

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

04 juin 2019

Faisant suite à l'examen du 7 mai 2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 21 mai 2019.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 04/06/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 04/06/2019.

CONCLUSIONS**SYNCHROMED II, pompe implantable programmable à débit variable**

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC INC (Etats-Unis)

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

Un ajout de référence concerne la télécommande patient MyPTM.

**Indications
retenues :**

Celles définies à la LPPR, à savoir :

- Administration intrathécale de baclofène dans le traitement des spasticités sévères dans le cas d'infirmités motrices cérébrales, et de lésions médullaires post-traumatiques ou secondaires à une sclérose en plaques, après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central.
- Administration intrathécale d'antalgiques dans le traitement des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.

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

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

Service Rendu/Attendu (SR/SA) :	SR Suffisant, pour le renouvellement d'inscription (pompe, cathéter et télécommande inscrits sur la LPPR) SA Suffisant, pour l'inscription de la nouvelle référence de télécommande (TH90T02) En raison de : – l'intérêt thérapeutique chez les patients non répondeurs ou intolérants aux autres traitements de la spasticité sévère (baclofène par voie orale) et de la douleur (traitements opiacés ou non opiacés par voie systémique) – l'intérêt de santé publique attendu compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients en échec des traitements conventionnels.
Comparateur(s) retenu(s) :	Pour le renouvellement d'inscription (pompe, cathéter et télécommande inscrits sur la LPPR) : – Absence d'alternative dans le traitement des spasticités sévères après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central. – Absence d'alternative chez les patients avec des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique. Pour l'inscription de la nouvelle référence de télécommande (TH90T02) : – La télécommande MyPTM actuellement inscrite sur la LPPR (référence 8835)
Amélioration du SR/SA :	Pour le renouvellement d'inscription (pompe, cathéter et télécommande inscrits sur la LPPR) – ASR de niveau II en l'absence d'alternative thérapeutique dans le traitement des spasticités sévères après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central. – ASR de niveau II en l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients avec des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique. Pour l'inscription de la nouvelle référence de télécommande (TH90T02) : – ASA de niveau V (absence d'amélioration)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	<u>Nouvelles données cliniques non spécifiques :</u> – L'étude Borrini <i>et al.</i>, cohorte observationnelle évaluant les complications d'une administration de baclofène par voie intrathécale avec un suivi de 1 an chez 158 patients. – L'étude Carvajal <i>et al.</i> observationnelle, monocentrique menée chez 93 patients atteints d'un cancer du pancréas traités par antalgiques par voie intrathécale. La médiane de survie globale de cette cohorte a été de 82 jours. <u>Nouvelles données spécifiques :</u> – L'étude Grider <i>et al.</i> observationnelle, monocentrique dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de faibles doses d'opiacés administrées par voie intrathécale chez 57 patients souffrant de douleurs chroniques réfractaires d'origine non cancéreuse, suivis pendant 36 mois.

	Aucune donnée clinique spécifique à la télécommande (TH90T02) n'est disponible.
Éléments conditionnant le SR/SA :	
– Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles définies par la liste des produits et prestations (LPPR), à savoir : Le suivi du patient doit être réalisé par une équipe multidisciplinaire comprenant notamment, dans la prise en charge de la spasticité, un chirurgien et un médecin de médecine physique et réadaptation et, dans la prise en charge de la douleur, un chirurgien et un médecin expert reconnu d'un centre anti-douleur. La pompe est implantée après réalisation de tests permettant de montrer l'efficacité clinique de l'injection intrathécale de baclofène ou d'antalgiques. La prise en charge de la télécommande myPTM pour pompe implantable programmable SYNCHROMED II permettant une autoanalgésie contrôlée par le patient est assurée uniquement en cas d'administration de morphine en fonction des modalités d'utilisation du médicament.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	<i>Au total, le nombre de patients susceptibles de tirer un bénéfice de l'implantation d'une pompe programmable pour l'administration de baclofène ou d'antalgiques serait au maximum de 1100 patients par an. L'estimation de la population rejointe indique qu'en moyenne 820 patients par an ont été implantés avec la pompe Synchromed II toutes indications confondues. Pour la prise en charge de la douleur exclusivement, environ 310 patients ont été traités par ce dispositif d'administration intrathécale en 2018, en augmentation annuelle d'environ 20% par an depuis 2015.</i>

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de :

- renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).
- et de modification des conditions 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) : inscription d'une nouvelle référence de télécommande MyPTM.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Modèles	Références
Pompe implantable programmable SynchroMed II avec réservoir de 20 ou 40 ml	8637-20 8637-40
Cathéter intrathécal	8731SC 8780 8781
Télécommande patient MyPTM	8835 TH90T02*

*Nouvelles références non inscrites actuellement sur la LPPR

La nouvelle télécommande patient MyPTM TH90T02 est amenée à se substituer à la référence 8835.

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

01.2. CONDITIONNEMENT

La pompe SYNCHROMED II est conditionnée dans un emballage incluant :

- une pompe implantable,
- une aiguille de rinçage du site d'accès,
- et une aiguille de remplissage.

Modèle	Description du contenu et conditionnement
Nouvelle Télécommande patient MyPTM (TH90T02)	▪ Une télécommande portative (HH90) ▪ L'application MyPTM (A820) ▪ Un communicateur (TM90) ▪ Étui pour protéger la télécommande portative HH90 ▪ Adaptateur secteur pour la télécommande portative HH90

Remarque : les deux éléments associés (télécommande portative HH90 et communicateur TM90) portent la référence TH90

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande concerne les indications définies à la LPPR, à savoir :

- Administration intrathécale de baclofène dans le traitement des spasticités sévères dans le cas d'infirmités motrices cérébrales, et de lésions médullaires post-traumatiques ou secondaires à une sclérose en plaques, après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central.
- Administration intrathécale d'antalgiques dans le traitement des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.

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

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

L'indication revendiquée pour la nouvelle télécommande patient MyPTM ne concerne que l'indication de prise en charge de la douleur pour une autoadministration de morphine en fonction des modalités d'utilisation du médicament.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Dans le cadre de la demande de renouvellement d'inscription :

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

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

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

Le comparateur de la pompe SynchroMed II dans le traitement des douleurs chroniques intenses et réfractaires est donc l'absence d'alternative thérapeutique.

Dans le cadre de la demande de modification d'inscription (inscription d'une nouvelle référence télécommande patient MyPTM) :

- La télécommande patient MyPTM inscrite sur la LPPR (référence 8835)

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le dispositif SYNCHROMED II a été inscrit sous nom de marque sur la LPPR par arrêté¹ du 27/02/2009 (Journal officiel du 03/06/2009), suite à l'avis rendu par la Commission du 27 mai 2008².

En janvier 2013, la Commission a donné un avis favorable quant à l'inscription de deux nouvelles références pour le cathéter intrathécal. Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté³ du 17/05/2013 (Journal officiel du 24/05/2013).

La dernière évaluation du dispositif SYNCHROMED II par la Commission date du 28 janvier 2014⁴ ayant conduit au renouvellement de son inscription sur la LPPR par arrêté paru au Journal officiel du 16/07/2014⁵.

En novembre 2018, la Commission a émis un avis favorable quant à la radiation d'une référence d'un des cathéters⁶ (référence : 8709SC) de la pompe SYNCHROMED II, effectivement radié de la LPPR par l'arrêté⁷ du 08/02/2019 (Journal officiel du 14/02/2019).

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

² Avis de la Commission du 27 mai 2008 relatif SYNCHROMED II, pompe implantable programmable à débit variable. HAS ; 2008. <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/cepp-1742synchromedii.pdf>

³ Arrêté du 17/05/2013 relatif à l'ajout de nouvelles références au cathéter intrathécal Ascenda pour pompe implantable programmable SynchroMed II de la société Medtronic France SAS au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 24/05/2013. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

⁴ Avis de la Commission du 28/01/2014 relatif à SYNCHROMED II. HAS ; 2014. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/cepp-4532_SYNCHROMED%20II_28%20janvier%202014%20\(4532\).pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/cepp-4532_SYNCHROMED%20II_28%20janvier%202014%20(4532).pdf)

⁵ Avis relatif au remboursement d'inscription de la pompe implantable à débit variable SYNCHROMED II de la société MEDTRONIC au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 16/07/2014. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

⁶ Avis de la Commission du 20 novembre 2018 relatif à SYNCHROMED II, pompe implantable programmable à débit variable. HAS ; 2018

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

DMIA, notification par le TÜV SÜD Product Service GmbH (0123), Allemagne.

La télécommande portative HH90 sur laquelle est installée l'application MyPTM A820 n'est pas un dispositif médical. Le communicateur TM90 et l'application MyPTM (A820) sont des dispositifs médicaux.

03.2. DESCRIPTION

1. SYNCHROMED II

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

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

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

– Eléments implantables :

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

– Eléments externes :

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

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

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

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

2. Nouvelle télécommande patient MyPTM (TH90T02)

La télécommande patient myPTM **TH90T02** ne peut être utilisée qu'avec la pompe SYNCHROMED II et permet au patient d'activer l'administration de doses supplémentaires (bolus) programmées par le médecin. Elle est composée des trois éléments suivants :

- **La télécommande portative (HH90)** : il s'agit d'un appareil portatif fonctionnant sous le système d'exploitation Android et sur lequel est installée l'application MyPTM (A820) ;

⁷ Arrêté du 08/02/2019 relatif à la suppression d'une références au cathéter intrathécal pour pompe implantable programmable Synchromed II de la société Medtronic France SAS au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 14/02/2019. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

- **L'application myPTM (A820)** : elle est fournie préinstallée sur la télécommande portative (HH90). L'application myPTM (A820) permet au patient d'activer l'administration de doses supplémentaires de morphine (administration de bolus), préprogrammées par le médecin, à partir de la pompe implantable SynchroMed II.
- **Le communicateur (TM90)** : il sert au patient et au médecin à connecter l'application installée sur la télécommande portative HH90, à la pompe implantable SynchroMed II. L'application installée (A820) sur la télécommande portative (HH90) interagit avec le dispositif médical implanté par l'intermédiaire du communicateur.

Il s'agit d'un appareil portatif qui communique par bluetooth avec la télécommande portative et l'application MyPTM (A820) et par télémetrie avec la pompe implantable SynchroMed II. Pendant une séance de traitement, le communicateur doit être positionné au-dessus du dispositif implanté (pompe), à une distance du corps inférieure ou égale à 4 cm. Les spécifications techniques de cet appareil sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau : Spécifications techniques du communicateur fournies par le demandeur

	Communicateur TM90
Source d'alimentation	Batterie rechargeable, câble compatible USB 2.0 avec une source d'alimentation électrique externe
Batterie	Lithium-ion
Autonomie de la batterie - Utilisation par le médecin	2 heures par jour avec l'appareil sous tension
Autonomie de la batterie - Utilisation par le patient	30 minutes par jour avec l'appareil sous tension
Durée de vie	2 ans minimum
Température de Fonctionnement	5 à 40 °C
Dimensions (approximatives)	60,25 x 121,25 x 9,35 mm
Poids, piles comprises (approximatif)	57 g
Mode de fonctionnement	Continu
Classification	Alimentation électrique interne
Matériau boîtier	Résine plastique polycarbonate/ABS

Le tableau ci-dessous présente une comparaison technique entre la référence actuelle de télécommande patient MyPTM (8835) et la référence (TH90T02) faisant l'objet de la demande.

Tableau: Tableau comparatif de la télécommande patient actuelle MyPTM (8835) et de la nouvelle télécommande patient MyPTM (TH90T02) fourni par le demandeur

	Télécommande patient MyPTM (8835)	Télécommande patient MyPTM (TH90T02)
Composition	1 seul élément	3 éléments : • Télécommande portative (HH90) • Communicateur (TM90) • Application MyPTM (A820)
Logiciel	Logiciel développé par Medtronic	Applications propriété de Medtronic : • MyPTM (A820) • Communication Manager Modèle (A901) et (A902)

	Télécommande patient MyPTM (8835)	Télécommande patient MyPTM (TH90T02)
Modes de communications	Par télémétrie entre la télécommande et la pompe	Par bluetooth entre la télécommande portative et le communicateur ; Par télémétrie entre le communicateur et la pompe
Connectivité à internet	Pas de connectivité	Connexion internet (Wi-Fi) pour la mise à jour de l'application MyPTM (A820)
Rapports	Rapport technique, rapport doses, journal PTM (liste chronologique des demandes et des refus de bolus, et alarmes ou messages d'alerte enregistrés de la pompe)	Rapport technique (incluant le journal PTM) et rapport doses
Journal patient	Fonctionnalité permettant au patient d'entrer le score de douleur à des intervalles de temps définis avant et après l'administration d'un bolus (nécessite un paramétrage par le médecin)	Fonctionnalité supprimée en raison de son usage limité par le patient et le médecin
Alarmes	Voyant (cloche) + Codes numériques	Voyant (cloche bleue, orange, rouge selon l'importance de l'alarme) + Codes numériques + texte explicatif
Date estimée du remplissage de la pompe	Oui	Oui + affichage du nombre de jours restant
Tutoriel	Non	Oui via le menu
Langue	Selon la programmation de la pompe par le clinicien	Sélectionnée grâce au système d'exploitation de l'appareil
Activation du bolus	Pousser sur le bouton pour activer le bolus. Affichage d'un logo	Toucher le bouton sur l'écran pour activer le bolus Affichage de la prise en compte par une phrase et un logo
Batterie	2 piles AAA	Adaptateur secteur et câble de charge USB
Retour du fonctionnement de la télémétrie	Oui : affichage d'un sigle notifiant la réception ou l'absence de réception de la demande de bolus par la pompe	Oui : affichage d'une barre de chargement notifiant la réception de la demande de bolus par la pompe (100%) ou un problème de réception de la demande de bolus (message d'erreur)

Le demandeur précise que les données de santé à caractère personnel sont présentes uniquement sous forme de rapports doses ou de rapports techniques. Ces données ne sont collectées ni par Medtronic ni par un tiers et sont uniquement accessibles aux patients et aux médecins.

Le Rapport doses inclut les informations suivantes :

- Utilisation du bolus : liste chronologique des bolus demandés et administrés.
- Paramètres de blocage du bolus : durée de blocage prescrite, nombre maximal d'activations par jour et intervalle de restriction de dose.
- Dose de bolus : nom du médicament, dose administrée et durée du bolus.
- Dose totale/jour : nom du médicament, dose sur 24 heures lorsqu'aucun bolus n'est administré et dose sur 24 heures lorsque tous les bolus sont administrés (Maximum).

Le Rapport technique inclut les informations suivantes :

- Journal PTM : liste chronologique des demandes et des refus de bolus, et alarmes ou messages d'alerte enregistrés de la pompe.
- Informations PTM : numéro du modèle, numéro de version de l'application A820, numéro de série de la télécommande portative et la version du système d'exploitation sont indiqués.
- Informations relatives à la pompe : numéro du modèle et numéro de série de la pompe.

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

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. ACTES

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

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

04 SERVICE RENDU/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. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

❶ Avis de la Commission du 27 mai 2008⁸ : premier avis d'inscription

Dans son avis du 27/05/2008, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau II par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique dans le traitement des spasticités sévères chez les patients non répondeurs ou intolérants au baclofène par voie orale et chez les patients avec des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique, sur la base des éléments suivants :

Dans la spasticité :

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

⁸ Avis de la Commission du 27/05/2008 relatif à Synchromed II, pompe implantable programmable à débit variable. HAS ; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_667035/fr/synchromed-ii

- Trois revues de la littérature et méta-analyse sur l'injection intrathécale de baclofène.

Dans la douleur :

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

② Avis de la Commission du 28 janvier 2014⁹ : premier avis de renouvellement

En 2014, la Commission a maintenu ses conclusions antérieures : elle s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR de niveau II par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique dans le traitement des spasticités sévères chez les patients non répondeurs ou intolérants au baclofène par voie orale et chez les patients avec des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique, sur la base des éléments suivants :

Dans la spasticité :

- Une étude rétrospective, monocentrique évaluait pendant 3 ans chez 174 enfants (âge moyen de $12,2 \pm 4,7$ ans) infirmes moteurs cérébraux atteints de spasticité les complications d'une administration de baclofène par voie intrathécale avec une pompe Synchromed I/II.
- Une étude prospective, observationnelle, dont l'objectif était d'évaluer pendant 12 mois chez 26 patients ayant une spasticité, les effets d'un traitement par baclofène administré par voie intrathécale avec la pompe Synchromed EL et Synchromed II.
- Deux recommandations sur les traitements pharmacologiques de la spasticité (recommandations Afssaps de 2009 et American Academy of Neurology de 2010).

Dans la douleur :

- Un registre prospectif multicentrique (17 centres) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une auto-administration de morphine (via l'utilisation d'une télécommande patient) par voie intrathécale
- une étude de cohorte, prospective, qui incluait 58 patients avec douleur chronique sévère d'origine non cancéreuse réfractaire à plusieurs lignes de traitement conservateurs et invasifs et dont la durée de suivi était de 3 ans.
- Deux recommandations sur la prise en charge de la douleur (recommandations SFAR de 2013 et KCE de 2012).

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Dans la spasticité

Dans le traitement de la spasticité, les nouvelles données non spécifiques suivantes sont disponibles:

- Trois revues systématiques^{10,11,12} dans le traitement de la spasticité;

⁹ Avis de la Commission du 28/01/2014 relatif à SYNCHROMED II. HAS; 2014. [https://www.has.sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4532_SYNCHROMED%20II_28%20janvier%202014%20\(4532\).pdf](https://www.has.sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4532_SYNCHROMED%20II_28%20janvier%202014%20(4532).pdf)

¹⁰ Hasnat MJ, Rice JE. Intrathecal baclofen for treating spasticity in children with cerebral palsy. Cochrane Database Syst Rev. 13 nov 2015;(11).

- Huit recommandations^{13,14,15,16,17,18,19,20} sur l'administration intrathécale de baclofène;
- L'étude Borrini *et al.*²¹, cohorte observationnelle évaluant les complications d'une administration de Baclofène par voie intrathécale avec un suivi de 1 an.

• Revues systématiques

Les revues systématiques Hasnat *et al.*¹⁰ (Cochrane 2015) dans le traitement de la spasticité chez l'enfant avec infirmité motrice cérébrale, **Otero-Romero *et al.*¹¹** (2016) dans le traitement de la spasticité de patients atteints de sclérose en plaque et **Mc Intyre *et al.*¹²** (2014) dans le traitement de la spasticité des patients blessés médullaires.

Ces trois revues systématiques n'ont pas été retenues dans la mesure où elles se fondent sur des publications antérieures à 2014.

• Recommandations de pratique clinique

Des recommandations professionnelles américaines issues d'un panel d'experts sont fournies issues de quatre groupes de travail. La méthodologie de validation utilisée par ce groupe d'experts n'est pas explicitée et aucune gradation par niveau de preuve scientifique n'est précisée. Ces consensus d'experts formulent notamment des recommandations liées à la sélection des patients¹⁵, aux conditions de réalisation d'une administration intrathécale de Baclofène¹⁴, aux modalités de réalisation de la phase test avant implantation¹³ et à la gestion des complications liées à ce traitement¹⁶.

Deux recommandations professionnelles italiennes et deux recommandations allemandes sont par ailleurs fournies.

Le groupe d'experts italien ITB¹⁷ et le groupe d'experts allemand IAB¹⁸ se prononcent sur des questions relatives notamment à la sélection des patients, et la gestion des complications d'un traitement intrathécal par baclofène, pour le traitement d'une spasticité sévère et réfractaire.

La publication de Berweck *et al.*¹⁹ focalise sur l'administration intrathécale de baclofène chez l'adolescent et l'enfant (indication, phase de test, implantation, complications...).

Enfin, des recommandations²⁰ issues d'un panel d'experts sont fournies dans l'évaluation et la prise en charge de la douleur de maladies neurologiques d'étiologies diverses, dans lesquelles le baclofène est proposé comme traitement des douleurs liées à la spasticité réfractaire aux autres traitements administrés par voie orale.

¹¹ Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung H-P, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler J.* oct 2016;22(11):1386- 96.

¹² McIntyre A, Mays R, Mehta S, Janzen S, Townson A, Hsieh J, et al. Examining the effectiveness of intrathecal baclofen on spasticity in individuals with chronic spinal cord injury: a systematic review. *J Spinal Cord Med.* janv 2014;37(1):11- 8.

¹³ Boster AL, Bennett SE, Bilsky GS, Gudesblatt M, Koelbel SF, McManus M, et al. Best Practices for Intrathecal Baclofen Therapy: Screening Test: Best Practices for ITB Screening Test. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* 2016;19(6):616- 22.

¹⁴ Boster AL, Adair RL, Gooch JL, Nelson MES, Toomer A, Urquidez J, et al. Best Practices for Intrathecal Baclofen Therapy: Dosing and Long-Term Management: best practices for ITB dosing and management. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* 2016;19(6):623- 31.

¹⁵ Saulino M, Ivanhoe CB, McGuire JR, Ridley B, Shilt JS, Boster AL. Best Practices for Intrathecal Baclofen Therapy: Patient Selection: Best Practices for ITB Patient Selection. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* août 2016;19(6):607- 15.

¹⁶ Saulino M, Anderson DJ, Doble J, Farid R, Gul F, Konrad P, et al. Best Practices for Intrathecal Baclofen Therapy: Troubleshooting. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc.* août 2016;19(6):632- 41.

¹⁷ ITB Italian Group, De Tanti A, Scarponi F, Bertoni M, Gasperini G, Lanzillo B, et al. Management of intrathecal baclofen therapy for severe acquired brain injury: consensus and recommendations for good clinical practice. *Neurol Sci.* 2017;38(8):1429- 35.

¹⁸ Dressler D, Berweck S, Chatzikalfas A, Ebke M, Frank B, Hesse S, et al. Intrathecal Baclofen therapy in Germany: Proceedings of the IAB Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders Consensus Meeting. *J Neural Transm.* nov 2015;122(11):1573- 9.

¹⁹ Berweck S, Lütjen S, Voss W, Diebold U, Mücke K-H, Aisch A, et al. Use of Intrathecal Baclofen in Children and Adolescents: Interdisciplinary Consensus Table 2013. *Neuropediatrics.* 2014; 45(05):294-308.

²⁰ Bartolo M, Chiò A, Ferrari S, Tassorelli C, Tamburin S, Avenali M, et al. Assessing and treating pain in movement disorders, amyotrophic lateral sclerosis, severe acquired brain injury, disorders of consciousness, dementia, oncology and neuroinfectology. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016; 52(6):841- 54.

De façon générale, ces recommandations insistent sur la nécessité de sélectionner les patients pour ce type de traitement et la réalisation de tests préimplantatoires, la nécessité d'une approche et d'un suivi par une équipe multidisciplinaire expérimentée et capable d'assurer un suivi en continu du patient et de ses éventuelles complications.

Hormis les recommandations du groupe d'experts ITB, obtenues par une méthode DELPHI modifiée, ces recommandations internationales issues de panels d'experts ne décrivent pas la méthodologie employée, et aucune de ces recommandations ne présentent de gradation par niveau de preuve scientifique.

• Etude clinique

L'étude Borrini et al.²¹ est une cohorte observationnelle monocentrique qui évaluait pendant 1 an (2010) chez 158 adultes (âge moyen de 45,7 ± 14,3 ans) les complications d'une administration de baclofène par voie intrathécale avec dans 90% des cas une pompe Synchromed II implantée et dans 10% des cas une pompe Synchromed EL implantée.

Parmi les 158 patients inclus, 30/158 patients étaient nouvellement implantés durant la période de suivi en 2010 avec une pompe implantable intrathécale (20 primo-implantations et 10 ré-interventions) et 128/158 patients avaient eu préalablement à 2010 recours à l'implantation d'une pompe pour une administration de baclofène par voie intrathécale. Huit patients ont été perdus de vue au cours du suivi.

Au total, 38 complications (chez 28 patients) sont rapportées durant la période de suivi dont 18 complications sévères (47%).

Il s'agissait de complications liées à l'intervention chirurgicale (20/38, 53%), liées au dispositif (11/38, 29%) ou liées au baclofène (7/38, 18%). Les complications liées à l'intervention chirurgicale étaient majoritairement dues aux infections (n=10), les complications liées au dispositif étaient principalement dues au cathéter (n=9) et pour les complications liées au baclofène, il s'agissait majoritairement d'effets indésirables à long terme du baclofène. Ces complications sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Les complications sévères nécessitant une ré-intervention chirurgicale étaient au nombre de 14/38 (37%), dont 11 liées au dispositif.

Types d'effets indésirables	EI sérieux	EI modérés
Liés à la procédure chirurgicale (n=20)		
Complication cicatricielle (n=2)	1	1
Hématome (n=4)	1	3
Collection (n=2)	-	2
Infection (n=10)	3	7
Autres (n=2)	-	2
Liés au dispositif (n=11)		
Complication cathéter (n=9)	9	-
Dysfonctionnement pompe (n=1)	1	-
Ulcère contre la pompe (n=1)	1	-
Liés aux médicaments (n=7)		
Effets indésirables à long terme du Baclofène	1	5
Evénements pharmacologiques	1	-
TOTAL	18	20

Cette étude de faible qualité méthodologique comporte des limites dont notamment son caractère monocentrique et la courte durée de suivi (1 an).

²¹ Borrini L, Bensmail D, Thiebaut J-B, Hugeron C, Rech C, Jourdan C. Occurrence of adverse events in long-term intrathecal baclofen infusion: a 1-year follow-up study of 158 adults. Arch Phys Med Rehabil. 2014;95(6):1032-8.

Dans la douleur

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

- Des recommandations américaines (PACC)^{22,23,24} et britannique (BPS)^{25,26} et un référentiel inter-régional français (AFSOS)²⁷
- Un rapport d'évaluation technique du Health Quality Ontario (HQO)²⁸
- L'étude Carvajal²⁹ *et al.* est observationnelle, non comparative, monocentrique. Il s'agit d'une étude menée chez 93 patients atteints d'un cancer du pancréas traités par antalgiques par voie intrathécale.

• Recommandations de pratique clinique

En France, l'AFSOS (2014)²⁷ a élaboré un référentiel relatif à l'antalgie intrathécale et la prise en charge de la douleur cancéreuse. Ce référentiel reprend les recommandations de la SFAR-SFETD de 2013 et préconise notamment une antalgie intrathécale en cas de douleur réfractaire ou d'effets secondaires liés au traitement antalgique invalidant la qualité de vie du patient. Le choix doit s'orienter vers une pompe implantable lorsque la survie est supérieure à 3 mois.

British Pain Society (2015)^{25,26} En février 2018, la British Pain Society a mis à jour ses recommandations de 2015 relatives à l'administration intrathécale de médicaments pour la prise en charge de la douleur et la spasticité chez l'adulte.

La méthode d'évaluation s'est fondée sur une revue de la littérature et l'avis d'experts.

La British Pain Society formule les recommandations suivantes pour l'administration de médicaments par voie intrathécale :

- Les trois indications principales sont la douleur chronique non cancéreuse réfractaire aux autres traitements y compris la neurostimulation, la douleur cancéreuse réfractaire aux autres voies d'administration plus conventionnelles ;
- la sélection des patients est primordiale. Cette voie d'administration doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire avec une expertise adaptée pour notamment la sélection des patients, la technique chirurgicale et le suivi à long terme ;
- l'administration de médicaments par voie intrathécale est plus à risque que d'autres techniques telles que la neurostimulation (stimulation de la moelle épinière)
- les infrastructures doivent être adaptées à une prise en charge continue des potentielles complications liées à ce traitement (complications chirurgicales, liées au dispositif implantable, complications médicamenteuses).

Les auteurs²⁵ précisent qu'en termes de complications, les complications liées aux médicaments peuvent être un sevrage ou une overdose brutale médicamenteuse. Le taux de

²² Deer TR, Hayek SM, Pope JE, Lamer TJ, Hamza M, Grider JS, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Trialng of Intrathecal Drug Delivery Infusion Therapy: INTRATHECAL DRUG DELIVERY TRIALING. Neuromodulation Technol Neural Interface. févr 2017;20(2):133-54

²³ Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A, Buchser E, Eldabe S, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines: INTRATHECAL THERAPY BEST PRACTICES AND GUIDELINES. Neuromodulation Technol Neural Interface. févr 2017;20(2):96-132.

²⁴ Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Lamer TJ, Veizi IE, Erdek M, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Intrathecal Drug Delivery: Guidance for Improving Safety and Mitigating Risks: GUIDANCE FOR IMPROVING SAFETY AND MITIGATING RISKS. Neuromodulation Technol Neural Interface. févr 2017;20(2):155-76.

²⁵ Duarte R, Lambe T, Raphael J, Eldabe S. Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults: an executive summary of the British Pain Society's recommendations for best clinical practice. British Journal of Pain. 2016;10(2):67-9

²⁶ Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults; recommandations for best clinical. British Pain Society (2015) mise à jour de février 2018

²⁷ Association française pour les soins oncologiques de support (AFSOS). Prise en charge de la douleur cancéreuse: Antalgie intrathécale 2014. http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/2014_12_12_J2R_analgésie_IT_VF.pdf

²⁸ Health Quality Ontario. Intrathecal Drug Delivery Systems for Cancer Pain: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2016;16(1):1-51

²⁹ Carvajal G, Dupoirion D, Seegers V, Lebrech N, Boré F, Dubois P-Y, et al. Intrathecal Drug Delivery Systems for Refractory Pancreatic Cancer Pain: Observational Follow-up Study Over an 11-Year Period in a Comprehensive Cancer Center. Anesth Analg. 2018;126(6):2038-46.

mortalité rapporté est plus élevé qu'avec un traitement par neurostimulation après 1 mois (0,39% vs 0,09%) et après 1 an (3,89% vs 1,36%). La principale cause de mortalité était la détresse respiratoire. Les complications liées aux dispositifs sont principalement liées à une plicature du cathéter, une déconnexion, un délogement ou un incident sur la pompe, une erreur de programme ou un sur remplissage ou remplissage incorrect de la pompe. Il y a également un risque d'infection et particulièrement de méningite. Le taux de méningite rapporté dans les études est de 2,3% à 15,4%.

PACC 2017^{22,23,24}, ces recommandations américaines sont fondées sur une recherche de la littérature réalisée du 15 janvier 2007 au 22 novembre 2015 et l'avis d'un panel d'experts. Elles définissent les traitements intrathécaux et leurs règles d'usage en fonction de différents paliers et du type de pathologie (douleur réfractaire d'origine cancéreuse ou non). Un algorithme de traitement est ainsi proposé en fonction notamment de l'origine de la douleur. Des mesures pour minimiser les risques et améliorer la prise en charge d'une administration intrathécale sont proposées.

Hormis les recommandations américaines, ces recommandations ne décrivent pas de gradation selon le niveau de preuve scientifique

- **Rapport d'évaluation technique**

Un rapport d'évaluation technologique de 2016 établi par le Health Quality Ontario²⁸ s'est fondé sur une revue systématique de la littérature de janvier 1994 à avril 2014. Il conclut à l'efficacité d'une administration par voie intrathécale dans le traitement de douleur non cancéreuse par rapport aux traitements conventionnels (analgésie par voie orale ou systémique) en soulignant toutefois le faible niveau de preuve (études disponibles de très faible qualité méthodologique).

Toutes les publications incluses dans ce rapport étaient antérieures à 2014.

- **Etude clinique**

L'étude Carvajal et al. (2018)²⁹ est une étude observationnelle menée dans un centre de lutte contre le cancer en France (Paul Papin à Angers). Cette étude avait pour objectif d'étudier l'efficacité et la tolérance d'un dispositif d'administration intrathécale, chez 93 patients atteints d'un cancer du pancréas. Tous les patients inclus recevaient un traitement analgésique par voie intrathécale pour traiter une douleur réfractaire. La durée de l'étude était de 11 ans.

Le dispositif était soit une pompe implantable (n=70, SYNCHROMED II ou ISOMED), soit une pompe externe (n=23) et les patients recevaient par voie intrathécale une combinaison d'analgésiques comportant de la morphine, ropivacaïne, ziconotide, ou clonidine.

La médiane de survie globale de la cohorte était de 82 jours [59-95].

La douleur a été évaluée à partir d'une échelle d'évaluation numérique (échelle NRS cotée de 0 à 10) avant et après la prise en charge par le dispositif d'administration intrathécale d'antalgiques.

Le score médian NRS avant implantation était de 8 [7-9]. Une réduction de la douleur d'au moins 50% (avant/après) est rapporté à 1 semaine pour 77/89 des patients (86,5%), à 1 mois pour 56/75 (74,7%) et à 3 mois pour 27/34 des patients (79,4%). Les complications sévères sont rapportées avec un taux d'environ 10%. Un cas de déhiscence de plaie chirurgicale et 2 cas d'infections après remplissage de la pompe sont notamment rapportés.

Cette étude comporte des limites méthodologiques, notamment son caractère monocentrique et observationnel (comparaison avant/après).

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Deux nouvelles études spécifiques soutiennent la demande de renouvellement d'une administration intrathécale d'antalgiques dans le traitement des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.

Dans la spasticité

Aucune nouvelle donnée spécifique n'a été fournie.

Dans la douleur

L'étude Hamza et al.³⁰ prospective, randomisée, comparative, avait pour objectif de comparer une administration bolus *versus* une administration par perfusion en continu durant la phase de test pré-implantation de la pompe SYNCHROMED II chez des patients souffrant de douleurs chroniques sévères non cancéreuses.

Cette étude n'a pas été retenue compte tenu de son objectif (comparaison du mode d'administration pendant la phase de test pré-implantatoire).

L'étude Grider et al.³¹ est une cohorte prospective, observationnelle, monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de faibles doses d'opiacés administrées par voie intrathécale chez des patients souffrant de douleur chronique réfractaire d'origine non cancéreuse. Les 57 patients suivis pendant 36 mois ont été implantés avec la pompe SYNCHROMED II et recevaient une administration d'opiacés par voie intrathécale.

Il s'agissait de patients souffrant dans 53% des cas de douleurs nociceptives, dans 40% de douleurs mixtes et dans 7 % des cas de douleurs neuropathiques.

La douleur était évaluée au cours du suivi au moyen d'une échelle visuelle analogique (EVA), ainsi que par l'auto-questionnaire Global Pain Scale (GPS) et l'instrument d'évaluation multidimensionnelle de la douleur tel que l'auto-questionnaire Multidimensional Pain Inventory (MPI) pour évaluer le retentissement de la douleur sur le sujet.

L'étude rapporte une diminution de l'intensité de la douleur pendant la durée de suivi des patients avec une valeur initiale d'EVA ($7,8 \pm 1,6$) et une valeur à 36 mois d'EVA ($4,6 \pm 2,5$). Les effectifs aux différents temps de suivi ne sont pas renseignés. Les doses d'opioïdes moyennes administrées étaient comprises entre $221,9 \pm 78,1$ mcg/jour à l'inclusion et de 325 mcg/jour à 36 mois. Un patient a reçu une supplémentation d'opiacés par voie orale.

Les principales complications observées durant les 36 mois de suivi étaient l'apparition d'un sérome (n=2), des dysfonctionnements de cathéters (n=4) nécessitant une reprise du dispositif implantable, ainsi qu'une aggravation de douleurs neuropathiques (n=8).

Cette étude comporte des limites méthodologiques dont notamment son caractère monocentrique et son design non comparatif de type « avant-après » avec tous les biais y afférents.

Télécommande MyPTM (TH90T02) dans la douleur

Aucune étude clinique spécifique réalisée avec la télécommande MyPTM (TH90T02) n'est disponible.

³⁰ Hamza M, Doleys D, Wells M, Weisbein J, Hoff J et al.. Prospective study of 3-year follow-up of low-dose intrathecal opioids in the management of chronic nonmalignant pain. Pain Med. 2012;13(10):1304-13.

³¹ Grider JS, Etscheidt MA, Harned ME, Lee J, Smith B, Lamar C, et al. Trialing and Maintenance Dosing Using a Low-Dose Intrathecal Opioid Method for Chronic Nonmalignant Pain: A Prospective 36-Month Study: Low-Dose Intrathecal Opioid. Neuromodulation Technol Neural Interface. févr 2016;19(2):206- 19.

Au final, dans les deux indications, depuis la précédente évaluation de la commission, 2 nouvelles études non spécifiques sont disponibles : l'étude Borrini (2014) évaluant le traitement par voie intrathécale de baclofène et celle de Carvajal (2018) dans le traitement de la douleur cancéreuse (cancer du pancréas). Ces études n'ont pas été réalisées spécifiquement avec la pompe programmable SYNCHROMED II et ne permettent pas d'attribuer formellement les résultats observés à ce dispositif.

Une étude spécifique de Grider et al. (2016) dans la prise en charge de douleur chronique intense et réfractaire est disponible.

Par ailleurs, les nouvelles recommandations disponibles dans la douleur de la British Pain Society (2015), la PACC (2017) et le référentiel élaboré par l'AFSOS en France (2014), et dans la spasticité, les recommandations américaines (Boster et al. 2016, Saulino et al. 2016), italiennes (groupe d'experts ITB) et allemandes (groupe d'experts IAB) ne remettent pas en cause l'administration médicamenteuse par voie intrathécale comme alternative de dernier recours dans ces deux indications.

04.1.1.4. MATERIOVIGILANCE

- **Données de matériovigilance transmises aux autorités compétentes**

En France sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2017, **80 évènements** (cf. tableau) ont été rapportés à l'ANSM pour le dispositif SynchroMed II (pompe + cathéters + télécommande) avec [REDACTED] unités vendues (pompe + cathéter + télécommande) sur la même période. Par ailleurs, 1 décès suite à un AVC est rapporté pour lequel le produit n'a pas été retourné rendant les conclusions impossibles.

En Europe, sur la même période, **772 évènements** indésirables ont été rapportés aux agences concernées pour les 33 pays de l'espace économique européen avec [REDACTED] unités vendues (pompe + cathéter + télécommande) sur la même période.

Par ailleurs, 2 décès sont rapportés en Europe dont le décès précédemment cité survenu en France et 1 autre décès suite à une embolie pulmonaire avec 5 évènements produits sur le cathéter (pour 1 déclaration le produit n'ayant pas été retourné, les conclusions sont impossibles, 3 déclarations rapportent une occlusion du cathéter, 1 déclaration ne rapporte pas d'anomalie relevée lors de l'analyse).

Aux Etats-Unis, entre janvier 2013 et décembre 2017, **31 695 évènements** ont été rapportés aux autorités compétentes avec [REDACTED] unités vendues (pompe + cathéter + télécommande) sur la même période.

Sur cette période, on dénombre 59 décès pour lesquels un dysfonctionnement du dispositif a été rapporté dont trois décès pour lesquels il a été confirmé que le décès était lié au dysfonctionnement du dispositif (1 problème lié au remplissage, 1 problème lié au calage du moteur, 1 anomalie de l'alarme ou du résonateur), 14 décès dont il n'a pas été possible de confirmer que la cause du décès est liée au dispositif, 5 décès pour lesquels l'analyse a confirmé l'absence de lien et 37 autres décès qui n'étaient pas liés au dysfonctionnement du dispositif.

Des mesures correctrices sur le dispositif ont été prises entre 2015 et 2018 aux Etats-Unis dans le cadre d'un accord entre les autorités et MEDTRONIC (appelé décret de consentement).

Tableau de synthèse des données de matériovigilance entre 2013 et 2017 transmises aux autorités compétentes

Pays	Unités vendues	Evènements rapportés	Evènements indésirables graves	Nature des principaux événements indésirables graves
France		80	Pompe (n=64)	Calage du moteur (n=44) Anomalies de l'alarme ou du résonateur (n=6)
			Cathéter (n=6)	Problème de connexion (n=2) Occlusion (n=1) Plicature (n=1)
			Télécommande (-)	-
Europe		772	Pompe (n=624)	Calage du moteur (n=438) Erreur de volume du réservoir (n=41) Erreur de programmation (n=34) Anomalie de l'alarme ou du résonateur (n=26)
			Cathéter (n=67)	Cathéter endommagé (n=13) Problème de connexion (n=12) Occlusion (n=7) Dommage lié à l'implantation (n=7)
			Télécommande (-)	-
Pays	Unités vendues	Evènements rapportés	Evènements indésirables	Nature des principaux événements indésirables
Etats-Unis		31 695	Pompe (n=23 929)	Calage du moteur (n=3 638) Erreur de volume du réservoir (n=3074) Problème de remplissage (n=2183) Migration/retournement/torsion de la pompe (n=2135) Anomalie de l'alarme ou du résonateur (n=1151)
			Cathéter (n=7600)	Occlusion (n=1112) Cathéter endommagé (n=952) Difficulté site d'accès au cathéter (n=798) Migration (n=723)
			Télécommande (n=166)	Erreur logiciel télécommande patient (n=58) Blocage d'administration du bolus (n=31)

• Données issues du registre PSR

Le registre PSR (Product Performance Registry) a été mis en place depuis 2003 aux Etats-Unis pour tous les dispositifs Medtronic commercialisés dans le domaine de la neuromodulation et neurostimulation. Les données qui en sont issues relatives aux systèmes d'administration intrathécale de Medtronic dans 64 centres (Etats-Unis, Amérique du sud et Europe) ont été synthétisées dans un rapport en 2017 (gel de base au 31 octobre 2017). Elles sont rapportées ci-dessous :

Au total, **6 632** événements indésirables dont **1 758/6 632 (25%)** événements considérés comme liés au dispositif ont été observés **chez 1 160 patients**. Sur cette même période, **1 972** patients décédés ont été enregistrés. Aucun décès enregistré ne résulte d'un événement lié au dispositif.

Parmi les **1 758** événements indésirables liés au dispositif :

- **1 238/1758 (70,4%)** événements indésirables étaient liés aux cathéters sur les **8 992 cathéters enregistrés dans ce registre**;
- **416/1758 (23,7%)** événements indésirables étaient liés à la pompe sur les **9 713 pompes enregistrées dans ce registre**.

Sur les 9 713 pompes implantées, 8 524 pompes étaient du modèle SYNCHROMED II (87,8%).

Le demandeur indique que 10 378 pompes implantées SYNCHROMED II ont été incluses dans le registre PSR depuis sa création en 2003 jusqu'au 31 octobre 2018.

Sur cette même période, [REDACTED] pompes implantables SYNCHROMED II ont été commercialisées, soit [REDACTED] (10 378/[REDACTED]) des pompes implantables SYNCHROMED II commercialisées dans le monde ont été incluses dans ce registre.

La télécommande MyPTM (TH90T02) n'est à ce jour pas commercialisée en Europe.

Aux Etats-Unis, plus de 3000 unités ont été vendues entre janvier 2018 et février 2019. Aucun événement indésirable n'a été rapporté aux autorités compétentes sur cette période.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, dans le traitement de la spasticité sévère, aucune nouvelle étude clinique spécifique n'est disponible.

Une nouvelle étude non spécifique (Borrini et al., 2014), cohorte observationnelle de 158 patients, rapportait sur une courte durée de suivi (1 an), les complications liées à l'administration intrathécale de baclofène chez des patients implantés avec SYNCHROMED II et SYNCHROMED EL. Il s'agissait majoritairement de complications liées à l'intervention chirurgicale (20/38, 53%). Les complications sévères nécessitant une ré-intervention chirurgicale étaient au nombre de 14/38 (37%), dont 11 liées au dispositif.

Dans le traitement des douleurs chroniques intenses et réfractaires, une étude spécifique (Grider et al., 2016) réalisée avec SYNCHROMED II chez 57 patients souffrant de douleurs non cancéreuses avec un suivi à 3 ans, et une étude non spécifique (Carvajal et al., 2018) chez 93 patients atteints d'un cancer du pancréas d'une durée de suivi de 11 ans dans le traitement de douleurs cancéreuses sont disponibles. Ces deux études rapportent une amélioration de la douleur évaluée par les patients, après implantation de la pompe.

Comme les données antérieures, les nouvelles données disponibles sont toutes issues d'études cliniques de faible niveau de preuve (études non comparatives, monocentriques et avec des faibles effectifs) et documentent l'utilisation de SYNCHROMED II dans le traitement de certaines spasticités sévères et douleurs chroniques intenses et réfractaires.

Par ailleurs, les nouvelles recommandations, fondées essentiellement sur des opinions d'experts, ne remettent pas en cause l'utilisation d'une administration par voie intrathécale pour la prise en charge de la douleur intense et/ou rebelle et dans le traitement de la spasticité sévère en dernier recours, tout en soulignant les risques et les contraintes de ce traitement invasif avec la nécessité d'une sélection des patients par des tests préimplantatoires, une décision multidisciplinaire par des équipes expérimentées et capable d'assurer un suivi en continu du patient et de ses éventuelles complications.

Les données de matériovigilance disponibles font état principalement de complications liées à la pompe.

Enfin, aucune étude clinique spécifique réalisée avec la télécommande MyPTM (TH90T02) n'est disponible.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans la spasticité

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

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

Les différents traitements médicamenteux sont :

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

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

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

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

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

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

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

Dans la douleur :

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

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

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

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

En cas d'échec de la neurostimulation, l'administration par voie intrathécale peut être envisagée. Si le patient a une réponse positive aux antalgiques IT, il peut être envisagé l'implantation d'une pompe. Les pompes externes présentent des risques d'infection sur le cathéter et donc de méningites. Il sera administré en IT au patient en première intention de la morphine et en cas d'échec de la morphine, du ziconotide³².

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

S'il est décidé d'implanter une pompe, celle-ci doit être programmable afin de pouvoir s'adapter aux variations d'intensité de la douleur et d'ajuster la dose d'antalgiques en IT.

L'autoanalgésie n'est recommandée que dans la douleur pour l'administration de morphine.

Les dernières recommandations internationales disponibles ne remettent pas en cause cette place du dispositif en dernier recours dans la stratégie thérapeutique. Les patients susceptibles d'être traités par cette voie sont ceux pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne s'est révélée efficace.

Par ailleurs, la prise en charge est assurée selon les conditions d'utilisation et de prescription du médicament administré par voie intrathécale.

³² HAS. Avis de la Commission de la transparence du 7 mars 2018. PRIALT 100 mcg/ml, solution pour perfusion.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

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

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

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

Cet intérêt n'est pas modifié par l'utilisation de la nouvelle télécommande patient MyPTM faisant l'objet de la demande.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

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

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

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

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

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Aucune nouvelle donnée épidémiologique spécifique n'est disponible en France depuis le précédent avis de 2014.

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

L'incidence de l'infirmité motrice cérébrale varie de 2 à 2,5 pour 1000 nouveaux nés, 60 % souffriraient de spasticité³³.

Selon les données de la CNAMTS³⁴, en 2016, le nombre de personnes prises en charge pour paraplégie est de 77 900³⁵.

³³ Ravaud JF, Delcey M, Papa Abdou. Épidémiologie des handicaps moteurs et données sociales de base. Déficiences motrices et situations de handicaps. APF;2002.

³⁴ Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Points de repère n°27- France, CNAMTS 2009

³⁵ Personnes prises en charge pour paraplégie en 2016. Fiche pathologique-CNAMTS mise à jour le 24/04/2018

La sclérose en plaques affecte plus de 90 000 patients en France³⁶ avec une incidence d'environ 3500 nouveaux cas par an³⁷ 30 à 40 % des patients atteints de sclérose en plaque souffrent de spasticité^{38,39}.

La douleur chronique a une incidence élevée dans la population française (31,7%). La douleur neuropathique est également fréquente avec une incidence estimée à 6,9 % de la population⁴⁰.

04.2.3. IMPACT

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que :

Concernant le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale le Service Rendu est suffisant
Concernant la modification d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale le Service Attendu est suffisant.

Dans les indications retenues et les conditions définies.

04.3. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

04.4. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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

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

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

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

³⁶ Personnes prises en charge pour sclérose en plaque (SEP) en 2016. Fiche pathologique-CNAMTS mise à jour le 25/09/2018.

³⁷ Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Nouveaux cas des affections de longue durée (ALD 30) de 1990 à 2008 - France, CNAMTS 2008.

³⁸ Pappalardo A, Calabrese A, Castiglione A, Restivo DA, Cimino V, Patti F. Pharmacologic management of spasticity in multiple sclerosis. Neurol Sci 2006;27:S310-S315.

³⁹ Sköld C. Spasticity in Spinal Cord Injury: Self and clinically rated intrinsic fluctuations and intervention induced changes. Arch Phys Rehabil 2000; 81:144-149.

⁴⁰ Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008 Jun;136(3):380-7

05 AMELIORATION DU SERVICE RENDU/ATTENDU

05.1. COMPARETEURS RETENUS

Pour le renouvellement d'inscription (pompe, cathéter et télécommande inscrits sur la LPPR) :

- Le comparateur de la pompe SYNCHROMED II dans le traitement des spasticités sévères est l'absence d'alternative thérapeutique.
- Le comparateur de la pompe SYNCHROMED II dans le traitement des douleurs chroniques intenses et réfractaires est l'absence d'alternative thérapeutique.

Pour la modification d'inscription (inscription d'une nouvelle référence de télécommande TH90T02) :

- La télécommande MyPTM actuellement inscrite sur la LPPR (référence 8835)

05.2. NIVEAU ASR/ASA

La commission s'est prononcée dans le cadre du renouvellement:

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

Dans le cadre de la modification d'inscription (inscription d'une nouvelle référence de télécommande) :

- pour une absence d'amélioration du service attendu (niveau V) par rapport à la télécommande patient MyPTM actuellement inscrite sur la LPPR.

06 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

06.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

06.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

07 POPULATION CIBLE

Dans la spasticité

L'incidence de l'infirmité motrice cérébrale varie de 2 à 2,5 pour 1000 nouveaux nés, 60 % souffriraient de spasticité³³.

La population paraplégique est d'environ 78 000 personnes³⁴ en France

La sclérose en plaques affecte plus de 90 000 patients en France avec une incidence d'environ 3500 nouveaux cas par an³⁷, 30 à 40 % des patients étant atteints de sclérose en plaque souffrent de spasticité^{38,39}.

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

En 2014, la commission avait estimé sur avis d'experts que le nombre de patients pouvant tirer un bénéfice de l'implantation d'une pompe implantable pour le traitement de la spasticité serait au maximum de 1000 patients par an.

Dans la douleur

La douleur chronique a une incidence élevée dans la population française (31,7%) et la douleur neuropathique est estimée à 6,9 % de la population⁴⁰. La population susceptible de tirer un bénéfice des pompes implantables pour l'administration d'antalgiques est représentée par l'ensemble des patients souffrant de douleurs chroniques intenses non contrôlées par l'administration d'antalgiques opiacés et non opiacés. Ces patients ne représentent qu'un très faible pourcentage des patients ayant des douleurs chroniques.

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

En 2014, la commission avait estimé sur avis d'experts que cette population en France serait au maximum de 100 patients par an.

Afin de préciser cette estimation, une estimation de la population rejointe est proposée, basée sur l'exploitation des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Leur exploitation est effectuée à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France. Ce programme permet notamment de dénombrer les patients traités au cours d'une année lors d'une ou plusieurs hospitalisations.

Le nombre de patients distincts ayant eu au moins un séjour incluant la prise en charge d'une pompe via le code LPPR (3402466) et une télécommande via le code LPPR (3422167), dans les établissements publics et privés, a évolué comme suit :

Tableau : Nombre de patients distincts (DIAMANT, extraction de mai 2019) pour lesquels une pompe, ou une télécommande a été prise en charge via le code LPPR – 2015 2018

Actes	2015	2016	2017	2018
3402466 - POMPE IMPLANTABLE PROGRAMMABLE A DEBIT VARIABLE, MEDTRONIC, SYNCHROMED II	769	750	788	985
% d'augmentation /an	-	-2,5%	+5%	+25%
3422167 - POMPE IMPLANTABLE PROGRAMMABLE, MEDTRONIC, SYNCHROMED II, TELECOMMANDE MYPTM	166	200	245	313
% d'augmentation /an	-	+20%	+22%	+28%

Sur les 4 dernières années, entre 750 et 1000 patients ont eu une pompe implantable programmable à débit variable prise en charge en primo-implantation ou renouvellement (quelle que soit l'indication). Si on considère que tous les patients recevant ce type de traitement dans la douleur utilisent une télécommande, entre 160 et 315 patients sont traités par cette stratégie pour la douleur. A noter que tous les patients traités pour la douleur ne reçoivent pas systématiquement une télécommande : seuls les patients traités par morphine sont éligibles à l'utilisation d'une télécommande (l'administration de ziconotide en bolus est contre-indiquée). La population rejointe est en augmentation régulière, avec une augmentation plus rapide de la part de patients traités par cette voie d'administration dans l'indication douleur.

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

L'estimation de la population rejointe indique qu'en moyenne 820 patients par an ont été implantés avec la pompe Synchromed II toutes indications confondues. Pour la prise en charge de la douleur exclusivement, environ 310 patients ont été traités par ce dispositif d'administration intrathécale en 2018, en augmentation annuelle d'environ 20% par an depuis 2015.