

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

24 septembre 2019

*Faisant suite à l'examen du 03/09/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 24/09/2019***CONCLUSIONS****Système AXONICS SNM, Neuromodulateur rechargeable des racines sacrées**

Demandeur : AXONICS MODULATION TECHNOLOGIES INC. (Etats-Unis)

Fabricant : AXONICS MODULATION TECHNOLOGIES INC. (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits «irritatifs»), rebelles aux traitements conservateurs.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de la neuromodulation pour le traitement de l'hyperactivité vésicale - l'intérêt de santé publique au vu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrée par l'hyperactivité vésicale.
Comparateur(s) retenu(s) :	Le système de neuromodulation sacrée INTERSTIM II, non rechargeable.
Amélioration du SA:	ASA de niveau IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	- Avis de la CNEDiMTS du 29/01/2019 relatif à AXONICS SNM ; - Une étude prospective, non comparative, multicentrique portant sur 51 patients suivis à 2 ans ; - Les résultats préliminaires à 6 mois d'une étude prospective, non comparative, multicentrique portant sur 129 patients souffrant d'incontinence urinaire par impériosité.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - Modalités de prescription et d'utilisation : <i>La Commission recommande le même encadrement que celui défini à la LPPR pour les systèmes non rechargeables, en ajoutant (<u>texte en gras souligné</u>) les éléments spécifiques au neuromodulateur rechargeable AXONICS SNM.</i> La prise en charge est subordonnée : - à la réalisation d'un test de neurostimulation sacrée d'une durée minimale de sept jours préalable à l'implantation, réalisé par un médecin rééducateur ou un urologue. Ce test doit montrer un bénéfice supérieur à 50 % sur au moins un des critères d'évaluation du test de stimulation pré-implantation (catalogue mictionnel, échelle visuelle analogique) ; - à l'implantation par un urologue travaillant dans un centre possédant l'infrastructure opératoire adaptée (radiologie) ayant reçu une formation au matériel, à la technique d'implantation et aux paramétrages ; <u>La recharge périodique (hebdomadaire ou bimensuelle) du stimulateur par le patient ou un aidant est indispensable.</u> <u>Le système de neuromodulation sacrée AXONICS SNM permet la réalisation d'examen du corps entier par IRM, sous conditions, avec des appareils jusqu'à 3T.</u> <u>La télécommande du patient ou le programmeur du médecin doivent être utilisés pour arrêter la stimulation par le neurostimulateur avant l'examen et pour réactiver la stimulation à l'issue de l'examen d'imagerie.</u>
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible ne peut pas être estimée. A titre informatif, la population rejointe des patients ayant reçu, en primoimplantation, un neuromodulateur des racines sacrées dans les indications retenues serait au maximum d'environ 800 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et référence proposés par le demandeur sont les suivants :

Gamme / Composant	Références
AXONICS SNM - Neurostimulateur rechargeable	1101
AXONICS SNM - Électrode implantable	1201
AXONICS SNM - Électrode implantable avec extension percutanée	2201
AXONICS SNM - Système de chargement	1401
AXONICS SNM - Télécommande patient	2301

D'autres éléments lui sont associés mais ne font pas l'objet de la demande :

- Un programmeur destiné au médecin pour initier et contrôler les paramètres de stimulation ;
- Un système de test préimplantatoire comprenant un stimulateur externe.

Les supports adhésifs de recharge sont optionnels ; ils ne font pas l'objet d'une demande de prise en charge individualisée. La ceinture permettant la recharge est fournie avec le système de rechargement.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile pour les électrodes et le stimulateur.

Unitaire non stérile pour le système de rechargement et la télécommande.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Hyperactivité vésicale réfractaire caractérisée par une pollakiurie invalidante par impériosité avec ou sans incontinence.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le compareur revendiqué est le système de neuromodulation sacrée INTERSTIM II, non rechargeable.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription sur la LPPR d'AXONICS SNM.

Dans l'avis de la CNEDiMTS du 29/01/2019¹, le service attendu d'AXONICS a été jugé insuffisant. Ce dispositif n'a pas été inscrit sur la LPPR.

¹ Avis de la CNEDiMTS du 29/01/2019 relatif à au système AXONICS SNM, Neuromodulateur rechargeable des racines sacrées

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

DMIA, notification par British Standards International (n°2797), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

Le système AXONICS SNM est composé des éléments suivants :

- Un neurostimulateur implantable et rechargeable dont la batterie a une durée de vie estimée d'au moins 15 ans et dont aucune durée maximale de fonctionnement n'est imposée (absence de date limite de fin de vie),
- Une télécommande remise au patient pour régler l'intensité de la stimulation et activer/désactiver le neurostimulateur,
- Une électrode à ailettes reliée au générateur qui véhicule le signal électrique jusqu'aux racines sacrées,
- Un kit de rechargement du neurostimulateur comprenant :
 - Un chargeur, sa base et une unité d'alimentation,
 - 9 supports adhésifs,
 - 1 ceinture de maintien.

Le chargeur est maintenu sur la peau en regard du stimulateur à l'aide de la ceinture de maintien ; les supports adhésifs sont une alternative.

Le système AXONICS est compatible, sous conditions, avec la réalisation d'IRM du corps entier avec des appareils jusqu'à 3T.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Mode d'action :

Stimulation électrique continue des racines sacrées S3.

La neuromodulation des racines sacrées consiste à activer ou inhiber des réflexes neuronaux en stimulant électriquement les racines des nerfs sacrés qui innervent la vessie, le sphincter et le périnée. Les impulsions électriques sont produites de façon continue par le neuromodulateur implantable, et relayées par l'électrode placée à proximité du troisième nerf sacré (S3) majoritairement impliqué dans l'innervation du détrusor.

Utilisation du produit : Le demandeur revendique deux modalités de test : Un test de neuromodulation sacrée effectué avant l'implantation du générateur ou, lorsque le stimulateur est implanté sans test préliminaire, une réévaluation de l'intérêt à 6 mois.

Lorsqu'une extension est utilisée, permettant le raccordement percutané d'un stimulateur de test externe, celle-ci est explantée à l'issue de cette phase (l'électrode à ailettes placée près des racines sacrées restant en place).

L'implantation se fait en sus-fessier, le neuromodulateur est mis en route et les paramètres de modulation sont ajustés par le médecin par télémetrie, grâce à une console de programmation.

Le patient doit recharger le dispositif environ toutes les une à deux semaines. Il doit alors positionner le chargeur au-dessus du stimulateur pendant une durée comprise entre 30 minutes et 4 heures. Toutefois, la durée de rechargement dépend du niveau de charge, de la profondeur d'implantation et de l'alignement du chargeur avec le stimulateur. La recharge peut être plus fréquente en fonction des réglages du stimulateur.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 54.10, novembre 2018), les actes associés sont référencés sous le chapitre « 01.05.06.05 - Autres actes thérapeutiques sur le plexus lombosacral et les nerfs du membre inférieur ».

AHLA003	Implantation d'une électrode définitive sur une racine nerveuse sacrale par abord direct, avec implantation souscutanée d'un générateur de neuromodulation.
AHLB018	Implantation d'une électrode test sur une racine nerveuse sacrale pour neuromodulation, par voie transcutanée.

Ces actes sont limités aux indications suivantes : « *incontinence par impériosité ; pollakiurie sans incontinence, rétention urinaire chronique* ».

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. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 29/01/2019², la Commission s'est prononcée sur une demande d'inscription d'AXONICS SNM dans les mêmes indications que celles revendiquées. Le service attendu a été jugé insuffisant, sur la base des éléments suivants :

- Quatre publications d'études non spécifiques relatives à des systèmes de neuromodulation non rechargeables.
- Un argumentaire de comparaison des caractéristiques techniques avec des neuromodulateurs sacrés non rechargeables ;
- Les résultats préliminaires de l'étude RELAX-OAB, prospective, non comparative, multicentrique ayant fait l'objet de deux publications portant sur 51 patients. Le suivi disponible est de 3 mois ; le suivi prévu est de 2 ans.

La Commission a jugé que les résultats de l'étude RELAX-OAB, préliminaires et parcellaires, ne permettaient aucune conclusion notamment quant à l'évaluation de la persistance du bénéfice clinique, à moyen ou long terme, en termes d'efficacité sur la réduction des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie. De plus, ces résultats ne portaient que sur la population des patients répondeurs et non pas sur l'ensemble des patients implantés.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve apportés par l'industriel sont des données spécifiques :

- un argumentaire de comparaison avec INTERSTIM II ;
- une étude ayant fait l'objet de trois publications et pour laquelle le protocole et le rapport d'étude final sont fournis ;
- une étude non publiée pour laquelle le protocole et le rapport d'étude sont fournis.

² Avis de la CNEDIMTS du 29/01/2019 relatif à au système AXONICS SNM, Neuromodulateur rechargeable des racines sacrées

Comparaison d'AXONICS SNM avec INTERSTIM II, fournie par le demandeur

	Système INTERSTIM II	Système AXONICS SNM
Indication	Hyperactivité vésicale réfractaire caractérisée par une pollakiurie invalidante par impériosité avec ou sans incontinence	Identique
Population cible	Patients présentant des symptômes d'hyperactivité vésicale réfractaire aux traitements conservateurs	Identique
Mécanisme d'action	Contrôle de la fonction urinaire par stimulation électrique du nerf sacré	Identique
Dispositif	Système totalement implanté de manière permanente, à usage unique	Identique
Procédure chirurgicale ³	Implantation percutanée en salle d'opération sous anesthésie locale ou générale, guidée par fluoroscopie	Identique
Spécialité médicale / Opérateur	Chirurgien urologue formé à la neuromodulation des racines sacrées	Identique
Site d'implant	Électrodes implantées à travers le trou sacré S3 près du nerf sacré. Neurostimulateur implanté dans la fesse supérieure	Identique

Autres éléments communiqués par le demandeur et pris en compte dans l'avis de la CNEDIMTS du 29/01/2019²

Electrode	Système INTERSTIM	AXONICS SNM
Site d'implantation	Près du nerf sacré au niveau S3	Identique
Diamètre	1,3 mm	Identique
Longueur	28, 33 et 40 cm	30 cm
Résistance	125, 145 et 165 Ohms	135 Ohms (maximum)
Nombre de fils conducteurs	4	Identique
Nombre de contacts	4	Identique
Forme des contacts	Cylindrique	Identique
Longueur des contacts	3 mm	Identique
Ecartement des contacts	3 mm	Identique
Connecteur proximal	MP35N	Platine iridié
Electrode de stimulation	Platine iridié	Identique
Ailettes	Polyuréthane	Identique
Collerette de rétention	MP35N	Identique
Isolation des fils conducteurs	Polymère fluoré	Identique
Tube de la gaine	Polyuréthane	Identique

Le demandeur considère que la différence de matériaux est marginale et que les matériaux choisis par AXONICS sont plus robustes.

Stimulateur	INTERSTIM II	AXONICS SNM
Site d'implantation	Fosse supérieure	identique
Hauteur	44 mm	45 mm
Longueur	51 mm	23 mm
Epaisseur	8 mm	6 mm

³ Elterman D, The novel Axonics rechargeable sacral neuromodulation system: Procedural and technical impressions from an initial North American experience. Neurourol Urodyn. 2018;37(S2):S1-S8

Stimulateur	INTERSTIM II	AXONICS SNM
Poids	22 g	11,5 g
Volume	14 cm ³	5,5 cm ³
Matériau	Titane	Titane et céramique

L'usage de la céramique au niveau du boîtier permet, selon le demandeur, de limiter l'effet « bouclier électromagnétique » du titane et d'utiliser ainsi des bobines et des antennes plus petites pour la recharge de la batterie.

Paramètres de stimulation	INTERSTIM I & II	AXONICS SNM
Fréquence	2,1 à 130 Hz	Identique
Largeur d'impulsion	60 à 450 µs	Identique
Courant généré	Tension constante	Courant constant
Amplitude	0 à 8,5 V	0 à 12,5 mA
Type de stimulation	Unipolaire ou bipolaire	Identique
Mode de stimulation	Continu ou cyclique	Identique

La stimulation en courant constant permet, selon le demandeur, de maintenir l'activation du nerf sacré au cours du temps, sans nécessiter de reprogrammation, malgré la modification des tissus entourant l'électrode.

Batterie	INTERSTIM II	AXONICS SNM
Type	Non rechargeable	Rechargeable
Capacité	1300 mAh (3,2V)	50 mAh (3,6V)
Durée de vie	4,4 ans	Estimée à au moins 15 ans

	INTERSTIM II	AXONICS SNM
Compatibilité IRM	IRM de la tête avec appareils de 1,5T, sous conditions	IRM corps entier avec appareils de 1,5T et 3 T, sous conditions

Etude RELAX-OAB^{4,5,6}, publiée, protocole et rapport d'étude fournis

Il s'agit d'une étude prospective, non comparative, multicentrique portant sur 51 patients ayant une hyperactivité vésicale. Ces patients ont été implantés avec le système de neuromodulation sacrée AXONICS SNM dans sept centres européens. L'étude a débuté en juin 2016 et s'est achevée en février 2019.

L'implantation de l'électrode et celle du stimulateur ont été effectuées au cours de la même opération. Il n'y a pas eu de phase de test externe préimplantatoire. Une phase de test post-implantation a été réalisée avec le stimulateur à 1 mois. La durée totale de suivi est de 2 ans.

Les critères d'inclusion étaient :

- diagnostic d'hyperactivité vésicale établi à partir de plus de 8 vidanges vésicales par jour recensées sur un calendrier mictionnel de 3 jours, et/ou au moins deux épisodes d'incontinence urinaire sur une période de 72 heures ;
- réponse motrice positive sur au moins deux électrodes implantées lors d'un test peropératoire ;
- patients âgés d'au moins 18 ans ;

⁴ Blok B, Van Kerrebroeck P, de Wachter S, Ruffion A, Van der Aa F, Jairam R et al. Three month clinical results with a rechargeable sacral neuromodulation system for the treatment of overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(S2):S9-S16.

⁵ Blok B, Van Kerrebroeck P, de Wachter S, Ruffion A, Van der Aa F, Jairam R et al. Programming settings and recharge interval in a prospective study of a rechargeable sacral neuromodulation system for the treatment of overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(S2):S17-S22.

⁶ Blok B, Van Kerrebroeck P, de Wachter S, Ruffion A, Van der Aa F, Jairam R et al. A prospective, multicenter study of a novel, miniaturized rechargeable sacral neuromodulation system: 12-month results from the RELAX-OAB study. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(2):689-695.

- patients réfractaires ou non candidats à un traitement plus conservateur (par exemple rééducation périnéale, biofeedback, thérapies comportementales, pharmacothérapie orale);
- pas de modification du traitement médicamenteux qui affecte la fonction de la vessie pendant au moins 4 semaines avant le début du calendrier mictionnel.

Les critères d'exclusion étaient :

- incontinence urinaire d'effort ou incontinence mixte où la composante d'effort remplace la composante d'urgence ;
- obstruction mécanique des voies urinaires, telle que l'hypertrophie bénigne de la prostate ou la sténose urétrale ;
- cystite interstitielle ou syndrome douloureux vésical tel que défini par l'AUA ou l'EAU ;
- antécédent de cancer pelvien ;
- toute condition médicale importante susceptible d'interférer avec les procédures d'étude, le fonctionnement du dispositif ou l'évaluation des paramètres de l'étude ;
- Infection urinaire symptomatique actuelle ou plus de 3 infections urinaires au cours de l'année écoulée ;
- trouble neurologique pouvant interférer avec la fonction normale de la vessie, y compris accident vasculaire cérébral, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, neuropathie périphérique cliniquement significative ou lésion de la moelle épinière (par exemple, paraplégie) ;
- traitement des symptômes urinaires par injection de toxine botulique au cours des 12 derniers mois ;
- traitement des symptômes urinaires par stimulation du nerf tibial au cours des 3 derniers mois ;
- patient déjà implanté avec un appareil de neuromodulation sacrée ou ayant participé à un essai de neuromodulation sacrée.

Les critères de jugement sont :

- Critère principal :

Variation moyenne du score de qualité de vie ICIQ-OABqol (à 3 mois par rapport à l'initiation). Ce questionnaire évalue principalement l'impact de l'hyperactivité vésicale sur le comportement et les stratégies d'adaptation, le ressenti, le sommeil et la vie sociale du patient. Les résultats ont été normalisés afin d'être inclus dans une échelle comprise entre 0 (moins bon) et 100 (meilleur) : le ICIQ-OABqol total score (HRQL).

- Critères secondaires

- taux d'événements indésirables graves liés au dispositif ;
- taux d'événements indésirables liés au dispositif ;
- taux d'événements indésirables liés à la procédure ;
- taux global d'événements indésirables graves quelle qu'en soit la cause ;
- taux global d'événements indésirables quelle qu'en soit la cause ;
- Mesure de performance du dispositif ;
- Nombre moyen de fuites par jour ;
- Nombre moyen de mictions par jour ;
- Pourcentage de patients en succès (le succès est défini par soit une amélioration de 50% du nombre moyen de fuites ou de mictions par jour soit par un retour à la normale du nombre de mictions par jour (< 8 jours) ;
- Evaluation de la qualité de vie par questionnaires SF-12, EQ-5D, ICIQ-UI Short Form, ICIQ-OABqol, I-QOL ;
- Evaluation de la satisfaction ;
- Evaluation du traitement associé.

Les patients implantés (n=51) étaient âgés, en médiane, de 51 ans [21 ; 77] ; il s'agissait majoritairement de femmes 38/51. Le diagnostic principal était soit l'urgenterie (27/51) soit l'incontinence urinaire (24/51). Toutefois, la caractérisation de l'hyperactivité vésicale selon le calendrier mictionnel de référence conduit à considérer que 36 patients ont à la fois une urgenterie et une incontinence urinaire, que 14 ont une urgenterie seule et que 1 patient a

une incontinence urinaire seule. Le nombre de patients prévus au protocole (n=93) n'a pas été atteint. Le nombre de patients éligibles n'est pas précisé. Sur 57 patients ayant signé un consentement, 51 ont été implantés ; deux ont retiré leur consentement et 4 ne répondaient pas aux critères d'inclusion/exclusion. Le suivi des patients non implantés n'était pas prévu au protocole. Le suivi de l'ensemble des patients était prévu sans analyse spécifique des patients non répondeurs.

En pré-implantatoire, le nombre moyen de fuites urinaires était de 14,7 +/- 6/j pour les patients ayant une urgenturie et de 9,6 +/- 5,4/j pour les patients ayant une incontinence urinaire. L'antériorité du diagnostic d'hyperactivité vésicale était en moyenne de 8,8 années [0;35].

Les résultats sont rapportés chez l'ensemble des patients et chez les patients « répondeurs thérapeutiques », c'est-à-dire ceux ayant une réduction d'au moins 50% de leur symptômes à 1 mois. Toutefois, l'analyse ne porte que sur les patients pour lesquels les données sont disponibles.

Résultats sur le critère de jugement principal :

A 3 mois, chez les patients répondeurs, la variation du score ICIQ-OABqol est en moyenne de 27,3 +/- 3,6 points (p<0,0001).

Les résultats du score ICIQ-OABqol sont les suivants :

		Préopératoire	3 mois	1 an	2 ans
Tous patients	N	51	48	45	40
	Valeur moyenne du score	55,7 +/- 20,3	77,2 +/- 19,6	73,8 +/- 22,2	77,1 +/- 23,1
Sous-groupe des patients répondeurs à 1 mois	N	34	34	32	30
	Valeur moyenne du score	55,2 +/- 22,4	82,5 +/- 16,6	77,0 +/- 23,0	81,5 +/- 21,5

Les taux de patients en succès thérapeutique sont les suivants :

	3 mois	1 an	2 ans
Tous patients	33/46 (71,7%)	31/43 (72,1%)	28/37 (75,7%)
Sous-groupe des patients répondeurs à 1 mois	31/34 (91,2%)	30/32 (93,8%)	27/30 (90,0%)

Les données disponibles rapportent que l'amélioration de la qualité de vie et l'efficacité thérapeutique restent stables au cours du temps entre 3 mois et 2 ans chez l'ensemble des patients pris en compte dans l'analyse.

La fréquence moyenne des mictions chez l'ensemble des patients diminue de 14,7 ± 6,0/jour en préopératoire (n=50) à 8,8 ± 4,4/j à 2 ans (n=38).

La fréquence moyenne des fuites chez les patients ayant une incontinence par urgenturie (n=37) est réduite de 9,5 ± 5,2/jour en préimplantatoire (n=37) à 3,9 ± 6,3/j à 2 ans (n=30).

Les valeurs moyennes des paramètres de stimulation observés à 3 mois sont les suivantes : amplitude = 1,7 +/- 1,1 mA, fréquence = 14,3 +/- 1,6 Hz, impulsion = 210,6 +/- 11,6 µs et impédance = 1201 +/- 214 Ohms. Compte tenu de ces paramètres, l'intervalle maximal entre deux recharges après quinze ans d'utilisation a été estimé par une méthode non décrite ; 98% des patients pourraient attendre une semaine et 69% pourraient attendre deux semaines.

A 3 mois, 98% des patients étaient capables de recharger leur stimulateur. Leur satisfaction a été mesurée en distinguant les patients répondeurs des patients non répondeurs. Les résultats ne figurant pas dans le rapport d'étude fourni, ils ne sont donc pas rapportés ici.

L'analyse rapportée dans la publication de Blok et al (2019) portant sur les patients non répondeurs n'était pas prévue au protocole et ne figure pas dans le rapport d'étude ; les résultats de ces patients ne sont donc pas dissociables de ceux de l'ensemble des patients.

En l'absence d'information sur la sélection des patients parmi les ceux qui auraient été éligibles, un biais de sélection ne peut pas être écarté dans cette étude. Les résultats rapportés à 2 ans sont parcellaires (par exemple 20% des données sont manquantes pour l'évaluation du score ICIQ-OABqol) alors qu'il n'y a aucun patient perdu de vue et que tous ont eu la visite programmée à 2 ans. Ainsi, le taux de succès thérapeutique à 2 ans (75%) a été calculé en ne prenant en compte qu'une partie des patients. Le nombre de recharges effectivement réalisées par les patients n'est pas renseigné ce qui ne permet pas d'estimer leur fréquence réelle. Il n'est pas précisé si la contrainte liée à la recharge a été spécifiquement évaluée. Aucune analyse spécifique du sous-groupe des patients non répondeurs n'a été prévue au protocole et ne figure dans le rapport d'étude.

Etude ARTISAN-SNM, non publiée, protocole et rapport d'étude fournis

Il s'agit du rapport intermédiaire à 6 mois d'une étude prospective, non comparative, multicentrique portant sur 129 patients souffrant d'incontinence urinaire par impériosité depuis, en moyenne, $6,6 \pm 7$ ans. Ils ont été implantés avec le système rechargeable de neuromodulation sacrée AXONICS dans des centres situés aux États-Unis (14) et en Europe (5). La durée de suivi disponible est de 6 mois ; la durée totale de suivi prévue est de 2 ans. Les taux de données manquantes pour la période considérée est $<3\%$.

Des données complémentaires pour une partie des patients ayant 9 mois de suivi sont décrites dans le rapport d'étude ; elles ne sont pas reprises compte tenu de leur caractère parcellaire.

Les inclusions ont débuté en novembre 2017 ; la dernière implantation a eu lieu en juin 2018. Les patients inclus sont distincts de ceux de l'étude RELAX-OAB.

Les critères d'inclusion étaient :

- Diagnostic d'incontinence urinaire par impériosité, tel que démontré sur un calendrier mictionnel de 3 jours (72h) défini comme :
 - un minimum de 4 fuites associées à une impériosité,
 - et un minimum de 50% de toutes les fuites associées à une impériosité,
 - et au moins 1 fuite par jour.
- Historique d'incontinence urinaire de 6 mois ou plus
- Pour les hommes seulement :
 - Débit urinaire maximal $>15\text{cm}^3/\text{s}$ confirmé par débitmétrie urinaire dans les 6 mois précédant l'inclusion,
 - Volume urinaire résiduel $<150\text{cm}^3$ confirmé dans les 6 mois précédant l'inclusion.
- Réponse motrice positive sur au moins deux électrodes implantées lors d'un test peropératoire dans le trou sacré S3 (de préférence) ou S4 ;
- Patients âgés de 21 ans ou plus ;
- Pour les patients âgés de 70 ans ou plus, ou à la discrétion de l'investigateur, un score inférieur à 9 sur l'échelle Edmonton Frail Scale ;
- Patients réfractaires ou non candidats à un traitement plus conservateur (par exemple : rééducation périnéale, biofeedback, thérapies comportementales, pharmacothérapie orale) ;
- Pas de modification du traitement médicamenteux qui affecte la fonction de la vessie pendant au moins 4 semaines avant le début du calendrier mictionnel et des questionnaires d'inclusion.

Les critères d'exclusion étaient :

- Incontinence primaire d'effort ou incontinence mixte où la composante d'effort remplace la composante d'urgence ;

- Obstruction mécanique des voies urinaires, telle que l'hypertrophie bénigne de la prostate ou la sténose urétrale ;
- Cystite interstitielle ou syndrome douloureux vésical tel que défini par les directives de l'AUA ou de l'EAU ;
- Historique de douleurs pelviennes ;
- Historique de cancer pelvien ;
- Hypertension non contrôlée ;
- Toute condition médicale importante susceptible d'interférer avec les procédures d'étude, le fonctionnement du dispositif ou l'évaluation des paramètres de l'étude ;
- Toute condition psychiatrique à la discrétion du médecin investigateur ;
- Score PHQ-15 ≥ 15
- Infection urinaire symptomatique actuelle ou plus de 3 infections urinaires au cours de l'année écoulée ;
- Trouble neurologique pouvant interférer avec la fonction normale de la vessie, y compris accident vasculaire cérébral, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, neuropathie périphérique cliniquement significative ou lésion de la moelle épinière (par exemple, paraplégie) ;
- Diabète incontrôlé ($HbA1C > 6,5$, documentée dans les 3 mois précédant l'inclusion) ;
- Diabète affectant les nerfs périphériques ;
- Traitement des symptômes urinaires par injection de toxine botulique au cours des 12 derniers mois ;
- Traitement des symptômes urinaires par stimulation du nerf tibial au cours des 3 derniers mois ;
- Patient déjà implanté avec un appareil de neuromodulation sacrée ;
- Patient n'ayant pas répondu à un test externe de neuromodulation sacrée ;
- Prolapsus pelvien de stade 3 ou plus ;
- Historique de chirurgie pelvienne, pour le traitement d'une incontinence d'effort ou d'un prolapsus, dans les 6 mois précédant la date d'implant ;
- Chirurgie pelvienne pour le traitement d'une incontinence d'effort ou d'un prolapsus, recommandée ou prévue à l'inclusion ;
- Historique d'allergie au titane, zirconium, polyuréthane, époxy ou silicone ;
- Besoin d'IRM pour des zones autres que la tête, diathermie ou exposition à des ultrasons de haute puissance ;
- Tout autre dispositif médical implanté actif (pompes intrathécales, pacemakers) y compris les neurostimulateurs même éteints. Les implants non-actifs (comme les prothèses) sont autorisés mais aucun métal implanté ne doit se trouver au site d'implantation du neurostimulateur.

Sur 153 patients ayant signé un consentement, 129 ont été implantés ; 11 ont retiré leur consentement et 13 ne répondaient pas aux critères d'inclusion/exclusion. Le suivi des patients non implantés n'est pas disponible.

Tous les patients ont été implantés, sans phase de test externe préimplantatoire. Il n'y a eu aucun échec de stimulation lors du test peropératoire.

Une phase de test post-implantation a été réalisée à 1 mois.

Les patients répondeurs au traitement sont définis comme étant ceux ayant une réduction du nombre de fuites par rapport à l'évaluation préopératoire.

Le critère de jugement principal porte sur la proportion de patients répondeurs au traitement à 6 mois c'est-à-dire pour lesquels la réduction des symptômes est au moins de 50%. La proportion de patients répondeurs attendue est d'au moins 50%.

Trois patients ont été exclus des analyses, un ayant décédé et deux en raison de l'explantation du système. Au total les résultats de 126 patients ont été analysés.

113/129 (87,6%) patients étaient répondeurs au traitement à 1 mois. Parmi ceux-ci, 107/129 (82,9%) étaient toujours répondeurs à 6 mois.

Chez l'ensemble des patients traités, le nombre de fuites par urgenterie est significativement diminué passant de 5,6 +/- 3,4 épisodes/j à l'initiation à 1,3 +/- 2,0 épisodes/j à 6 mois.

La qualité de vie a été évaluée à partir du questionnaire ICIQ-OABqol. Les résultats ont été normalisés afin d'être inclus dans une échelle comprise entre 0 (moins bon) et 100 (meilleur) : le ICIQ-OABqol total score (HRQL).

Chez l'ensemble des patients traités, le score HRQL est augmenté passant de 51,5 +/- 22,3 à l'initiation à 85,6 +/- 15,6 à 6 mois. La variation (>10 points) est cliniquement pertinente.

Les fuites considérées comme majeures par les patients sont également réduites passant en moyenne de 1,0 ± 1,7 à 0,1 ± 0,5 épisodes/jour.

Pour les patients réalisant plus de 8 vidanges vésicales avant l'implantation (n=103/129), le nombre moyen de vidanges quotidiennes diminue de 11,6 ± 3,1 à 8,7 ± 2,5 à 6 mois.

La satisfaction des patients a été évaluée à l'aide d'une échelle de Likert à 7 points allant, par exemple, de très insatisfait à très satisfait. A l'exception des 3 patients exclus, tous les 126 patients analysables ont répondu.

Ainsi, 95% (120/126) des patients implantés et analysables ont rapporté être satisfaits de leur thérapie par neuromodulation à 6 mois. 97% des réponders au test (113/116) étaient satisfaits et 7/13 (soit 54%) des non-réponders au test l'étaient également.

95% des patients implantés (120/126) ont jugé la recharge « facile » à 6 mois, et 98% des patients ont jugé le temps de charge « acceptable ».

Le délai moyen entre deux recharges est en moyenne de 7 jours et 97% des patients ont déclaré recharger tous les 7 jours ou plus. Le temps de charge était de inférieur ou égal à 1h pour 90% des patients (temps moyen = 50 +/- 20mn).

En l'absence d'information sur la sélection des patients parmi ceux qui auraient été éligibles, un biais de sélection ne peut pas être écarté. Les résultats rapportés à 6 mois sont préliminaires. Ils rapportent un taux de succès thérapeutique à 6 mois de 83%. Des analyses exploratoires spécifiques du sous-groupe des patients non réponders sont également disponibles sur la satisfaction de ces patients uniquement.

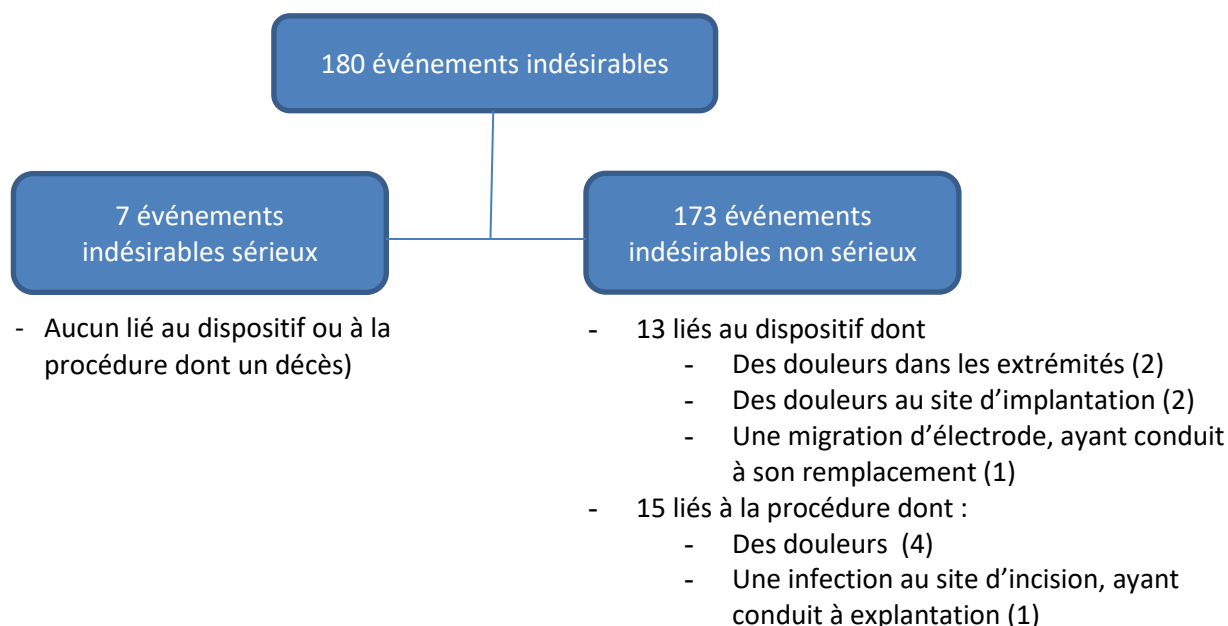
Il n'y a pas de données comparatives permettant d'apprécier l'impact du système rechargeable AXONICS SNM sur la qualité de vie comparativement à un système non rechargeable. Il n'y a pas de données en vie réelle rapportant l'efficacité ou la qualité de vie, à long terme chez les patients implantés en une fois et non réponders lors de la phase de test à 1 mois.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Dans l'étude RELAX-OAB, chez les patients implantés, aucun événement indésirable grave lié au système n'a été observé. 21 événements indésirables liés au dispositif ont été rapportés chez 13 patients. Les événements indésirables les plus fréquents ont été associés à une stimulation indésirable ou inconfortable, résolue par une reprogrammation du dispositif. Une ré-opération due à une suspicion de migration d'électrode a été réalisée entre 3 et 6 mois post-implantation. 7 patients ont été explantés : 1 pour une infection (non-liée au dispositif), 4 pour manque d'efficacité, 1 pour des impédances élevées sur l'électrode, et 1 pour un besoin d'IRM (le dispositif ne disposait pas alors de la validation permettant les IRM du corps entier).

Durant l'étude ARTISAN-SNM, 181 événements indésirables ont été rapportés impliquant 80 patients. 180/181 événements indésirables (EI) sont survenus chez des patients implantés, et 1 EI chez un patient inclus mais non implanté.



4.1.1.3.1. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent que, depuis le début de la diffusion du système AXONICS SNM en 2016, plus de 200 systèmes ont été implantés en dehors des études cliniques ; aucun n'a fait l'objet d'un signalement de matériovigilance.

Au total, la demande repose sur deux études cliniques spécifiques portant sur 51 et 129 patients. La durée de suivi disponible est respectivement de 2 ans et de 6 mois. Tous les patients de ces études ont reçu le neuromodulateur dès l'implantation de l'électrode ; il n'y a pas eu de test pré implantatoire avec un stimulateur externe. Le taux de patients répondeurs à 1 mois varie selon les deux études disponibles de 66,7% à 87,6%. Les résultats à deux ans confirment le maintien des performances de la neuromodulation chez les patients répondeurs. Les taux de succès thérapeutique et les événements indésirables rapportés dans ces 2 études spécifiques sont comparables à ceux qui seraient attendus avec des systèmes de neuromodulation sacrée non rechargeables. Toutefois, ces études n'étant pas comparatives, aucune démonstration de la non infériorité ou de la supériorité d'AXONICS par rapport à d'autres systèmes n'est disponible. Pour l'ensemble des patients implantés (répondeurs ou non répondeurs), la qualité de vie est améliorée mais ni celle-ci, ni l'efficacité sur la réduction des symptômes ne sont spécifiquement étudiés chez les patients implantés non répondeurs.

Ces résultats sont à considérer avec précaution compte tenu du risque de biais de sélection de ces études et du taux de données manquantes avoisinant 20% pour certains critères de l'étude RELAX-OAB.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations de l'European Association of Urology (EAU), fondées sur une analyse de la littérature par un groupe d'experts et publiées en 2018, précisent la stratégie de prise en charge des patients ayant une incontinence urinaire incluant notamment les

troubles urinaires de type pollakiurie pouvant évoluer vers une incontinence par urgenturie et incontinence mixte.

Les traitements de première intention sont⁷ :

- les règles hygiéno-diététiques ;
- la rééducation vésicale et périnéale ;
- l'usage de protections ou de dispositifs de recueil si nécessaire ;
- le recours à des vidanges systématiques ou provoquées chez les personnes âgées ou dépendantes ;
- les traitements pharmacologiques de type anticholinergiques/antimuscariniques ;
- l'électrostimulation du plancher pelvien ;
- la stimulation percutanée du nerf tibial.

En deuxième intention, la neuromodulation sacrée est un traitement symptomatique proposé dans les troubles mictionnels, irritatifs ou rétentionnistes, rebelles à ces traitements conservateurs.

Dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique chez l'adulte, la toxine botulique A (BOTOX) est également un traitement de deuxième intention, en cas d'échec d'un traitement médicamenteux d'au moins trois mois par anticholinergique, des traitements comportementaux et de la rééducation périnéo-sphinctérienne^{8,9}.

Selon les recommandations de l'EAU, la neuromodulation sacrée ne serait pas plus efficace à 6 mois que l'injection de 200 unités de toxine botulique (Niveau de preuve 1b¹⁰). Cette technique est jugée toutefois plus efficace que la poursuite d'un traitement conservateur ayant échoué (Niveau de preuve 1b¹⁰).

Les neuromodulateurs non rechargeables de la gamme INTERSTIM sont actuellement les seuls inscrits sur le LPPR. AXONICS est un stimulateur rechargeable ; les éléments disponibles ne permettent pas de déterminer sa place spécifique dans la stratégie thérapeutique par rapport aux stimulateurs non rechargeables. L'intérêt théorique d'AXONICS SNM est d'éviter une réimplantation. Ce système impose toutefois un rechargement régulier par le patient ou son entourage. La préférence du patient doit être prise en compte.

En dernière intention, le patient peut nécessiter une entérocystoplastie d'agrandissement ou la mise en place d'une dérivation urinaire.

La neuromodulation est un traitement de seconde intention dans la stratégie thérapeutique des troubles mictionnels rebelles après échec des mesures de première intention. AXONICS SNM serait une alternative à l'implantation d'un neuromodulateur non rechargeable.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission considère qu'AXONICS SNM a un intérêt dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez les patients pour lesquels les traitements conservateurs ont échoué ou n'ont pas été tolérés.

La Commission souligne l'intérêt d'AXONICS SNM au vu du caractère rechargeable de ce système compte tenu de la durée de vie de la batterie qui est estimée à plus de 15 ans.

⁷ Burkhard FC, Bosch LHR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. Eur Assoc Urol. 2018 <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/> [Consulté le 27/08/2019]

⁸ Avis de la Commission de la transparence du 10 avril 2019 relatif à BOTOX (toxine botulique de type A) https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17237_BOTOX_HVI_PIS_NE_EPIBoreal_Avis2_modifiele09052019_CT17237.pdf [consulté le 10/09/2019].

⁹ Avis de la Commission de la transparence du 19 novembre 2014 relatif à BOTOX (toxine botulique de type A) https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13729_BOTOX_PIC_CT13729_Avis%202.pdf [consulté le 10/09/2019].

¹⁰ Echelle de gradation comprise entre 1 (niveau de preuve élevé) et 5 (opinion d'experts) fondée sur les travaux de Phillips B et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. 2009. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>

De plus, la Commission considère que la comptabilité IRM, permettant la réalisation d'examens du corps entier, apporte un avantage pour le diagnostic ou le suivi des patients par rapport aux systèmes ne permettant ces examens.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'hyperactivité vésicale est un syndrome clinique caractérisé par des impériosités ou des urgenturies, avec ou sans incontinence urinaire. Elle est souvent associée à une pollakiurie (plus de 8 mictions par jour) et une nycturie (plus de 2 mictions par nuit), engendrant une dégradation de la qualité de vie et une gêne importante qui limite la participation aux activités sociales et favorise la dépression.

L'hyperactivité vésicale peut être à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Peu de données épidémiologiques spécifiques de l'hyperactivité vésicale sont disponibles. Une enquête¹¹ a été réalisée en France en 2015 auprès d'un échantillon représentatif de 12000 adultes. Cette enquête estime, par extrapolation à l'ensemble de la population adulte française, à plus de 7 millions le nombre de personnes atteintes de ces symptômes, dont 2 300 000 ayant consulté pour cela. Environ 300 000 personnes seraient traitées pour ces troubles.

Le syndrome d'hyperactivité vésicale toucherait 7 à 27 % des hommes et 9 à 43 % des femmes, sa prévalence augmentant avec l'âge¹².

04.2.3. IMPACT

Le système AXONICS SNM répond à un besoin déjà couvert par les systèmes non rechargeables.

Son caractère rechargeable constitue une alternative susceptible de réduire le nombre d'interventions chirurgicales notamment celles liées au changement de stimulateur. La longévité minimale de la batterie annoncée par le demandeur, sur la base de cycles de charge et de décharge réalisés en laboratoire, est de 15 ans.

De plus, la compatibilité IRM est de nature à faciliter le diagnostic ou le suivi de pathologies pour lesquelles un tel examen est nécessaire.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

AXONICS SNM a un intérêt pour la santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par l'hyperactivité vésicale.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu d'AXONICS SNM 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 retient les indications suivantes : Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenturie) et impériosité invalidante (troubles dits «irritatifs»), rebelles aux traitements conservateurs

¹¹ Cornu JN, Amarenco G, Bruyere F, Chartier-Kastler E, Fatton B, Grise P et al.. Prévalence et prise en charge initiale de l'hyperactivité vésicale en France : une étude transversale. Prog Urol. 2016;26(7):415-24.

¹² Diagnosis and Treatment of Non-Neurogenic Overactive Bladder (OAB) in Adults: an AUA/SUFU Guideline (2019). [https://www.auanet.org/guidelines/overactive-bladder-\(oab\)-guideline#x2906](https://www.auanet.org/guidelines/overactive-bladder-(oab)-guideline#x2906)

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La Commission recommande le même encadrement que celui défini à la LPPR pour les systèmes non rechargeables tout en ajoutant (**texte en gras souligné**) les éléments spécifiques au neuromodulateur rechargeable AXONICS SNM.

La prise en charge est subordonnée :

- à la réalisation d'un test de neurostimulation sacrée d'une durée minimale de sept jours préalable à l'implantation, réalisé par un médecin rééducateur ou un urologue. Ce test doit montrer un bénéfice supérieur à 50 % sur au moins un des critères d'évaluation du test de stimulation pré-implantation (catalogue mictionnel, échelle visuelle analogique) ;
- à l'implantation par un urologue travaillant dans un centre possédant l'infrastructure opératoire adaptée (radiologie) ayant reçu une formation au matériel, à la technique d'implantation et aux paramétrages ;

La recharge périodique du stimulateur par le patient ou un aidant est indispensable.

Le système de neuromodulation sacrée AXONICS SNM permet la réalisation d'exams du corps entier par IRM, sous conditions, avec des appareils jusqu'à 3T.

La télécommande du patient ou le programmeur du médecin doivent être utilisés pour arrêter la stimulation par le neurostimulateur avant l'examen ; ces appareils réactivent la stimulation à l'issue de l'examen d'imagerie.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le comparateur retenu est **le système de neuromodulation sacrée INTERSTIM II, non rechargeable**, au regard des caractéristiques, des modalités de fonctionnement et d'utilisation et des indications superposables à celles d'AXONICS SNM.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de comparer l'efficacité d'AXONICS SNM et la qualité de vie des patients par rapport aux autres neuromodulateurs non rechargeables, ni avec la toxine botulique. Toutefois, les résultats des études cliniques montrent l'efficacité d'AXONICS SNM sur la symptomatologie et les données techniques disponibles rapportent une durée de vie de la batterie d'au moins 15 ans et une compatibilité IRM permettant d'envisager un examen du corps entier pour les patients porteurs de l'ensemble du système. Ces caractéristiques sont de nature à estimer qu'AXONICS SNM a un avantage comparativement au système INTERSTIM II non rechargeable existant.

Malgré l'absence d'études comparatives avec un système rechargeable mais compte tenu de l'intérêt potentiel de la batterie rechargeable et de la compatibilité du système AXONICS SNM avec les exams IRM du corps entier, la Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport au système de neuromodulation sacrée INTERSTIM II, non rechargeable.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

Les données épidémiologiques disponibles (cf. 04.2.2 Épidémiologie de la pathologie) ne permettent pas d'estimer la proportion de patient en échec de traitement de 1^{ère} intention et donc la population cible d'AXONICS SNM dans les indications retenues.

A défaut, une estimation par la population rejointe des neuromodulateurs des racines sacrées remboursés est proposée. Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont donc été utilisées pour estimer la population ayant reçu un neuromodulateur des racines sacrées. 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.

Ainsi, 1367 patients ont reçu un neuromodulateur INTERSTIM I ou II en 2018. Parmi ceux-ci, 933 l'ont reçu dans le cadre d'une primoimplantation, toutes indications confondues. En effet, AXONICS SNM ne devrait être utilisé, dans un premier temps, qu'en primoimplantation, en raison de l'absence de compatibilité avec les électrodes de neuromodulation déjà implantées.

Nombre de patients ayant reçu au moins un neuromodulateur INTERSTIM :

	2016	2017	2018
Toutes implantations	1453	1506	1367
Primo implantations	1083	1020	933

Les diagnostics principaux, reliés et associés de chaque séjour durant lequel un neuromodulateur de la gamme INTERSTIM a été primoimplanté, ont été recherchés.

L'hyperactivité vésicale pouvant être accompagnée d'une incontinence, différents codes en lien avec des troubles urinaires ont pu être employés pour renseigner le PMSI.

Concernant INTERSTIM, ce neuromodulateur ayant des indications fécales et urinaires, on note que les codes R15 (incontinence fécale) et R33 (rétention urinaire) ont été utilisés chez respectivement 121/933 patients et 15/933 patients.

Les indications urinaires, hors rétention, auraient donc concerné, en 2018, au maximum environ 800 patients sans possibilité de distinguer plus précisément les indications ayant conduit à l'implantation d'un neuromodulateur.

La population cible ne peut pas être estimée. A titre informatif, la population rejointe des patients ayant reçu, en primoimplantation, un neuromodulateur des racines sacrées dans les indications retenues serait au maximum d'environ 800 patients par an.