	<i>Diminution ou perte de soulagement des symptômes</i>	8	6	6,19% (6/97)
	<i>Stimulation au mauvais endroit</i>	5	4	4,12% (4/97)
	<i>Sensations désagréables</i>	1	1	1,03% (1/97)
	Liés au dispositif et non à la stimulation	12	11	6,4% (11/173)
	Liés à la procédure	2	2	1,2% (2/173)
	Liés à la procédure et au dispositif	3	3	1,7% (3/173)
	Non liés à la procédure ou au dispositif	75	44	25,4% (44/173)
	Total	158	67	38,7% (67/173)

Commentaires	▶ Etude financée par ST JUDE MEDICAL. ▶ L'essai a été réalisé en ouvert ce qui ne permet pas de distinguer l'effet propre du dispositif testé du placebo. ▶ Pertinence clinique de la borne de non infériorité du critère de jugement principal de 7,5 points sur l'échelle EVA non documentée. ▶ Méthode de randomisation et calcul du nombre de sujets nécessaires peu décrits. ▶ Gestion des données manquantes dans le rapport d'étude alors que cet élément n'a pas été retrouvé dans le protocole. ▶ Effet carry over recherché. ▶ Choix d'une méthode séquentielle hiérarchique pour évaluer plusieurs critères. La méthode séquentielle hiérarchique choisie <i>a priori</i> permet d'évaluer 3 autres critères en plus du critère de jugement principal dès lors que le précédent sortait significatif. Le taux de répondeurs n'étant pas significativement différent entre les groupes de traitements, aucune conclusion ne peut être formulée sur les critères « étendue des paresthésies » et « test de la supériorité de la stimulation en salves par rapport à la stimulation tonique sur le score quotidien de la douleur globale ». Au total, la non infériorité a été démontrée sur le critère de jugement principal sans démonstration de supériorité sur un autre critère clinique. ▶ Risque de conclure à tort sur le critère de jugement principal doublé (borne supérieure de l'IC à 95% au lieu de 97,5%). ▶ Nombreuses données manquantes sur les critères (>10%) : étendue des paresthésies et qualité de vie (SF-36). ▶ Discordance entre la définition de taux de répondeurs pour la stimulation test (soulagement de la douleur d'au moins 50%) et le taux de répondeurs durant l'étude (soulagement de la douleur d'au moins 30%). ▶ Spécialités médicamenteuses utilisées à l'état basal et lors du suivi non décrites.
----------------------------	--