

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

AVIS DE LA CNEDIMTS

6 novembre 2018

Faisant suite à l'examen du 11/09/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 25/09/2018.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 06/11/2018.

INTELLIS, neurostimulateur médullaire implantable et rechargeable

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC 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 une longévité estimée de la batterie du stimulateur inférieure à 30 mois. L'estimation de la longévité de la batterie est réalisée sur la base des paramètres de stimulation définis à l'issue de la phase de stimulation test et conformément aux instructions du fabricant (manuels d'utilisation ou logiciels de contrôle et programmation des dispositifs).

Dans les indications suivantes :

- douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaire 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 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 neurostimulateur INTELLIS ne doit être implanté qu'avec des éléments IRM corps entier compatibles.

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

**Service Attendu
(SA) :**

Suffisant, en raison de :

- **l'intérêt thérapeutique** dans certaines douleurs chroniques irréductibles.
- **l'intérêt de santé publique** compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par les douleurs chroniques irréductibles.

Comparateur retenu :	Systèmes implantables et rechargeables de stimulation médullaire RESTORESENSOR SURESCAN MRI et PRODIGY MRI.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données non spécifiques :</u> Etude post-inscription française Cette étude prospective répondant à une demande de la Commission avait pour objectif principal d'évaluer, à deux ans de suivi, la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50% de l'intensité douloureuse dans sa localisation prédominante, par rapport à l'inclusion. L'étude a été réalisée dans 28 centres qui ont inclus 402 patients (dont 264 primo-implantés) ; 354 patients ont terminé l'étude. Les patients souffraient majoritairement de douleurs neuropathiques (395 patients), dont 308 étaient atteints de radiculalgies chroniques. Les douleurs aux membres inférieurs étaient les plus fréquentes (368 patients). Les stimulateurs Medtronic des gammes suivantes ont été implantés : ITREL, PRIMEADVANCED, RESTOREADVANCED, RESTOREULTRA et RESTORESENSOR. Registre ISPR (Schultz <i>et al.</i> 2016): ce registre prospectif réalisé aux Etats Unis avait pour objectif d'établir l'incidence d'événements indésirables et la durée de vie des systèmes de stimulation médullaire Medtronic. Il a inclus 2 605 patients recrutés par 44 centres entre 2004 et 2014 ; 2 978 neurostimulateurs et 5 205 électrodes ont été implantés. La durée moyenne de suivi était de 20,1 mois ; 56% des neurostimulateurs étudiés appartenaient à la gamme RESTORE. Etude De Andres et al. 2017 : cette étude prospective contrôlée randomisée monocentrique en simple aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité de la stimulation médullaire haute fréquence (stimulateur SENZA SYSTEM) et conventionnelle (stimulateur RESTORESENSOR SURESCAN MRI) dans des lombo-radiculalgies post-chirurgicales. L'étude a inclus 78 patients, dont 60 ont été randomisés entre les deux groupes de traitement (stimulation haute fréquence n=29 et stimulation conventionnelle n=31).
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
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 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). Les IRM réalisées chez un patient porteur d'un système INTELLIS doivent être pratiquées dans un centre bénéficiant d'une équipe implantant les neurostimulateurs de la gamme SURESCAN MRI et uniquement dans les conditions suivantes, en respectant les conditions de sécurité émises par le fabricant : - Tunnel horizontal fermé de 1,5 T avec gradient spatial maximum de 19 T/m ; - Radiofréquence : environ 64 MHz ; - Antenne d'émission de radiofréquence : • Emission-réception pour le corps, quadrature seule (intégrée), • Emission-réception pour la tête, quadrature seule. - Taux d'absorption spécifique (TAS) : • TAS corps entier rapporté par l'équipement IRM $\leq 2,0$ W/kg, • TAS tête rapporté par l'équipement IRM $\leq 3,2$ W/kg. - Gradients : vitesse maximale de balayage de gradient par axe de 200 T/m/s ou moins. Enfin, le mode SURESCAN MRI doit être programmé par un implanteur de neurostimulateurs de la gamme SURESCAN MRI avant l'examen IRM puis déprogrammé à la fin de l'examen IRM. De même, afin de vérifier l'intégrité du système et l'absence de déprogrammation, les paramètres de stimulation doivent être vérifiés par un implanteur à l'issue de l'examen IRM.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, en 2017, la population rejointe (en primo-implantation et en renouvellement) de l'ensemble des systèmes rechargeables était de l'ordre de 820 patients. La proportion des systèmes de neurostimulation rechargeables est en constante progression entre 2013 et 2017 (534 à 823 unités).

Avis 2 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

La demande d'inscription porte sur le stimulateur INTELLIS :

Libellés	Références
Stimulateur médullaire rechargeable	
INTELLIS	97715

Ce stimulateur est compatible avec les électrodes déjà inscrites suivantes :

Electrodes percutanées	
Quadripolaires	
Pisces Quad Compact	3887
Pisces Quad Standard	3487A
Pisces Quad Plus	3888
Octopolaires	
Octad Compact	3878
Octad Standard	3877
Octad Sub-Compact	3876
Vectris SureScan Compact	977A2
Vectris SureScan Sub-Compact	977A1
Electrodes chirurgicales	
Décahexapolaires	
Specify SureScan MRI 5-6-5	977C1
Specify SureScan MRI 2 x 8	977C2

Le système comporte également les accessoires suivants :

Libellés	Références
Adaptateurs (implantables)	
Modèle 74001	74001
Modèle 74002	74002
Extensions (implantables)	
Modèle 37081	37081
Modèle 37082	37082
Modèle 37083	37083
Modèle 7489	7489
Système de recharge Intellis	97755 *
Télécommande patient	97745 *
Tablette de programmation	CT900 **
Application de programmation	A710 **

* nouvelles références

** nouvelles références à usage non individuel

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile pour tous les éléments implantables.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

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

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

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.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Les comparateurs revendiqués sont : RESTORESENSOR, RESTORESENSOR SURESCAN MRI et les systèmes de neurostimulation médullaire implantables rechargeables des autres distributeurs inscrits sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III / Dispositif Médical Implantable Actif.

Notifications par TÜV SÜD Product Service GmbH (0123).

03.2. DESCRIPTION

INTELLIS est une évolution technologique du neurostimulateur RESTORESENSOR SURESCAN MRI.

Les principales caractéristiques techniques sont décrites dans le tableau ci-dessous:

Type de connecteur	Octopolaire, coaxial, intervalles de 2,8 mm
Dimensions en mm	57,1 x 47,2 x 9,1
Volume	13,9 cm ³
Poids	29,1 g
Voltage ou courant constant	Courant constant
Nombre de Contacts	2 à 16 plots
Amplitude de stimulation	0 - 25,5 mA par électrode
Fréquence	2 - 1200 Hz
Durée d'impulsion	60 – 1000 µs

Nombre de programmes de stimulation	1 à 3 groupes de stimulation 4 programmes maximum par groupe, chaque programme pouvant avoir des paramètres différents (intensité, fréquence et durée d'impulsion)
Source d'alimentation	Pile rechargeable lithium-ion

Un comparatif entre INTELLIS et RESTORESENSOR SURESCAN MRI est décrit dans le tableau ci-dessous:

	RESTORESENSOR SURESCAN MRI	INTELLIS
Stimulation conventionnelle	✓	✓
Stimulation Haute Densité	✓	✓
AdaptiveStim	✓	✓
Compatibilité IRM corps entier	✓	✓
Rechargeable	✓	✓
Recharge rapide (1 heure)		✓
OverDrive (tolérance de > 2 décharges complètes)		✓
Programmateurs tablette		✓
Neurostimulateur-test sans fil		✓
Programmation élargie		✓
Plateforme de suivi SnapShot (journal patient)		✓
Système évolutif		✓

Tout comme RESTORESENSOR SURESCAN MRI, INTELLIS est un stimulateur multi-canaux doté d'une source d'alimentation rechargeable. Le stimulateur se connecte sur une ou deux sondes-électrodes (introduction par voie percutanée ou par laminectomie) pour un maximum de 16 contacts thérapeutiques. Le stimulateur possède également un système de communication par télémetrie recevant et décodant les signaux de radiofréquence produits par un émetteur, qui peut être l'ordinateur utilisé par le médecin ou la télécommande remise au patient.

A la différence de RESTORESENSOR SURESCAN MRI, INTELLIS délivre une stimulation à courant constant (et non à voltage constant).

INTELLIS (comme la version antérieure RESTORESENSOR SURESCAN MRI) dispose de la fonction « AdaptiveStim », soit un capteur destiné à détecter en temps réel la position du patient afin d'adapter automatiquement l'amplitude de la stimulation délivrée. Ce capteur est associé à deux fonctions mémoire : la première pour enregistrer la tendance de position et la seconde pour mesurer la tendance d'amplitude.

Le stimulateur INTELLIS possède la fonction SURESCAN MRI le rendant compatible avec la réalisation d'une IRM corps entier sous conditions (voir § 05.2). Selon la notice d'utilisation, afin qu'un patient soit admissible à des examens IRM corps entier, l'implantation du boîtier doit être réalisée au niveau de l'abdomen, du flanc ou des fesses. Seule l'association avec des électrodes SURESCAN MRI permet de garantir la compatibilité IRM corps entier.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 50 pour mise en œuvre au 1 janvier 2018), 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.
AEMP491	Réglage secondaire ou reprogrammation d'un générateur sous-cutané de stimulation de la moelle épinière.

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

L'avis RESTORESENSOR du 29 janvier 2013¹, portant sur un neurostimulateur dont dérive INTELLIS dans la gamme Medtronic, a notamment analysé l'étude Schultz 2012². Cette étude prospective contrôlée randomisée en cross-over, réalisée en ouvert, avait pour objectif d'évaluer la fonction « AdaptiveStim » chez des patients ayant des douleurs chroniques des membres inférieurs ou du dos répondant aux indications d'un traitement par neurostimulation médullaire.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients obtenant un meilleur soulagement de la douleur sans perte de confort et/ou un meilleur confort sans perte de soulagement de la douleur. Le soulagement de la douleur et le confort étaient chacun évalués par le patient à l'aide d'une échelle de Likert à cinq points. Après randomisation, les patients recevaient pendant 6 semaines une stimulation avec fonction AdaptiveStim activée ou un réglage manuel, avant cross-over et évaluation pendant 6 semaines supplémentaires.

¹ Avis RESTORESENSOR du 29/01/2013. [lien](#)

² Schultz DM et al. Sensor-driven position-adaptive spinal cord stimulation for chronic pain. Pain physician J [Internet]. 2012;15(1):1–12.

Au total 76 patients ont été randomisés et 74 ont été analysés en intention de traiter. Un meilleur soulagement de la douleur sans perte de confort et/ou un meilleur confort sans soulagement de la douleur a été obtenu avec la fonction AdaptiveStim par 64/74 patients ($p < 0,001$). Enfin, 90% des patients ont déclaré vouloir utiliser la fonction AdaptiveStim au terme de l'étude.

L'étude comporte des biais. Dans son avis de 2013 la Commission avait noté :

« La durée de suivi de cette étude est courte et ne permet pas d'évaluer le bénéfice clinique de la neurostimulation et de la fonction AdaptiveStim à long terme. Cette étude est réalisée en ouvert ce qui peut engendrer un biais d'évaluation. En effet, le critère de jugement principal étant subjectif, sa mesure par le patient pourrait être influencée par sa connaissance du traitement. De même, la pertinence clinique du critère de jugement principal peut être remise en cause dans la mesure où il s'agit d'un critère composite associant deux dimensions dont l'une étant non clinique. La randomisation n'étant pas centralisée (enveloppes scellées), la prise de connaissance anticipée de la nature du traitement que devrait recevoir le ou les patients n'est pas exclue. Enfin, il n'est pas précisé si le recueil et l'analyse des mesures sont réalisés par des évaluateurs indépendants. »

Etude post-inscription française³

Cette étude prospective a été menée suite à la demande de la commission d'un registre 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 système⁴.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer, à deux ans de suivi, la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50% de l'intensité douloureuse dans sa localisation prédominante, par rapport à l'inclusion.

Résultats

L'étude a été réalisée entre janvier 2012 et décembre 2013 dans 28 centres français qui ont inclus 402 patients (dont 264 primo-implantés) ; 354 patients ont terminé l'étude.

Les patients inclus avaient principalement des douleurs neuropathiques (395 patients) dont 308 étaient atteints de radiculalgies chroniques. Les douleurs aux membres inférieurs étaient les plus fréquentes (368 patients). Les stimulateurs suivants ont été implantés : ITREL3, ITREL 4, PRIMEADVANCED, RESTOREADVANCED, RESTOREULTRA et RESTORESENSOR.

Au total, parmi les 264 patients primo-implantés, 53,4% (IC95% [47,2 - 59,5], n=141) ont obtenu une amélioration d'au moins 50% de la douleur à 2 ans.

Parmi les 52 patients primo-implantés avec la gamme RESTORE (dont 44 avec un stimulateur RESTORESENSOR), 57,7% (IC95% [43,2 - 71,3] ; n = 30) ont obtenu une amélioration d'au moins 50% de la douleur à 2 ans.

En termes de satisfaction des patients (questionnaire à 2 ans, ensemble des stimulateurs) :

	Patients primo-implantés (n=264)	Patients réimplantés (n=138)
Amélioration de la douleur	89%	90%
Amélioration de la vie quotidienne	82%	86%
Satisfaits par le traitement	91%	93%
Prêts à recommencer le même traitement	93%	96%

³ Medtronic. Rapport d'étude clinique final – French SCS Registry. 2017.

⁴ Avis ITREL 3 du 2 mai 2007 [lien](#)

Consommation de traitements médicamenteux (nombre de patients concernés) :

	Patients primo-implantés (n=264)		Patients réimplantés (n=138)	
	T0	2 ans	T0	2 ans
Analgésiques niveau 3 (opioïdes)	120	37	49	30
Analgésiques niveau 2	159	75	71	41
Analgésiques niveau 1	150	88	81	45
AINS	83	18	51	18
Antiépileptiques	176	62	64	38
Antidépresseurs	145	62	58	33

Au total, l'étude post-inscription confirme que de l'ordre de 50% des patients primo-implantés obtiennent une réduction de la douleur d'au moins 50% à 2 ans.

Parmi les critères secondaires, étudiés à titre exploratoire, une diminution de la consommation médicamenteuse a été constatée.

Etude De Andres et al. 2017⁵

Cette étude prospective contrôlée randomisée monocentrique en simple aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité de la stimulation médullaire conventionnelle (stimulateur RESTORESENSOR SURESCAN MRI) et la stimulation médullaire haute fréquence (stimulateur SENZA SYSTEM) dans des lombo-radicalgies post-chirurgicales. Les patients inclus avaient des douleurs chroniques évaluées $\geq 5/10$ sur une échelle d'évaluation numérique, résistantes aux traitements conservateurs (médicaments antalgiques, ergothérapie) ou invasifs (bloc épidural, radiofréquence, adhésiolyse épidurale) bien menés pendant au moins six mois.

Le critère de jugement principal était la réduction $\geq 50\%$ de l'intensité douloureuse 12 mois après implantation. L'intensité douloureuse a été évaluée à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique gradée de 0 à 10, comparée au sein de chaque groupe de traitement (analyse intragroupe) et entre les deux groupes (analyse intergroupe). Les analyses ont été faites en per protocol.

L'étude a inclus 78 patients, dont 60 ont été randomisés entre les deux groupes de traitement (stimulation haute fréquence n=29, stimulation conventionnelle n=31).

	Stimulation conventionnelle (n=31)	Stimulation haute fréquence (n=29)
Intensité douloureuse à l'inclusion	7,69 $\pm$ 1,27	7,50 $\pm$ 1,52
Intensité douloureuse à l'inclusion à 1 an	5,86 $\pm$ 2,46	6,06 $\pm$ 2,13
Diminution de la douleur	1,44 $\pm$ 2,28	1,82 $\pm$ 2,45

Au total il n'y avait pas de différence significative intergroupe en termes d'efficacité antalgique et pas d'intérêt démontré de la stimulation haute fréquence par rapport à la stimulation conventionnelle.

Etude Gatzinsky et al.⁶

Cette étude observationnelle prospective réalisée en ouvert, non randomisée, avait pour objectif d'évaluer les électrodes percutanées à 8 plots OCTAD et OCTAD COMPACT, associés à des générateurs Medtronic (VERSITREL, PRIMEADVANCED,

⁵ De Andres J, Monsalve-Dolz V, Fabregat-Cid G, Villanueva-Perez V, Harutyunyan A, Asensio-Samper JM, Sanchis-Lopez N. Prospective, Randomized Blind Effect-on-Outcome Study of Conventional vs High-Frequency Spinal Cord Stimulation in Patients with Pain and Disability Due to Failed Back Surgery Syndrome. Pain Med. 2017;18(12):2401-2421.

⁶ Gatzinsky K, Baardsen R, Buschman HP. Evaluation of the Effectiveness of Percutaneous Octapolar Leads in Pain Treatment with Spinal Cord Stimulation of Patients with Failed Back Surgery Syndrome During a 1-Year Follow-Up: A Prospective Multicenter International Study. Pain Pract 2017 ;17(4):428-437.

RESTOREADVANCED, RESTOREULTRA). Compte tenu de sa méthodologie (étude observationnelle non randomisée), l'étude n'est pas retenue.

Etude Wille et al.⁷

Cette étude rétrospective monocentrique réalisée en ouvert avait pour objectif d'évaluer l'intérêt d'une stimulation « Haute Densité » sur une cohorte de 30 patients non répondeurs à une stimulation classique (générateurs non précisés). Compte tenu de sa méthodologie (étude rétrospective) elle n'est pas retenue.

Etude OPTIONS (non publiée)⁸

Cette étude prospective multicentrique non randomisée, réalisée en ouvert, avait pour objectif d'évaluer à 3 mois l'efficacité antalgique du neurostimulateur RESTORESENSOR SURESCAN MRI en mode de stimulation « Haute Densité », dans des lombo-radiculalgies post-opératoires chroniques. L'étude a inclus 64 patients dont 32 implantés à l'issue de la phase test et 29 évalués à 3 mois. Compte tenu de ses limites méthodologiques (étude non comparative, suivi à court terme et nombre limité de patients), l'étude n'est pas retenue.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES.

Aucune donnée spécifique au neurostimulateur INTELLIS n'est disponible.

04.1.1.3. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Etude post-inscription française

Tous stimulateurs confondus l'étude post-inscription française a répertorié parmi les 402 patients inclus un total de 242 événements indésirables, dont 107 événements indésirables graves (y compris 4 décès sans lien établi avec la procédure).

Les principales causes (>2%) d'événements indésirables graves identifiées par le comité scientifique, survenus chez 89 patients (22%), étaient une fracture/torsion de l'extension ou de l'électrode ou un problème de connecteur/plot (n = 20 ; 5% des patients), la fin de vie du neurostimulateur (n = 18 ; 4% des patients) et le déplacement de l'électrode (n = 11 ; 3% des patients).

Le **registre ISPR⁹** est un registre prospectif réalisé aux Etats Unis visant à établir l'incidence d'événements indésirables et la durée de vie des systèmes de stimulation médullaire. Il a inclus 2 605 patients recrutés par 44 centres entre 2004 et 2014. Au total 2 978 neurostimulateurs et 5 205 électrodes ont été implantés. La durée moyenne de suivi était de 20,1 mois. Parmi les neurostimulateurs implantés, 56% appartenaient à la gamme RESTORE.

Le registre a identifié 1 756 événements, dont 640 liés au système de neurostimulation. La répartition des événements liés aux dispositifs était de 573/640 événements liés aux électrodes, 18/640 aux extensions et 11/640 aux stimulateurs seuls. Les événements non catégorisés (38/640) ne sont ni détaillés ni discutés. Aucun décès n'a été relié aux dispositifs.

La modélisation de la longévité des DM selon une méthode de table de survie permet d'estimer les probabilités suivantes :

⁷ Wille F et al. Altering Conventional to High Density Neuromodulation Spinal Cord Stimulation: An Energy Dose-Response Relationship in Neuropathic Pain Therapy. 2017 Jan;20(1):71-80.

⁸ Medtronic. OPTIONS Study - Final clinical study report. 2016.

⁹ Schultz DM et al. Spinal Cord Stimulation (SCS)-The Implantable Systems Performance Registry (ISPR). Neuromodulation. 2016;19(8):857-863.

- 97% d'absence d'évènement lié au stimulateur à 7 ans ;
- 75% d'absence d'évènement lié aux électrodes percutanées à 5 ans, hors référence PISCES QUAD LZ ;
- 92% d'absence d'évènement lié aux électrodes chirurgicales à 5 ans.

L'interrogation de la base du registre ISPR entre 2013 et fin 2016 a montré qu'aucun évènement indésirable lié à la réalisation d'une IRM n'a été documenté chez les patients porteurs d'un dispositif de stimulation médullaire doté de la fonction SureScan MRI.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Le neurostimulateur INTELLIS est commercialisé depuis fin 2017 en Europe.

Les données de matériovigilance fournies par le demandeur rapportent un seul évènement indésirable a été rapporté pour 142 stimulateurs implantés (problème de communication avec le boîtier et impédance mesurée élevée durant la procédure d'implantation, en raison d'interférences électromagnétiques au bloc opératoire).

Au total, les données disponibles concernent principalement des versions antérieures du dispositif. La Commission accepte l'extrapolation en faveur d'INTELLIS des données portant sur des dispositifs de la gamme RESTORE.

La Commission constate l'absence de données cliniques comparant INTELLIS aux autres stimulateurs médullaires implantables et rechargeables.

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 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.

Les systèmes de neurostimulation médullaire disponibles se distinguent par différentes caractéristiques techniques. Les plus usuelles concernent :

- Le caractère rechargeable ou non des stimulateurs. Les indications d'implantation restent inchangées, seules les conditions d'implantation diffèrent.
- Le nombre de contacts thérapeutiques disponibles.

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.

- La possibilité de pouvoir disposer de plusieurs modalités de stimulation (parmi lesquelles peuvent être citées la stimulation tonique, en salves ou à fréquence élevée).

Toutes ces évolutions ont permis d'améliorer la prise en charge des patients mais aucune donnée clinique probante n'est disponible pour distinguer les dispositifs entre eux.

A ce jour, chez les patients porteurs d'un neurostimulateur médullaire implantable non IRM corps entier 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, ainsi que d'inciter les radiologues à privilégier les examens non irradiants tels que l'IRM.

En conclusion, la neurostimulation médullaire a un intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles. Afin de garantir la compatibilité IRM corps entier du système complet, le neurostimulateur INTELLIS doit être implanté avec les électrodes de la gamme SURESCAN MRI.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

En conclusion, la neurostimulation médullaire a un intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles.

La Commission souligne la possibilité de réaliser une IRM corps entier sous conditions dès lors que le système complet est compatible.

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 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

¹¹ ANSM – Interactions entre dispositifs médicaux implantables actifs et dispositifs médicaux. Février 2005. [lien](#)

¹² <http://gbu.radiologie.fr/>

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

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 %).

Moins de 3 % des patients dans cette enquête bénéficiaient de la stimulation médullaire. Cependant il existait 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.

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. Le neurostimulateur INTELLIS répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le neurostimulateur INTELLIS 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 une longévité estimée de la batterie du stimulateur inférieure à 30 mois.**
- L'estimation de la longévité de la batterie est réalisée sur la base des paramètres de stimulation définis à l'issue de la phase de stimulation test et conformément aux instructions du fabricant (manuels d'utilisation ou logiciels de contrôle et programmation des dispositifs).**

Dans les indications suivantes :

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

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. [lien](#)

- 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 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 neurostimulateur INTELLIS ne doit être implanté qu'avec des éléments IRM corps entier compatibles.

Pour les patients nécessitant un changement de boîtier d'ancienne génération et ayant une électrode non IRM-compatible, un boîtier de la gamme SURESCAN MRI peut être implanté. Dans ce cas, le patient n'est pas éligible à un examen IRM corps entier.

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

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).

Les IRM réalisées chez un patient porteur d'un système INTELLIS doivent être pratiquées dans un centre bénéficiant d'une équipe implantant les neurostimulateurs de la gamme

SURESCAN MRI et **uniquement dans les conditions suivantes, en respectant les conditions de sécurité émises par le fabricant** :

- Tunnel horizontal fermé de **1,5 T** avec gradient spatial maximum de 19 T/m
- Radiofréquence : environ 64 MHz
- Antenne d'émission de radiofréquence :
 - Emission-réception pour le corps, quadrature seule (intégrée)
 - Emission-réception pour la tête, quadrature seule
- Taux d'absorption spécifique (TAS) :
 - TAS corps entier rapporté par l'équipement IRM $\leq 2,0$ W/kg
 - TAS tête rapporté par l'équipement IRM $\leq 3,2$ W/kg
- Gradients : vitesse maximale de balayage de gradient par axe de 200 T/m/s ou moins.

Enfin, le mode SURESCAN MRI doit être programmé par un implanteur de neurostimulateurs de la gamme SURESCAN MRI avant l'examen IRM puis déprogrammé à la fin de l'examen IRM. De même, afin de vérifier l'intégrité du système et l'absence de déprogrammation, les paramètres de stimulation doivent être vérifiés par un implanteur à l'issue de l'examen IRM.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les systèmes implantables et rechargeables de neurostimulation médullaire RESTORESENSOR SURESCAN MRI et PRODIGY MRI.

06.2. NIVEAU D'ASA

La Commission souligne l'absence de données cliniques permettant de recommander l'utilisation préférentielle d'un dispositif rechargeable par rapport à un autre avec des caractéristiques techniques semblables.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux systèmes implantables et rechargeables de neurostimulation médullaire RESTORESENSOR SURESCAN MRI et PRODIGY MRI.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier 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.

L'analyse concernant l'évolution de l'activité hospitalière entre 2013 et 2017 permet d'estimer le nombre de patients ayant reçu un implant :

	2013	2014	2015	2016	2017
Non rechargeables	1 299	1 257	1 217	1 326	1 312
Rechargeables	534	576	657	733	823
Total	1 833	1 833	1 874	2 059	2 135

Ainsi la population rejointe des systèmes implantables de neurostimulation médullaire serait d'environ 2 100 patients en 2017 (en primo-implantation et en renouvellement), dont 38,5% ayant bénéficié de la pose d'un système rechargeable (de l'ordre de **820 patients**). La proportion des systèmes de neurostimulation rechargeables est en constante progression entre 2013 et 2017 (534 à 823 unités).

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, en 2017, la population rejointe (en primo-implantation et en renouvellement) de l'ensemble des systèmes rechargeables était de l'ordre de 820 patients.

La proportion des systèmes de neurostimulation rechargeables est en constante progression entre 2013 et 2017 (534 à 823 unités).