

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

20 octobre 2020

Faisant suite à l'examen du 6/10/2020, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 20/10/2020

CONCLUSIONS

INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI, Neuromodulateur rechargeable des racines sacrées

Demandeur : MEDTRONIC SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC INC (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	Indications telles que décrites sur la LPPR pour le neuromodulateur INTERSTIM II, à savoir : Indications urinaires ▸ Rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (« troubles dits rétentionnistes »), rebelles aux traitements conservateurs. ▸ Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits « irritatifs »), rebelles aux traitements conservateurs. Indications fécales Incontinence fécale, rebelle aux traitements conservateurs, avec un sphincter anal fonctionnel défini comme suit : ▸ Sphincter anal intact (sans lésion ou après réparation sphinctérienne) ; - OU ▸ Sphincter altéré, si la taille de la lésion ne justifie pas la réparation sphinctérienne.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s) :	INTERSTIM II, neuromodulateur non rechargeable des racines sacrées
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 22/10/2019 relatif au INTERSTIM II ; - Aucune étude clinique spécifique à INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI ; - Un comparatif des caractéristiques techniques d'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI et d'INTERSTIM II (neuromodulateur non rechargeable de la gamme du fabricant) distinguant principalement : le caractère rechargeable ou non de la batterie, la capacité et la longévité de la batterie, la taille du boîtier du neuromodulateur, la modalité de génération du champ électrique, l'étendue des paramètres de programmation et la compatibilité IRM des composants implantés.
Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles mentionnées au chapitre 05.2.
Études 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 des dispositifs de neuromodulation INTERSTIM est estimée à 3500 patients par an (3000 patients pour les indications urinaires et moins de 500 patients pour les indications d'incontinence fécale). La population rejointe des 3 dernières années est comprise entre 1400 et 1600 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

Gamme / Composant	Références
Neuromodulateur INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI	97810
Kit de chargeur	RS5200
Electrode INTERSTIM SURESCAN MRI	978A1
Extension percutanée	3560030
Télécommande patient	TH90P02

Le kit de chargeur RS5200 est composé des éléments suivants :

- Une station servant à charger la pile interne du chargeur portatif (CD9000)
- Un chargeur portatif sans fil (WR9220)
- Une ceinture (FP9000)

La télécommande patient TH90P02 est composée des éléments suivants :

- Un terminal portatif (HH90) incluant les applications suivantes :
 - Application Micro Ma Thérapie : A52200
 - Application Micro Médecin : A51200
 - Application du chargeur : A90300
- Un communicateur : TM90
- Un étui pour protéger le terminal HH90
- Un adaptateur secteur pour le terminal HH90

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile pour tous les éléments implantables : neuromodulateur, électrode, extension ;

Unitaire non stérile pour les éléments non implantables : télécommande patient et kit de chargeur.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Indications urinaires

- Rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (« troubles dits rétentionnistes »), rebelles aux traitements conservateurs.

- Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits « irritatifs »), rebelles aux traitements conservateurs.

Indications fécales

Incontinence fécale, rebelle aux traitements conservateurs, avec un sphincter anal fonctionnel défini comme suit :

- Sphincter anal intact (sans lésion ou après réparation sphinctérienne) ;
OU
- Sphincter altéré, si la taille de la lésion ne justifie pas la réparation sphinctérienne.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le compareur proposé est le système de neuromodulation des racines sacrées non rechargeable INTERSTIM II inscrit sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le système de neuromodulation des racines sacrées INTERSTIM II (version non rechargeable de la gamme du fabricant) a été pour la première fois inscrit par arrêté du 27 février 2009 (JO du 5 mars 2009) au chapitre 4 du titre III de la LPPR. Le dernier renouvellement a été prononcé, par arrêté, le 1er avril 2020.

Avant lui, le système INTERSTIM (1er dispositif de la gamme) avait été inscrit en 2002 sur le LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

DMIA, notification par TÜV SÜD product service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le système INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI est composé d'éléments implantables et non implantables :

- Les éléments implantables sont :
 - Un neuromodulateur rechargeable INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI :
 - Le volume du boîtier est de 2,8 cm³ ;
 - La batterie rechargeable a les caractéristiques suivantes :
 - La batterie n'est pas altérée en cas de décharge complète (Technologie Overdrive),
 - Quel que soit le niveau de charge, la batterie peut être chargée intégralement en moins d'une heure,
 - L'intervalle de recharge (sur la base des paramètres de réglage standard) est de 17 jours. Cet intervalle varie en fonction des paramètres de stimulation ; il est théoriquement compris entre un jour et 19 jours.
 - La durée de vie de la batterie serait d'au moins 15 ans.
 - Une électrode INTERSTIM SURESCAN MRI.

- Les éléments non implantables sont :
 - Une télécommande (TH90P02) utilisable exclusivement avec INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI. Elle est destinée au patient afin que celui-ci puisse activer ou non le neuromodulateur, en adapter certains paramètres et vérifier le niveau de charge. Elle est constituée de trois éléments :
 - Un terminal portatif (HH90) : il s'agit d'un appareil portatif fonctionnant avec le système d'exploitation Android et sur lequel plusieurs applications sont installées ;
 - Un communicateur (TM90) : il s'agit d'un appareil portatif qui permet la transmission de données entre le terminal portatif et le neuromodulateur INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI ;
 - Les applications :
 - L'application A52200, destinée au patient, permet d'activer ou non le neuromodulateur, en adapter certains paramètres et vérifier le niveau de charge. Elle est fournie préinstallée sur le terminal portatif (HH90) et ne peut pas être installée sur un autre type d'appareil,
 - L'application de programmation A51200, réservée au médecin, permet de programmer localement le neuromodulateur rechargeable,
 - L'application A90300 permet de contrôler la mise en route du chargeur et son paramétrage.

Les données sont échangées localement entre les éléments du système ; elles ne sont pas transmises à un tiers. Leur accès est réservé au patient et au médecin. La connexion à internet de la télécommande est exclusivement destinée à la mise à jour des applications. Aucune programmation à distance n'est possible.

Compatibilité IRM

Les éléments implantables (le neuromodulateur et l'électrode) sont compatibles, sous conditions, notamment en fonction de la zone d'examen (au-dessus ou en-dessous de la 7^{ème} vertèbre cervicale), avec la réalisation d'IRM de haut champ magnétique (à 1,5 T et 3 T) du corps entier.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI est un neuromodulateur. Il permet la 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. Outre un effet sur la stimulation des muscles striés (col vésical et sphincter anal), la motilité colique est également impactée.

L'action sympathique et parasympathique de la neuromodulation permet d'améliorer voire de rétablir, chez certains patients, la continence urinaire ou fécale.

03.4. ACTE(S)

Dans la classification CCAM (version 64 applicable au 8 août 2020), 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 sous-cutanée d'un générateur de neuromodulation
AHLB018	Implantation d'une électrode test sur une racine nerveuse sacrale pour neuromodulation, par voie transcutanée.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Dans son avis du 22/10/2019¹ relatif à INTERSTIM II (version antérieure non rechargeable d'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI), la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec :

- Dans les indications urinaires
 - o ASR V par rapport à BOTOX (toxine botulique de type A), dans l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire caractérisée par une pollakiurie invalidante par impériosité avec incontinence ;
 - o ASR IV par rapport aux autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs, après échec des traitements de 1ère intention, dans les indications d'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire ainsi que dans les autres situations cliniques impliquant des troubles rétentionnistes et des troubles irritatifs.
- Dans les indications fécales
 - o ASR IV, par rapport aux traitements palliatifs utilisés dans la stratégie thérapeutique actuelle, après échec des traitements conservateurs de 1ère intention.

Cet avis s'appuyait sur les précédents avis rendus sur la gamme INTERSTIM en 2002, 2005, 2008, 2010 et 2013. Dans ces avis, les principales données cliniques concernant INTERSTIM dans les troubles mictionnels sont issues de l'étude prospective, multicentrique, randomisée MDT103.

Les nouvelles données disponibles en 2019 étaient :

- Dans les indications urinaires, 5 nouvelles publications et une analyse intermédiaire de l'étude post-inscription demandée par la Commission :
 - o Une revue systématique non spécifique évaluant l'efficacité et la sécurité des traitements non antimuscariniques dans l'hyperactivité vésicale.
 - o Une étude comparative, randomisée et multicentrique ayant pour objectif de comparer, chez la femme, INTERSTIM aux injections de toxine botulique de

¹ Avis de la CNEDIMTS du 22/10/2019 relatif au INTERSTIM II, neuromodulateur des racines sacrées.

- type A dans le contrôle des épisodes d'incontinence urinaire par urgenturie. Les résultats ont été publiés à 6 et 24 mois chez 386 et 260 patientes.
- Une étude prospective, multicentrique réalisée en deux phases, la première comparative et randomisée, la deuxième non comparative. Durant la première phase, l'étude a comparé INTERSTIM à un traitement médicamenteux standard chez 147 patients ayant une hyperactivité vésicale après échec à au moins un traitement médicamenteux anticholinergique ou antimuscarinique, suivis pendant 6 mois. Durant la deuxième phase, l'étude a inclus 272 patients utilisateurs d'INTERSTIM suivis pendant 5 ans.
 - Une analyse intermédiaire de l'étude post-inscription observationnelle multicentrique SOUNDS (protocole et rapport fournis) réalisée chez 321 patients éligibles à une prise en charge par INTERSTIM en France entre 2014 et 2017 suivis pendant 1 an.
- Dans les indications fécales, 2 nouvelles publications ainsi que les résultats définitifs de l'étude post-inscription demandée par la Commission :
- Une revue systématique non spécifique d'INTERSTIM évaluant l'intérêt de la neuromodulation sacrée (NMS) dans le traitement de l'incontinence fécale et de la constipation.
 - Une étude clinique dont l'objectif était d'évaluer en cross over la NMS avec le dispositif INTERSTIM chez 31 patients pendant 3 mois, prise en compte dans la revue systématique.
 - Un rapport issu de l'étude post-inscription French Fecal Registry réalisée chez 234 patients éligibles à une prise en charge par INTERSTIM en France entre 2014 et 2016, suivis 4 à 8 mois après l'implantation pour le critère principal.

L'ensemble des éléments disponibles a été jugé par la Commission comme étant en faveur d'une amélioration des symptômes dans les troubles mictionnels et dans l'incontinence fécale bien que les limites méthodologiques des études restreignent l'interprétation des résultats.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

La demande de l'industriel repose sur un argumentaire d'équivalence entre les neuromodulateurs INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI et INTERSTIM II, neuromodulateur non rechargeable de la gamme. Il est soutenu par la comparaison des caractéristiques techniques des différents éléments constitutifs de chaque système (boîtier, électrode et télécommande) et la similitude des indications (cf. 01.3 Indication(s) revendiquée(s)) et des conditions d'utilisation.

Tableau de comparaison des boîtiers des neuromodulateurs établi par le demandeur

	INTERSTIM II	INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI
Caractéristiques techniques		
Site d'implantation	Fosse supérieure	Fosse supérieure
Hauteur	44 mm	17 mm
Longueur	51 mm	47 mm
Epaisseur	7,7 mm	5 mm
Volume	14 cc	2,8 cc
Poids	22 g	7,3 g
Matériau	Titane	Titane
IRM compatibilité	Tête 1,5 T	Corps entier 1,5 T et 3 T

	INTERSTIM II	INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI
Batterie		
Type de batterie	Non rechargeable	Rechargeable avec un système de recharge sans fil par induction
Capacité et composition de la batterie	1.3 A-hr, 3.2 V Lithium Anode / Hybrid-Cathode Silver Vanadium Oxide Cell (HCSVO)	11.8 mA-hr, Lithium ion (Li+) chemistry Technologie Overdrive
Longévité de la batterie	4,8 ans	Jusqu'à 15 ans
Trous de suture	Deux petits trous au sommet du dispositif	Un seul trou au sommet du dispositif
Paramètres de stimulation		
Fréquence	2,1 à 130 Hz	3 à 130 Hz
Largeur d'impulsion	60 µs à 450 µs	40 µs à 450 µs
Courant généré	Tension constante	Courant constant
Amplitude	0 à 8,5V	0 mA à 12,5 mA
Type de stimulation	Unipolaire ou bipolaire	Unipolaire ou bipolaire
Mode de stimulation	Continu ou cyclique	Continu ou cyclique

Tableau de comparaison des électrodes établi par le demandeur

	Electrode 3889 (associée à INTERSTIM II)	Electrode 978A1 (associée à INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI)
Site d'implantation	Près du nerf sacré au niveau S3	Près du nerf sacré au niveau S3
Matériaux	- Electrode : 90/10 Platinum Iridium - Ailettes et tube de la gaine : 55D polyurethane	- Electrode : 90/10 Platinum Iridium - Ailettes et tube de la gaine : 55D polyurethane
Diamètre	1,30 mm	1,27 mm
Longueur	23, 33 et 41 cm	23, 33 et 41 cm
Nombre de contacts extrémité distale	4 espacés de 4,32 mm	4 espacés de 2,16 mm
Forme des contacts	Cylindrique	Cylindrique
Longueur des contacts	3 mm	3 mm
Ecartement des contacts	3 mm	3 mm
Connecteur proximal	MP35N alliage Nickel Cobalt	MP35N alliage Nickel Cobalt
IRM Compatibilité	1,5 T tête	1,5 T et 3 T corps entier
Matériau pour IRM compatibilité	Non	Oui Ajout d'un fil tressé en tantalum sur le corps de l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI pour la compatibilité IRM

Tableau de comparaison des télécommandes établi par le demandeur

	Télécommande patient iCon (associée à INTERSTIM II)	Télécommande patient TH90 (associée à INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI)
Composition	1 seul élément	3 éléments : • Télécommande portative (HH90) • Communicateur (TM90) • Applications
Logiciel	Logiciel développé par MEDTRONIC	Application propriété MEDTRONIC : Micro Ma thérapie (A52200)
Modes de communications	Par télémétrie entre la télécommande et le neurostimulateur	Par bluetooth entre la télécommande portative et le communicateur ; Par télémétrie entre le communicateur et le neuromodulateur.
Connectivité à internet	Pas de connectivité	Connexion internet (Wi-Fi) pour la mise à jour de l'application Micro Ma thérapie (A52200) mais non indispensable pour configurer et utiliser le neurostimulateur
Rapport	Intégration du rapport sur l'utilisation de la télécommande	Intégration du rapport des 30 derniers jours d'activité sur l'utilisation de la thérapie
Journal patient	Non	Oui sur les 30 derniers jours
Notification de fin de service du neurostimulateur	Oui	Oui
Tutoriel	Non	Oui via le menu
Langue	Selon la programmation définie par le clinicien via son programmeur	Sélectionnée grâce au système d'exploitation de l'appareil
Ajustement de l'amplitude de la thérapie	Appuyer sur le bouton « plus » ou « moins » pour augmenter ou diminuer l'amplitude de la thérapie.	Appuyez sur les flèches pour augmenter ou diminuer l'amplitude de la thérapie.
Batterie	2 piles AAA	Adaptateur secteur et câble de charge USB

Les principales différences rapportées entre le neuromodulateur rechargeable et la version non rechargeable portent sur :

- *Le caractère rechargeable ou non de la batterie,*
une batterie rechargeable impose que le patient ou un tiers réalisent cette tâche périodiquement.
- *La taille du boîtier du neuromodulateur,*
celle-ci est plus petite pour INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI, ce qui pourrait en faciliter l'implantation et la tolérance.
- *La longévité de la batterie,*
le demandeur estime que celle d'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI pourrait durer au moins trois fois plus longtemps que celle d'un neuromodulateur non rechargeable.
- *La capacité de la batterie,*
celle-ci est plus petite pour INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI ce qui est compensé par le système de recharge
- *La modalité de génération du champ électrique,*

INTERSTIM II délivre une tension constante conduisant à une variation de l'intensité électrique en fonction de la variation d'impédance du milieu, tandis qu'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI délivre une intensité constante ; cette stabilité semble souhaitable car elle permet de mieux cibler les paramètres optimaux.

- *L'étendue des paramètres de programmation,*
la gamme de fréquence est plus étroite pour INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI mais celle des largeurs d'impulsion est plus large. La possibilité de programmer des largeurs d'impulsion plus faibles peut permettre ce réglage pour certains patients qui sinon auraient un paramétrage suboptimal.
- *La compatibilité IRM des composants implantés,*
INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI permet la réalisation d'IRM à haut champ (3 teslas) du corps entier. Cette caractéristique permet au patient de bénéficier de ce type d'examen, s'il était nécessaire.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Non applicable en l'absence d'études cliniques spécifiques.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données mondiales de matériovigilance transmises par le demandeur rapportent que depuis le début de la commercialisation d'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI (en janvier 2020) et jusqu'au 22 septembre 2020, 19 événements (affectant moins de 2% des unités vendues) ont été attribués au neuromodulateur dont 7 en lien avec la recharge et 6 avec la stimulation délivrée.

Concernant l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI, 10 événements (affectant moins de 1% des unités vendues) ont été rapportés. Il s'agit majoritairement de migrations (n=4).

Concernant la télécommande, aucun événement n'a été déclaré.

La comparaison des caractéristiques techniques d'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI et de la version non rechargeable de la gamme du fabricant (INTERSTIM II) montre des différences. Notamment, le caractère rechargeable a un impact sur la réduction de la taille de la batterie et sur sa durée de fonctionnement attendue. Les fonctionnalités principales et les possibilités de réglage de la stimulation sont jugées similaires entre les deux versions à l'exception du changement de modalité de stimulation, en courant constant dans la version proposée, alors que pour INTERSTIM II, la stimulation est en tension constante. Enfin, INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI permet de réaliser des IRM du corps entier avec des appareils délivrant un champ de 3T ce qui offre au patient l'opportunité de réaliser cet examen sans nécessiter l'ablation de son dispositif. Les données de matériovigilance fournies par le demandeur ne révèlent pas d'événements inattendus par leur fréquence ou leur nature. Au total, la Commission considère que ces évolutions techniques sont en faveur d'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

04.1.2.1. INDICATIONS URINAIRES

Les recommandations de l'European Association of Urology (EAU)², fondées sur une analyse de la littérature par un groupe d'experts et publiées en 2018 et rééditées en 2019, précisent la stratégie de prise en charge des patients ayant une incontinence urinaire incluant notamment les troubles irritatifs et rétentionnistes.

Les traitements de première intention sont :

- 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 caractérisée par une pollakiurie invalidante par impériosité avec incontinence, 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^{3,4}.

Selon les recommandations de l'EAU, la neuromodulation sacrée (NMS) ne serait pas plus efficace à 6 mois que l'injection de 200 unités de toxine botulique (Niveau de preuve 1b⁵). La NMS est jugée toutefois plus efficace que la poursuite d'un traitement conservateur ayant échoué (Niveau de preuve 1b⁵).

Des neuromodulateurs non rechargeables et rechargeables sont actuellement inscrits sur la LPPR ; les éléments disponibles ne permettent pas de déterminer sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux neuromodulateurs non rechargeables.

Les autres traitements de deuxième intention sont essentiellement palliatifs⁶:

- dans les états dits "rétentionnistes" : le sondage vésical (à demeure ou par autosondage) ;
- dans l'incontinence par troubles dits "irritatifs" : les poches de recueil, les changes ;
- dans l'impériosité / la pollakiurie sans incontinence : la modification des habitudes de vie (restriction des déplacements), les poches de recueil, les changes.

² 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/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence-2018-large-text.pdf>

³ 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].

⁴ 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].

⁵ 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>

⁶ Haute autorité de santé. Avis de la CNEDIMTS du 03 décembre 2013 concernant INTERSTIM. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/interstim_i_et_ii.pdf [consulté le 10/09/2019].

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

Au vu des données disponibles, la Commission estime qu'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI est un des traitements de 2ème intention des troubles mictionnels réfractaires, après échec des mesures de première intention.

04.1.2.2. INDICATIONS FÉCALES

Les traitements de première intention dits conservateurs sont :

- Conseils hygiéno-diététiques,
- Utilisation de médicaments de lest et de ralentisseurs du transit,
- Rééducation périnéale bien conduite (biofeedback effectué à l'aide d'une sonde trans-anale par un praticien formé à cette pratique, à l'exclusion des techniques d'électro-stimulation).

Un traitement de deuxième intention est envisageable pour une incontinence évoluant depuis plus d'un an. Les données d'interrogatoire doivent être corroborées par les ressources médicales engagées (consultations de spécialiste, traitements médicaux en cours, bilan, séances de rééducation). La persistance du handicap dans le temps permet d'éliminer des troubles de continence passagers, survenant dans certains contextes physiques ou psychologiques et dont l'évolution spontanée est favorable.

Ce traitement de deuxième intention est généralement palliatif.

En fonction de la sévérité des symptômes, la neuromodulation des racines sacrées peut être envisagée comme un traitement symptomatique, en complément ou en alternative des traitements palliatifs. L'espérance de vie, l'âge physiologique et l'existence de comorbidités significatives ou de maladies évolutives graves sont évalués avant toute prise de décision.

Pour limiter le risque d'échec, une attention particulière est portée au contexte psychologique du patient. Sont exclus les patients pour lesquels, pour des raisons psychologiques, il n'est pas possible d'obtenir une adhérence au protocole de traitement et notamment l'acceptation d'un suivi au long cours.

Sont également exclues les situations plus complexes qui doivent encore faire l'objet de protocoles de recherche clinique :

- malformations ano-rectales et pelviennes,
- séquelles de résections rectales,
- délabrement sphinctérien étendu,
- conséquences de la rectite radique et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin,
- affections neurologiques ou maladies de système avérées (sclérose en plaques, sclérodermie, paraplégie...).

La décision tient également compte de l'étiologie de l'incontinence et du degré d'intégrité morphologique du sphincter anal ⁷:

- La NMS est efficace pour un sphincter lésé à moins de 180°. Pour un sphincter lésé à plus de 180°, une reconstruction est requise, mais si l'incontinence persiste, la NMS est recommandée.
- Lorsque l'étiologie est neurogène, les traitements conservateurs sont indiqués en priorité (irrigation transanale, stimulation électrique du sphincter). En cas d'échec, le recours aux alternatives chirurgicales et/ou à la NMS pourra être proposé.

⁷ Abrams P, Andersson K, Apostolidis A, Birder L, Bliss D, Brubaker et al. 6th International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and Treatment of Urinary Incontinence, Pelvic Organ Prolapse, and Fecal Incontinence. *Neurourology and Urodynamics*. 2018; 37(7): 2271-2272.

Dans ces indications, les neuromodulateurs non rechargeables de la gamme INTERSTIM sont actuellement les seuls inscrits sur la LPPR. Concernant les neuromodulateurs rechargeables, tels qu'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI, les éléments disponibles ne permettent pas de déterminer sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux neuromodulateurs non rechargeables.

Enfin, la réparation sphinctérienne est indiquée uniquement en cas de sphincter avec lésion conséquente.

Un autre traitement symptomatique potentiel est la graciloplastie dynamisée. Les résultats inconstants de cette dernière technique ne permettent de la proposer qu'à certains sujets sélectionnés.

En dernière intention, une colostomie iliaque gauche éventuellement complétée d'une irrigation colique peut être envisagée.⁶

Au vu des données disponibles, la Commission estime qu'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI a une place dans la stratégie de prise en charge de l'incontinence fécale rebelle aux traitements conservateurs avec sphincter anal fonctionnel, en traitement de 2ème intention, après échec des mesures de première intention.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission considère que les éléments techniques et les données de matériovigilance disponibles sont de nature à permettre l'extrapolation des résultats d'INTERSTIM II à INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI dans les indications urinaires comme dans les indications fécales.

En conséquence, la Commission considère qu'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI a un intérêt dans le traitement des troubles mictionnels rebelles et dans le traitement de l'incontinence fécale rebelle aux traitements conservateurs avec sphincter anal fonctionnel.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

04.2.1.1. INCONTINENCE URINAIRE

L'incontinence urinaire est une plainte extrêmement fréquente. Les symptômes sont souvent difficiles à traiter et leur prévalence augmente avec l'âge.

Les troubles dits "rétentionnistes" peuvent entraîner à terme une altération de la fonction rénale ; les troubles dits "irritatifs" entraînent une dégradation plus ou moins marquée de la qualité de vie, selon leur sévérité.

Ces troubles sont à l'origine d'un handicap, d'une dégradation de la qualité de vie et d'une gêne importante qui limite la participation aux activités sociales et favorise la dépression.

04.2.1.2. INCONTINENCE FECALE

L'incontinence fécale résulte d'un dysfonctionnement du sphincter anal, soit par lésion de ce dernier, soit par des troubles neurologiques ou traumatisme de la moelle épinière.

L'incontinence fécale correspond à l'émission involontaire de gaz et/ou de selles liquides et/ou solides. Elle est qualifiée de sévère lorsque des selles solides et/ou liquides (à l'exclusion de l'incontinence pour les gaz ou les souillures) surviennent au moins une fois par semaine. Elle est attestée par un calendrier des selles rempli par le patient sur une période de 4 semaines consécutives.

L'incontinence fécale sévère est associée à une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

04.2.2.1. Troubles urinaires

La prévalence de l'incontinence urinaire est difficile à estimer car :

- toutes les personnes qui en souffrent ne consultent pas, et ne sont donc pas recensées ;
- il existe différents types d'incontinence, d'étiologies variées (origine mécanique ou neurologique, consécutive à un accident ou à une maladie) impliquant différents acteurs dans sa prise en charge (médecin traitant, neurologue, urologue, gériatre).

L'incontinence urinaire en médecine générale touche entre 10 et 53 % selon la population étudiée et la définition retenue de l'incontinence urinaire :

- L'incontinence urinaire touche 25 à 40 % des femmes⁸.
- L'incontinence masculine est peu étudiée et mal connue. Moins fréquente que l'incontinence urinaire féminine, l'incontinence urinaire masculine survient chez 3 à 5 % des quadragénaires et augmente ensuite avec l'âge pour concerner 10 % des hommes de 60 ans et 30 % après 90 ans⁹.

La prévalence de la pathologie est difficile à estimer selon le type d'incontinence dont il est question et la population étudiée, en augmentant avec l'âge.

Concernant l'hyperactivité vésicale, une enquête¹⁰ 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'âge¹¹.

Aucune donnée épidémiologique correspondant aux indications spécifiques du système INTERSTIM n'est identifiée.

04.2.2.2. Incontinence fécale

La prévalence de l'incontinence fécale est difficile à estimer car :

- toutes les personnes qui en souffrent ne consultent pas du fait de la gêne et de l'embarras ressentis et ne sont donc pas recensées,
- il existe différents types d'incontinence, d'étiologies variées (origine mécanique ou neurologique, consécutive à une maladie, un traumatisme).

Selon le NICE¹, l'incontinence fécale affecte 1 à 10% des individus, selon la définition et la fréquence retenues pour désigner l'incontinence.

Environ 0,5 à 1% des adultes souffrent régulièrement d'incontinence impactant leur qualité de vie.

⁸ Association Française d'urologie (AFU). Incontinence urinaire de la femme. Fiche info-patient. 2011. <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2012/incontinence-urinaire-femme/incontinence-urinaire-femme.pdf>

⁹ Association Française d'urologie (AFU). Incontinence urinaire masculine. Fiche d'information. 2012. <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2011/incontinence-urinaire-masculine/main.pdf>

¹⁰ Cornu JN, Amarenco G, Bruyere F, Chartier-Kastler E, Fattouh 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.

¹¹ 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)

Aucune donnée épidémiologique correspondant aux indications du système INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI n'est identifiée.

04.2.3. IMPACT

Le système INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI répond à un besoin déjà couvert par les systèmes rechargeables et non rechargeables déjà inscrits sur la LPPR ou par d'autres traitements symptomatiques ou palliatifs de même place dans la stratégie thérapeutique. Toutefois, la possibilité pour le patient de réaliser des examens par IRM 3T pourrait permettre d'améliorer la prise en charge de celui-ci dans le cadre de celle d'autres pathologies.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En l'absence d'autres traitements symptomatiques ou d'alternatives non invasives disponibles, les troubles mictionnels et l'incontinence fécale rebelles aux traitements conservateurs sont susceptibles d'engendrer un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Compte tenu de l'efficacité, sur ces troubles et sur l'incontinence résultante, montrée pour INTERSTIM II, la Commission considère qu'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI a un intérêt en santé publique.

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

Les indications retenues par la Commission sont celles retenues pour le neuromodulateur INTERSTIM II, non rechargeable, à savoir :

Indications urinaires

- **Rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (« troubles dits rétentionnistes »), rebelles aux traitements conservateurs.**
- **Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits « irritatifs »), rebelles aux traitements conservateurs.**

Indications fécales

Incontinence fécale, rebelle aux traitements conservateurs, avec un sphincter anal fonctionnel défini comme suit :

- **Sphincter anal intact (sans lésion ou après réparation sphinctérienne) ;**
OU
- **Sphincter altéré, si la taille de la lésion ne justifie pas la réparation sphinctérienne.**

05 ÉLEMENTS 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 le neuromodulateur non rechargeable INTERSTIM II, avec toutefois des ajustements (**texte en gras souligné**) tenant compte des spécificités du neuromodulateur rechargeable INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI.

Indications urinaires

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.

Indications fécales

Le test de neuromodulation et l'implantation d'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI qui pourrait suivre doivent faire l'objet d'une décision pluridisciplinaire, avec enregistrement du patient dans le registre électronique des thérapies INTERSTIM pour l'incontinence fécale.

Les spécialités représentées lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) sont la chirurgie digestive à orientation colorectale, la gastro-entérologie avec compétence en colo-proctologie, l'exploration fonctionnelle digestive et pelvienne, la radiologie spécialisée (défécographie dynamique, IRM pelvienne dynamique). Un avis psychiatrique doit pouvoir être sollicité.

Lors de la décision, l'étude des antécédents médicaux et le bilan clinique avec calendrier des selles de trois mois et mesure de scores d'incontinence fécale (*Wexner + Faecal Incontinence Quality of Life FIQL score*), sont complétés par un bilan fonctionnel basé au moins sur une manométrie anorectale et un bilan urodynamique en cas de troubles de la continence urinaire associée. L'échographie endo-anale et l'imagerie dynamique de la statique anorectale et pelvienne doivent pouvoir être réalisées au besoin.

Trois des quatre spécialités doivent être représentées au cours de la RCP pour valider la proposition initiale de la NMS au patient et son indication. Un coordonnateur par centre implanteur est le garant de cette démarche et de la validation de la RCP par sa signature.

La réalisation de l'implantation de l'électrode est assurée par un chirurgien colorectal spécialisé dans la prise en charge des troubles fonctionnels anorectaux avec une formation spécifique à la neuromodulation des racines sacrées.

Le test de neurostimulation a une durée d'au moins vingt et un jours et au plus de vingt-huit jours (compte tenu du risque infectieux). Pendant ce test, le patient remplit soigneusement un calendrier des selles. Des modifications des paramètres de stimulation sont réalisées par le personnel soignant dédié, en contact (le plus souvent téléphonique) avec le patient pendant cette période. A l'issue de cette période, la stimulation est arrêtée et les résultats cliniques sont analysés.

Le test est considéré positif en cas de disparition d'au moins 50 % des épisodes d'incontinence, mesurées sur un calendrier des selles sur une période d'au moins vingt et un jours, ainsi qu'un allongement significatif du délai de retenue.

La thérapie exige un suivi systématique, assuré par un personnel soignant dédié, sous contrôle d'un médecin impliqué.

Modalités d'utilisation communes à toutes les indications :

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

Le système de neuromodulation sacrée INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI 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 compareur retenu est le système de neuromodulation sacrée INTERSTIM II, non rechargeable, version antérieure d'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

L'analyse des données techniques comparatives fournies montrent plusieurs évolutions techniques susceptibles d'améliorer la prise en charge du patient porteur d'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI. En particulier, 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'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI a un avantage comparativement au système INTERSTIM II non rechargeable déjà inscrit sur la LPPR.

Malgré l'absence d'études comparatives avec un système de neuromodulation non-rechargeable mais compte tenu de l'intérêt potentiel de la batterie rechargeable et de la compatibilité d'INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI avec les examens 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

En 2019, l'estimation de la population cible des dispositifs de neuromodulation INTERSTIM proposée par la Commission était de 3000 patients par an pour les indications en urologie (toutes indications confondues), et à environ 500 patients par an pour les indications relatives à l'incontinence fécale¹.

Aucune nouvelle donnée épidémiologique correspondant aux indications précises du système INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI n'est identifiée.

Une estimation de la population rejointe des neuromodulateurs des racines sacrées remboursés est proposée. Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont 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.

Le nombre de dispositifs implantés et le nombre de patients traités sont rapportés dans le tableau suivant :

	2015	2016	2017	2018	2019
Primo implantation					
Nombre de neuromodulateur INTERSTIM I ou II ¹²	1241	1141	1080	982	1012
Nombre de patients distincts	1191	1088	1025	935	974
Remplacement					
Nombre de neuromodulateur INTERSTIM I ou II ¹³	417	398	504	467	490
Nombre de patients distincts	413	393	499	456	473
Total de DM posés	1658	1539	1584	1449	1502
Total de patients implantés	1578	1453	1506	1367	1424

Au total, la population cible des dispositifs de neuromodulation INTERSTIM est estimée à 3500 patients par an (3000 patients pour les indications urinaires et moins de 500 patients pour les indications d'incontinence fécale).

La population rejointe des 3 dernières années est comprise entre 1400 et 1600 patients par an.

¹² Codes LPPR 3461322 et 3462468

¹³ Codes LPPR 3465946 et 3490594