

**AVIS SUR LES  
DISPOSITIFS  
MÉDICAUX****INTERSTIM X**

Neuromodulateur non rechargeable du  
système de neuromodulation des racines  
sacrées

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs  
médicaux et des technologies de santé le 19 septembre 2023

Faisant suite à l'examen du 5 septembre 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 19 septembre 2023

**Demandeur** : MEDTRONIC SAS (France)

**Fabricant** : MEDTRONIC INC (États-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#)

**L'essentiel**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indications retenues :</b>                | <p>Celles retenues pour le neuromodulateur INTERSTIM II, à savoir :</p> <p><b>Indications urinaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (troubles dits "rétentionnistes"), rebelle aux traitements conservateurs ;</li><li>– Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits "irritatifs"), rebelles aux traitements conservateurs.</li></ul> <p><b>Indications fécales</b></p> <p>Incontinence fécale, rebelle aux traitements conservateurs, avec un sphincter anal fonctionnel défini comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Sphincter intact (sans lésion ou après réparation sphinctérienne) ; <b>OU</b></li><li>– Sphincter altéré, si la taille de la lésion ne justifie pas la réparation sphinctérienne.</li></ul> |
| <b>Service attendu (SA)</b>                  | <b>Suffisant</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Comparateur(s) retenu(s)</b>              | INTERSTIM II, système non rechargeable des racines sacrées                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Amélioration du Service attendu (ASA)</b> | <b>ASA de niveau IV</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type d'inscription                                                                                                                                                                                      | Nom de marque                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Durée d'inscription                                                                                                                                                                                     | 5 ans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Données analysées                                                                                                                                                                                       | <p><b>Données non spécifiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Une méta-analyse en réseau dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la toxine botulique A, la neuromodulation des racines sacrées et la stimulation périphérique du nerf tibial dans le traitement des symptômes de l'hyperactivité vésicale chez 3029 patients (17 études) avec une durée de suivi entre 1,5 et 24 mois ;</li> <li>– Les résultats finaux de l'étude post-inscription observationnelle multicentrique SOUNDS dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du dispositif INTERSTIM chez 321 patients éligibles à une prise en charge par INTERSTIM en France suivis pendant 5 ans ;</li> <li>– Une étude monocentrique observationnelle avec recueil prospectif dont l'objectif était d'évaluer les résultats fonctionnels à long terme de la neuromodulation des racines sacrées dans le traitement de l'incontinence fécale chez 256 patients avec un suivi médian de 132 mois.</li> </ul> <p><b>Données spécifiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Aucune étude clinique spécifique à INTERSTIM X ;</li> <li>– Un comparatif des caractéristiques techniques d'INTERSTIM X et d'INTERSTIM II distinguant principalement : la longévité de la batterie, la modalité de génération du champ électrique et l'étendue des paramètres de programmation.</li> </ul> |
| <b>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Spécifications techniques</b></li> <li>– <b>Modalités de prescription et d'utilisation</b></li> </ul> | <p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Celles mentionnées au <a href="#">chapitre 5.2.</a></p> <p><b>IRM compatibilité</b></p> <p>Selon la notice du marquage CE, le système implantable constitué du neuromodulateur INTERSTIM X et de l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) est IRM compatible sous conditions, décrites au <a href="#">chapitre 5.2.</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b>                                                                                                    | 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Population cible</b>                                                                                                                                                                                 | Au total, la population cible des dispositifs de neuromodulation INTERSTIM X non rechargeables est estimée à 3 500 patients par an (3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

000 patients pour les indications urinaires et moins de 500 patients pour les indications d'incontinence fécale). À titre informatif, le nombre de patients implantés avec INTERSTIM II, neuromodulateur de génération antérieure, est d'environ 1 360 patients par an.

Avis 1 définitif

# Sommaire

---

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Objet de la demande</b>                                                                           | <b>5</b>  |
| 1.1 Qualification de la demande                                                                         | 5         |
| 1.2 Modèles et références                                                                               | 5         |
| 1.3 Conditionnement                                                                                     | 5         |
| 1.4 Revendications du demandeur                                                                         | 5         |
| <b>2. Historique du remboursement</b>                                                                   | <b>6</b>  |
| <b>3. Caractéristiques du produit</b>                                                                   | <b>6</b>  |
| 3.1 Marquage CE                                                                                         | 6         |
| 3.2 Description                                                                                         | 6         |
| 3.3 Fonctions assurées                                                                                  | 7         |
| 3.4 Acte(s) associé(s)                                                                                  | 7         |
| <b>4. Service attendu (SA)</b>                                                                          | <b>8</b>  |
| 4.1 Intérêt du produit                                                                                  | 8         |
| 4.2 Intérêt de sante publique                                                                           | 23        |
| 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)                                                              | 25        |
| <b>5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b>                                                | <b>25</b> |
| 5.1 Spécifications techniques minimales                                                                 | 25        |
| 5.2 Modalités d'utilisation et de prescription                                                          | 25        |
| <b>6. Amélioration du Service attendu (ASA)</b>                                                         | <b>28</b> |
| 6.1 Comparateur(s) retenu(s)                                                                            | 28        |
| 6.2 Niveau(x) d'ASA                                                                                     | 28        |
| <b>7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b> | <b>28</b> |
| <b>8. Durée d'inscription proposée</b>                                                                  | <b>29</b> |
| <b>9. Population cible</b>                                                                              | <b>29</b> |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – septembre 2023

# 1. Objet de la demande

## 1.1 Qualification 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).

## 1.2 Modèles et références

| Descriptif des produits                                          | Références |
|------------------------------------------------------------------|------------|
| Neuromodulateur INTERSTIM X non rechargeable des racines sacrées | 97800      |
| Télécommande patient pour INTERSTIM X                            | TH90Q02    |

## 1.3 Conditionnement

- Unitaire, stérile pour le neuromodulateur
- Unitaire, non stérile pour la télécommande patient.

## 1.4 Revendications du demandeur

### 1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

Celles définies à la LPPR pour le système de neuromodulation des racines sacrées INTERSTIM II, à savoir :

#### Indications urinaires

- Rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (troubles dits "rétentionnistes"), rebelle aux traitements conservateurs ;
- Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenturie) 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 intact (sans lésion ou après réparation sphinctérienne) ; **OU**
- Sphincter altéré, si la taille de la lésion ne justifie pas la réparation sphinctérienne.

### 1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Système non rechargeable INTERSTIM II actuellement inscrit sur la LPPR.

### 1.4.3 ASA revendiquée(s)

Amélioration du Service Attendu mineure (ASA IV).

## 2. Historique du remboursement

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

Le neuromodulateur INTERSTIM X est l'évolution incrémentale du neuromodulateur INTERSTIM II qui été évalué par pour la première fois par la Commission en 2008<sup>1</sup> (arrêté du 27 février 2009<sup>2</sup>, paru au journal officiel du 05 mars 2009). La dernière évaluation de ce dispositif date du 22 octobre 2019<sup>3</sup> (arrêté du 01 avril 2020<sup>4</sup>, paru au journal officiel du 09 avril 2020). Avant le système INTERSTIM II, le système INTERSTIM I avait été inscrit sur la LPPR suite à l'avis de la Commission du 22 mai 2002<sup>5</sup>. Il a été radié de la LPPR suite à l'avis de la Commission du 09 avril 2019<sup>6</sup>.

L'électrode implantée avec le neuromodulateur INTERSTIM X est l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) qui a été évaluée pour la première fois en 2021<sup>7</sup>. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté<sup>8</sup> du 08 mars 2022 (Journal officiel du 10 mars 2022).

## 3. Caractéristiques du produit

### 3.1 Marquage CE

Classe III, notification par TÜV SÜD (0123), Allemagne.

### 3.2 Description

Le système INTERSTIM X est composé d'éléments suivants :

- Le neuromodulateur non rechargeable INTERSTIM X,
- L'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1),
- La télécommande patient (TH90Q02) constitué de :
  - La télécommande portative (HH90) : un appareil Samsung fonctionnant sous le système d'exploitation Android et sur lequel est installée l'application patient Ma thérapie (A52300)

<sup>1</sup> Avis de la Commission du 10 juin 2008 relatif à INTERSTIM II, neuromodulateur des racines sacrées. HAS ; 2008. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/cepp-1762interstim.pdf> [Consulté le 07/06/2023]

<sup>2</sup> Arrêté du 27 février 2009 relatif à l'inscription du neuromodulateur INTERSTIM II de la société Medtronic France SAS au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 05 mars 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=-F8uy34VPfpPVTmCPJluoqshehkeqO0SDe5aj2fu7k8=> [Consulté le 28/09/2023]

<sup>3</sup> Avis de la Commission du 22 octobre 2019 relatif à INTERSTIM II, neuromodulateur des racines sacrées. HAS ; 2019. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/interstim\\_ii.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/interstim_ii.pdf) [Consulté le 07/06/2023]

<sup>4</sup> Arrêté du 01 avril 2020 portant renouvellement d'inscription du neuromodulateur des racines sacrées INTERSTIM II de la société MEDTRONIC au chapitre 04 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 09 avril 2020. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=bXjpli8BAIZhCihs00Lcniw5UJagoAhlWSi4tLYHSno=> [Consulté le 07/06/2023]

<sup>5</sup> Avis de la Commission du 22 mai 2002 relatif à INTERSTIM I, système neuromodulateur des racines sacrées (S3) implantable. HAS ; 2002. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pp020029.pdf> [Consulté le 07/06/2023]

<sup>6</sup> Avis de la Commission du 09 avril 2019 relatif à INTERSTIM I, neuromodulateur des racines sacrées. HAS ; 2019. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5946\\_INTERSTIM%20I\\_09\\_avril\\_2019\\_\(5946\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5946_INTERSTIM%20I_09_avril_2019_(5946)_avis.pdf) [Consulté le 07/06/2023]

<sup>7</sup> Avis de la Commission du 02 novembre 2021 relatif à INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1), électrode pour système non rechargeable de neuromodulation des racines sacrées. HAS ; 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6670\\_INTERSTIM%20SURESCAN%20MRI%20\(978B1\)\\_2\\_novembre2021\\_\(6670\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6670_INTERSTIM%20SURESCAN%20MRI%20(978B1)_2_novembre2021_(6670)_avis.pdf) [Consulté le 07/06/2023]

<sup>8</sup> Arrêté du 8 mars 2022 portant inscription de l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) de la société MEDTRONIC France inscrits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 10 mars 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=PU42rJrp5aZ5Rv26EBmZPZJY5q0hBbKeRuS6MGrdKkw=> [Consulté le 07/06/2023]

permettant au patient de mettre son neuromodulateur en marche/arrêt, de vérifier l'état de la batterie, dans certains cas, d'ajuster les paramètres de stimulation dans les limites prédéfinies par le médecin, d'activer le mode IRM et de suivre le statut du système. L'application ne peut pas être téléchargée sur un smartphone personnel ;

- Le communicateur (TM90) : un appareil portatif qui communique par bluetooth avec la télécommande portative patient et par télémetrie avec le neuromodulateur INTERSTIM X.

Les données sont échangées localement entre les éléments du système et 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.

Un test de neuromodulation sacrée doit être effectué avant toute implantation. L'électrode implantée est reliée à un neuromodulateur externe à l'aide d'une extension percutanée.

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.

Une fois le dispositif implanté, le système INTERSTIM X fonctionne automatiquement.

Le neuromodulateur non rechargeable des racines sacrées INTERSTIM X est une évolution du neuromodulateur non rechargeable INTERSTIM II. La comparaison des caractéristiques techniques des deux neuromodulateurs est décrite dans le paragraphe 4.1.1.3 Données spécifiques.

### 3.3 Fonctions assurées

La neuromodulation des racines sacrées (NMS) 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.

### 3.4 Acte(s) associé(s)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 72, applicable 01/04/2023), les actes associés à la neuromodulation des racines sacrées 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.                                              |

## 4. Service attendu (SA)

### 4.1 Intérêt du produit

#### 4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

##### 4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 22 octobre 2019<sup>3</sup> relatif au système de neuromodulation INTERSTIM II, la Commission a octroyé un service rendu suffisant dans 2 indications :

- **Urinaires**, à savoir :
  - Rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (troubles dits "rétentionnistes"), rebelle aux traitements conservateurs ;
  - Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits "irritatifs"), rebelles aux traitements conservateurs.
- **Fécales**, à savoir :
  - Incontinence fécale, rebelle aux traitements conservateurs, avec un sphincter anal fonctionnel défini comme suit :
    - Sphincter intact (sans lésion ou après réparation sphinctérienne) ; **OU**
    - Sphincter altéré, si la taille de la lésion ne justifie pas la réparation sphinctérienne.

Elle a retenu des comparateurs et des ASR en fonction des indications :

- **Rétention urinaire chronique** : ASR IV / autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs (sondage vésical dans les états rétentionnistes, poches de recueils, changes, dans l'impériosité et la pollakiurie sans incontinence), après échec des traitements de 1ère intention ;
- **Pollakiurie invalidante** :
  - ASR V / BOTOX (toxine botulique de type A), dans **l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire** caractérisée par une pollakiurie invalidante par impériosité avec incontinence, compte tenu de leur même place dans la stratégie thérapeutique (2ème ligne) et de l'existence des données comparatives disponibles ;
  - ASR IV / autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs (sondage vésical, poches de recueils, changes), après échec des traitements de 1ère intention, dans **les autres situations cliniques** ;
- **Incontinence fécale** : ASR IV / 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 :
  - Une revue systématique non spécifique évaluant l'efficacité et la sécurité des traitements non antimuscariniques dans l'hyperactivité vésicale.
  - Une étude comparative, randomisée et multicentrique ayant pour objectif de comparer, chez la femme, INTERSTIM aux injections de toxine botulique de type A dans le contrôle des

épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie. 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.

En vue du renouvellement de l'inscription, la Commission attend la transmission des résultats définitifs de l'étude post-inscription demandée en 2010 et 2013 pour les indications urinaires. Pour les indications fécales, aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription.

La Commission a également évalué le système rechargeable INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI qui est une évolution du système INTERSTIM II en 2020<sup>9</sup>. Elle a retenu les indications d'INTERSTIM II et s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) par rapport à INTERSTIM II 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 malgré l'absence d'études comparatives avec un système de neuromodulation non rechargeable.

#### 4.1.1.2 Données non spécifiques

Les éléments de preuve non spécifiques fournis par le demandeur concernent les indications :

- Urinaires et fécales : Gamé et al., 2022<sup>10</sup>. Il s'agit d'une enquête en ligne française, réalisée de manière anonyme. L'objectif était d'évaluer les préférences entre un neuromodulateur des racines sacrées non rechargeable (INTERSTIM II) et un neuromodulateur plus petit, rechargeable et compatible IRM corps entier (INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI) chez des patients atteints d'hyperactivité vésicale avec ou sans incontinence urinaire, de rétention urinaire non obstructive et d'incontinence fécale. Les patients étaient contactés par un fournisseur d'études de marché et des urologues qui réalisaient la neuromodulation des racines sacrées en routine. Seules les caractéristiques techniques de ces systèmes avaient été transmises aux participants. Cette enquête comporte de nombreuses limites méthodologiques telles que l'utilisation

<sup>9</sup> Avis de la Commission du 20 octobre 2020 relatif à INTERSTIM MICRO SURESCAN MRI, neuromodulateur rechargeable des racines sacrées. HAS ; 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6265\\_INTERSTIM%20MICRO%20SURESCAN%20MRI\\_20\\_octobre\\_2020\\_\(6265\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6265_INTERSTIM%20MICRO%20SURESCAN%20MRI_20_octobre_2020_(6265)_avis.pdf) [Consulté le 12/06/2023]

<sup>10</sup> Gamé X, Ruffion A, Cornu JN, Phé V, Peyronnet B, Perrouin-Verbe MA, et al. Sacral neuromodulation: Rechargeable versus non-rechargeable device. What would the patient preferences be in France? Prog En Urol. 2022 Sep;32(10):672–80

d'un questionnaire non validé, des résultats subjectifs et descriptifs, la compensation financière pour les participants, l'absence d'informations sur la constitution du panel de 15 000 patients par le fournisseur d'études, l'exclusion d'un nombre important de patients (4 730/4 798 soit 98,6 % des patients ayant répondu au questionnaire du panel) sans justification des motifs et enfin, la majorité des patients (72 %) inclus n'utilisaient pas de système de neuromodulation des racines sacrées. Par conséquent, cette enquête n'a pas été retenue.

#### – Urinaires

- 2 méta-analyses :
  - Lo et al., 2020
  - Liu et al., 2022<sup>11</sup>. L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité des différents traitements utilisés dans l'hyperactivité vésicale chez des patients adultes. Les traitements inclus n'avaient pas la même place dans la stratégie thérapeutique de l'hyperactivité vésicale. Les antimuscariniques et le mirabegron (agoniste puissant et sélectif des récepteurs  $\beta$ 3-adrénérergiques) étaient des traitements de 1ère intention tandis que la toxine botulique A, la neuromodulation des racines sacrées (NMS) et la stimulation périphérique du nerf tibial (PTNS) étaient des traitements de 2<sup>ème</sup> intention. Compte tenu de la disponibilité de la méta-analyse de Lo et al. comparant la NMS aux traitements de la même ligne thérapeutique, susceptible donc d'être plus proche de l'indication revendiquée, à savoir l'hyperactivité vésicale rebelle aux traitements conservateurs, la méta-analyse de Liu et al. n'a pas été retenue.
- Les résultats finaux de l'étude post inscription SOUNDS demandée pour INTERSTIM II pour lesquels sont fournis le protocole et le rapport d'étude datés et signés. La publication de Chartier-Kastler et al., 2021<sup>12</sup> relative aux résultats intermédiaires de cette étude a été également fournie. Compte tenu de la disponibilité des résultats finaux et de la prise en compte des résultats intermédiaires dans l'avis du 22 octobre 2019 relatif à INTERSTIM II, cette publication n'est pas retenue.

#### – Fécales

- Leo et al., 2020
- Meurette et al., 2021. Il s'agit des résultats finaux de l'étude post inscription demandée pour INTERSTIM II dans les indications fécales. Le protocole et le rapport final de cette étude avaient été fournis lors du renouvellement d'INTERSTIM II en 2019. Ces résultats avaient déjà été analysés dans l'avis du 22 octobre 2019 relatif à INTERSTIM II. Par conséquent, cette publication ne sera pas décrite dans cet avis.

### ➔ Indications urinaires

#### Méta-analyse de Lo et al., 2020

Il s'agit d'une méta-analyse en réseau (comparaisons directes et indirectes) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la toxine botulique A, la neuromodulation des racines sacrées (NMS) et la stimulation périphérique du nerf tibial (PTNS) dans le traitement des symptômes de l'hyperactivité vésicale.

<sup>11</sup> Liu P, Li Y, Shi B, Zhang Q, Guo H. Comparison of different types of therapy for overactive bladder: A systematic review and network meta-analysis. Front Med. 2022 Oct 20;9:1014291

<sup>12</sup> Chartier-Kastler E, Le Normand L, Ruffion A, Dargent F, Braguet R, Saussine C, et al. Sacral Neuromodulation with the InterStimTM System for Intractable Lower Urinary Tract Dysfunctions (SOUNDS): Results of Clinical Effectiveness, Quality of Life, Patient-Reported Outcomes and Safety in a French Multicenter Observational Study. Eur Urol Focus. 2021 Nov;7(6):1430–7

La recherche systématique avait été effectuée entre janvier 1995 et septembre 2019 par interrogation de bases de données électroniques (PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Wiley et ClinicalTrial.gov).

Les critères de sélection étaient des essais contrôlés randomisés publiés en anglais, comparant la toxine botulique A, la NMS et la PTNS entre eux ou avec un placebo pour le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'adulte avec un suivi minimum de 12 semaines pour les critères d'efficacité.

La méta-analyse portait sur 17 essais contrôlés randomisés incluant 3029<sup>13</sup> patients dont :

- 1544 traités par la toxine botulique A (11 études) ;
- 255 traités par la NMS (4 études) ;
- 180 traités par la PTNS (4 études) ;
- 1050 traités par un placebo (n=988 dans 12 études), un traitement conservateur (n=20 dans 1 étude) ou la NMS retardée (n=42 dans 1 étude).

Les dispositifs utilisés dans les essais n'étaient pas mentionnés.

La durée de suivi variait entre 1,5 et 24 mois.

Les patients de la majorité des études (16/17 études) étaient réfractaires ou intolérants au traitement médicamenteux.

Selon l'analyse du risque des biais Rob 2, 6 études avaient un faible risque de biais, 7 études avaient quelques réserves et 4 avaient un risque élevé de biais.

Les données avaient été analysées avec un modèle à effet aléatoire.

Trois critères d'efficacité avaient été analysés : la fréquence urinaire (9 études), l'incontinence urinaire (7 études) et l'amélioration des symptômes d'au moins de 50 % (8 études).

Deux critères de sécurité avaient été analysés : les infections urinaires (10 études) et la rétention urinaire nécessitant le cathétérisme intermittent (11 études).

Dans les tableaux ci-dessous, le triangle supérieur représente la méta-analyse classique (comparaisons directes par pair) et le triangle inférieur représente la méta-analyse en réseau (comparaisons directes et indirectes).

**Fréquence urinaire (nombre de mictions) par jour : différence moyenne standardisée (intervalle de confiance à 95%)**

|                    | Placebo               | Toxine botulique A    | PTNS                  | NMS                  |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Placebo            | 0                     | -0,65 (-0,24 ; 1,06)  | -0,37 (-0,03 ; 0,70)  | -1,12 (-0,53 ; 1,71) |
| Toxine botulique A | -1,72 (-1,23 ; 2,21)  | 0                     | -1,02 (-1,55 ; -0,48) |                      |
| PTNS               | -0,80 (-0,15 ; 1,14)  | -0,92 (-1,59 ; -0,26) | 0                     |                      |
| NMS                | -8,10 (-4,04 ; 12,16) | -6,38 (-2,29 ; 10,47) | -7,30 (-3,19 ; 11,41) | 0                    |

**Incontinence urinaire (nombre de fuites) par jour : différence moyenne standardisée (intervalle de confiance à 95 %)**

|                    | Placebo                | Toxine botulique A    | PTNS                  | NMS                  |
|--------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Placebo            | 0                      | -0,84 (-0,06 ; 1,62)  | -1,49 (-0,70 ; 2,28)  | -2,10 (-1,12 ; 3,07) |
| Toxine botulique A | -1,96 (-0,92 ; 3,00)   | 0                     | -0,54 (-0,03 ; 1,06)  |                      |
| PTNS               | -2,05 (-0,56 ; 3,53)   | -0,08 (-1,37 ; 1,53)  | 0                     |                      |
| NMS                | -10,96 (-8,60 ; 13,31) | -8,99 (-6,42 ; 11,57) | -8,91 (-6,12 ; 11,70) | 0                    |

<sup>13</sup> Le nombre de patients mentionné dans la publication était de 3038 patients. Or, en additionnant le nombre de patients de chaque étude à partir du tableau décrivant les caractéristiques des études, nous obtenons 3029 patients.

L'ordre de classement du traitement du plus efficace au moins efficace pour la fréquence urinaire était le suivant : NMS, toxine botulique, PTNS et placebo.

L'ordre de classement du traitement du plus efficace au moins efficace pour l'incontinence urinaire était le suivant : NMS, PTNS, toxine botulique et placebo.

Les valeurs chiffrées des probabilités de classement n'étaient pas précisées dans la publication.

Pour le critère d'amélioration des symptômes d'au moins de 50 %, en raison d'une incohérence significative, la méta-analyse en réseau n'avait pas été réalisée.

*D'un point de vue méthodologique, cette méta-analyse présente les limites suivantes :*

- *Durée de suivi hétérogène ;*
- *Inclusion des études ne correspondant pas aux critères de sélection : durée de suivi inférieure à 12 semaines (1 étude) et des comparateurs actifs considérés comme placebo (2 études) ;*
- *Hétérogénéité des centres en termes de dose de toxine botulique A et de protocole de stimulation ;*
- *Faible nombre de patients traités par la NMS et la PTNS par rapport au nombre de patients traités par la toxine botulique A ;*
- *Risque élevé de biais pour les quatre études relatives à la NMS ;*
- *Absence d'informations sur les dispositifs utilisés dans les études incluses ;*
- *Pertinence clinique des différences rapportées entre les traitements non renseignée ;*
- *Absence de valeurs chiffrées des probabilités de classement limitant l'interprétation de l'ordre du classement des différents traitements.*

## Étude post-inscription SOUNDS

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique (n=25 sites) prospective réalisée chez les patients implantés entre 2014 et 2017.

L'objectif était d'évaluer, jusqu'à 5 ans de suivi, l'efficacité et la sécurité du dispositif INTERSTIM. Les critères d'évaluation n'étaient pas hiérarchisés (gêne urinaire, mictions, fuites, qualité de vie, symptômes urinaires, incontinence fécale, évènements indésirables).

### Méthode

Les critères d'inclusion étaient tous les patients  $\geq 18$  ans ayant une incontinence urinaire et éligibles à une prise en charge par INTERSTIM en France.

Le processus de recrutement des sites mis en place pour assurer un échantillon représentatif de l'ensemble des centres implantant le dispositif était détaillé. Le nombre de patients inclus avait été comparé à l'ensemble des centres planteurs et aux données de vente d'INTERSTIM dans les indications urinaires. La stratification des centres avait été établie selon le statut et le volume d'activité, et la représentativité en termes de répartition géographique avait été testée via un test de Chi-deux indiquant l'absence de différence statistiquement significative par rapport aux 99 centres éligibles pour participer à l'étude. Aucun centre n'avait inclus plus de 15% des patients. Néanmoins, les caractéristiques des centres ayant inclus les patients n'avaient pas été comparées aux caractéristiques des centres n'ayant pas inclus les patients. Dans ces centres, la description des patients ayant eu le test mais non inclus dans l'étude n'était pas détaillée.

Le nombre de sujets nécessaires pour évaluer le taux de révision / explantation était de 250 patients sur 2 ans (200 en primo-implantation et 50 en renouvellement).

Au total, 321 patients avaient été inclus répartis en plusieurs groupes de patients

- Groupe 1 : patients ayant eu une phase-test positive et bénéficiant d'une primo-implantation, suivis jusqu'à 5 ans après implantation (n=182).
- Groupe 2 : patients bénéficiant d'un renouvellement d'implantation, suivis jusqu'à 5 ans après implantation (n=65).
- Groupe 3 : patients ayant eu une phase-test négative et donc non implantés, dont les données de suivi étaient collectées jusqu'à un an après la dernière visite de la phase test (n=55).
- Échecs de sélection (screen failures) : patients ni testés ni implantés (refus de consentement, perdus de vue, etc.) (n=19).

Le protocole prévoyait une collecte des données lors des 2 premières visites de suivi selon la pratique clinique des centres la première année après l'implantation (groupes 1, 2 et 3). Puis, pour les groupes 1 et 2 uniquement, une collecte de données lors des visites annuelles jusqu'à 5 ans après l'implantation (visites 3, 4, 5, 6) avait été réalisée.

## Résultats

Parmi les 321 patients inclus, 301 avaient été testés et 247 implantés par le neurostimulateur INTERSTIM (I et II). L'analyse en ITT portait sur les 301 patients.

### Caractéristiques des patients à l'inclusion

|                        | Échecs de sélection<br>(N = 19) | Primo-implantés<br>(N = 182) | Réimplantés<br>(N = 65) | Non implantés<br>(N = 54) | Total<br>(N = 320) |
|------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------|
| Age médian (ans)       | 60                              | 61                           | 67                      | 66                        | 63                 |
| Femme, n (%)           | 16 (84,2 %)                     | 157 (86,3 %)                 | 60 (92,3 %)             | 35 (64,8 %)               | 268 (83,8 %)       |
| Étiologie, n (%)       |                                 |                              |                         |                           |                    |
| Rétention              | 2 (7 %)                         | 13 (45 %)                    | 5 (17 %)                | 9 (31 %)                  | 29 (9,1 %)         |
| Hyperactivité vésicale | 17 (6 %)                        | 169 (58 %)                   | 60 (21 %)               | 45 (15 %)                 | 291 (90,9 %)       |
| Double incontinence    | 0 (0,0 %)                       | 29 (64 %)                    | 11 (24 %)               | 5 (11 %)                  | 45 (14,1 %)        |

Les symptômes les plus fréquents étaient l'urgenterie (61,1 %), la pollakiurie (27,9 %) et la rétention urinaire (8,6%). La durée médiane depuis l'apparition du principal symptôme était de 6 ans. L'origine étiologique du principal symptôme était le plus souvent fonctionnelle (258/301, 85,7 %), ou neurologique pour certains patients (43/301, 14,3 %).

Les modèles de dispositifs implantés étaient pour :

- Le neuromodulateur : INTERSTIM I (7/245, 3 %) et INTERSTIM II (238/245, 97 %) ;
- L'électrode : 3093 (184/235, 78 %) et 3889 (51/235, 22 %).

### Résultats des critères d'efficacité à 5 ans de suivi

|                                                         | Tous les patients<br>(n=247) |                                          |                                         | Primo-implantés<br>(n= 182)              |                                         | Réimplantés<br>(n= 65)                   |                                         |
|---------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                         | Données disponibles – n (%)  | Variation absolue - moyenne (écart-type) | Variation relative moyenne (écart-type) | Variation absolue - moyenne (écart-type) | Variation relative moyenne (écart-type) | Variation absolue - moyenne (écart-type) | Variation relative moyenne (écart-type) |
| Gêne urinaire – échelle NRS <sup>14</sup> entre 0 et 10 | 151 (61 %)                   | - 4,0 (3,1)                              | -48,6 (40,6)                            | - 4,2 (3,1)                              | -52,2 (38,1)                            | - 3,4 (2,9)                              | -38,7 (45,9)                            |

<sup>14</sup> Échelle NRS (Numeric Rating Scale) varie de 0 « pas de gêne » à 10 « forte gêne ».

|                                                                  | Tous les patients<br>(n=247) |                                          |                                         | Primo-implantés<br>(n= 182)              |                                         | Réimplantés<br>(n= 65)                   |                                         |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                  | Données disponibles – n (%)  | Variation absolue - moyenne (écart-type) | Variation relative moyenne (écart-type) | Variation absolue - moyenne (écart-type) | Variation relative moyenne (écart-type) | Variation absolue - moyenne (écart-type) | Variation relative moyenne (écart-type) |
| <b>Qualité de vie</b>                                            |                              |                                          |                                         |                                          |                                         |                                          |                                         |
| <b>Score DITROVIE<sup>15</sup> – échelle entre 10 et 50</b>      | 138 (56 %)                   | - 13,0 (10,1)                            | Non prévu au protocole                  | -13,5 (10,3)                             | Non prévu au protocole                  | - 11,7 (9,5)                             | Non prévu au protocole                  |
| <b>Score EQ-5D-5L<sup>16</sup> – échelle entre 0 et 1</b>        | 140 (57 %)                   | 0,06 (0,29)                              | Non prévu au protocole                  | 0,03 (0,31)                              | Non prévu au protocole                  | 0,04 (0,28)                              | Non prévu au protocole                  |
| <b>EQ-5D-5L VAS – échelle visuelle analogique entre 0 et 100</b> | 140 (57 %)                   | 8,2 (23,0)                               | Non prévu au protocole                  | 8,7 (24,5)                               | Non prévu au protocole                  | 6,3 (18,2)                               | Non prévu au protocole                  |
| <b>Symptômes urinaires (questionnaire USP<sup>17</sup>)</b>      |                              |                                          |                                         |                                          |                                         |                                          |                                         |
| <b>Score USP 1 (incontinence urinaire) – échelle de 0 à 9</b>    | 117 (47 %)                   | - 1,3 (2,9)                              | Non prévu au protocole                  | - 1,2 (2,9)                              | Non prévu au protocole                  | - 1,3 (3,0)                              | Non prévu au protocole                  |
| <b>Score USP 2 (hyperactivité vésicale) – échelle de 0 à 21</b>  | 133 (54 %)                   | - 4,7 (4,6)                              | Non prévu au protocole                  | - 4,6 (4,6)                              | Non prévu au protocole                  | - 4,8 (4,4)                              | Non prévu au protocole                  |
| <b>Score USP 3 (dysurie) – échelle de 0 à 9</b>                  | 141 (57 %)                   | - 0,5 (2,1)                              | Non prévu au protocole                  | - 0,7 (2,3)                              | Non prévu au protocole                  | - 0,03 (1,4)                             | Non prévu au protocole                  |
| <b>Hyperactivité vésicale (n=229)</b>                            |                              |                                          |                                         |                                          |                                         |                                          |                                         |
| <b>Nombre de mictions quotidiennes</b>                           | 101 (44 %)                   | -2,3 (3,9)                               | -11,6 (52,6)                            | - 2,2 (3,8)                              | -9,9 (57,9)                             | - 2,6 (4,4)                              | -17,1 (28,4)                            |
| <b>Nombre de fuites quotidiennes</b>                             | 95 (41 %)                    | - 2,0 (3,7)                              | -17,0 (213,1)                           | - 1,8 (2,8)                              | -26,5 (181,2)                           | - 2,5 (5,8)                              | 14,4 (298,8)                            |
| <b>Rétention urinaire (n=18)</b>                                 |                              |                                          |                                         |                                          |                                         |                                          |                                         |
| <b>Nombre d'auto-sondage</b>                                     | 4 (22 %)                     | - 2,7 (1,8)                              | -68,8 (47,3)                            | - 2,7 (1,8)                              | -68,8 (47,3)                            | Non disponible                           | Non disponible                          |

<sup>15</sup> Le score de qualité de vie DITROVIE est gradé de 10 à 50, les plus petites valeurs correspondant à une meilleure qualité de vie. Ce score est spécifique des troubles urinaires.

<sup>16</sup> Le questionnaire EQ-5D-5L est composé de cinq dimensions permettant de calculer un index final entre 0 et 1. Un index proche de 1 correspond à une meilleure qualité de vie.

<sup>17</sup> Le questionnaire USP « Urinary Symptoms Profile » permet d'évaluer les symptômes urinaires. Il est composé de 13 items et 3 dimensions, indépendamment de l'étiologie de l'incontinence urinaire. Les 3 dimensions sont les suivantes : l'incontinence urinaire à l'effort (USP 1, score variant de 0 à 9) ; l'hyperactivité vésicale (USP 2, score variant de 0 à 21) et la dysurie (USP 3, score variant de 0 à 9). Des valeurs inférieures représentent de meilleurs symptômes urinaires.

|                                                         | Tous les patients<br>(n=247) |                                          |                                         | Primo-implantés<br>(n= 182)              |                                         | Réimplantés<br>(n= 65)                   |                                         |
|---------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                         | Données disponibles – n (%)  | Variation absolue - moyenne (écart-type) | Variation relative moyenne (écart-type) | Variation absolue - moyenne (écart-type) | Variation relative moyenne (écart-type) | Variation absolue - moyenne (écart-type) | Variation relative moyenne (écart-type) |
| <b>Double incontinence (n=40)</b>                       |                              |                                          |                                         |                                          |                                         |                                          |                                         |
| <b>Score de Wexner<sup>18</sup> – échelle de 0 à 20</b> | 16 (40 %)                    | - 4,5 (6,9)                              | Non prévu au protocole                  | - 4,6 (7,4)                              | Non prévu au protocole                  | - 4,4 (6,6)                              | Non prévu au protocole                  |

A 5 ans de suivi, 62,5 % (n = 70/112) des patients du groupe primo-implantés et 65,0 % (n = 26/40) des patients réimplantés avaient été considérés comme ayant atteint ou dépassé leurs objectifs fixés par les cliniciens.

Pour chaque critère, les analyses en sous-groupes chez les patients ayant une hyperactivité vésicale (229/247) rapportent des résultats similaires.

Sur les 247 patients ayant une hyperactivité vésicale, 145 avaient une incontinence urinaire. À 5 ans de suivi, la réduction du nombre de mictions et de fuites quotidiennes était pour cette sous population respectivement en variation absolue de -3,0 et -2,8 et en variation relative de -21,4 et -59,3.

Pour les données manquantes, l'analyse de sensibilité par imputation multiple avait été réalisée pour 2 critères : nombre de mictions et nombre de fuites. Aucune gestion des données manquantes n'avait été mise en place pour les autres critères.

*D'un point de vue méthodologique, cette étude présente les limites suivantes :*

- Population de patients hétérogène avec peu de patients en rétention urinaire (9,1%),
- Caractéristiques des centres ayant inclus les patients n'ont pas été comparées aux caractéristiques des centres n'ayant pas inclus les patients,
- Nombre de paramètres évalués multiple sans seuils ou variation définis a priori et permettant d'évaluer la pertinence clinique des résultats observés,
- Données manquantes entre 39 % et 53 % selon les critères évalués pour l'ensemble des patients.

→ Par conséquent, les résultats sont exploratoires.

## ➔ Indications fécales

### Leo et al., 2020

Il s'agit d'une étude monocentrique (1 centre au Royaume-Uni) observationnelle avec recueil prospectif dont l'objectif était d'évaluer les résultats fonctionnels à long terme de la neuromodulation des racines sacrées (NMS) dans le traitement de l'incontinence fécale.

### Méthode :

Les critères d'inclusion des patients étaient les patients atteints d'incontinence fécale ; implantés avec un système INTERSTIM I ou II, associé aux électrodes 3889 et/ou 3093 après échec de tous les

<sup>18</sup> Le score de Wexner permet d'évaluer la sévérité de l'incontinence fécale avec une gradation de 0 à 20, les scores inférieurs représentant une meilleure continence fécale.

traitements conservateurs disponibles pour l'incontinence fécale et ayant eu une phase de test positive avec la NMS.

Les patients ayant une durée de suivi de moins de 5 ans ou des données incomplètes avaient été exclus.

Le critère de jugement principal (CJP) était l'incontinence fécale mesurée par le score St Mark<sup>19</sup>. Il était collecté de la base de données du centre au moment de l'inclusion, à 6 mois et au dernier suivi qui variait entre 12 et 270 mois. Pour le suivi à long terme, les patients étaient contactés par téléphone afin de recueillir le score St Mark. L'efficacité de la NMS était définie comme une réduction d'au moins 50 % du score d'incontinence fécale.

Aucune hypothèse n'avait été définie a priori sur ce CJP et le nombre de sujets nécessaires n'avait pas été calculé.

La durée de suivi minimale était de 5 ans.

### Résultats :

Au total, 256 patients implantés entre janvier 1996 et décembre 2014 avaient été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients au moment de l'implantation était de 52 ans. L'incontinence fécale était impérieuse (25 %), passive (17,9 %) ou mixte (57 %).

La période médiane de suivi était de 132 mois (minimum : 60 et maximum : 276). Les données de suivi à long terme étaient disponibles pour 185 soit 72,2 % des patients inclus. Parmi les 71 patients (27,7 %) n'ayant pas de données de suivi à long terme, 7 étaient décédés, 11 avaient refusé de participer au suivi et 53 n'étaient pas joignables.

En l'absence de la maîtrise de la puissance, l'analyse statistique n'est pas rapportée.

| Suivi                                                                        | À l'inclusion<br>N=256 | À 6 mois<br>N=256   | À long terme (mini-<br>mum 5 ans)<br>N=185 |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|--------------------------------------------|
| Score médian St Mark<br>(Étendue)                                            | 19/24<br>(9–24)        | 7/24<br>(0–24)      | 10/24<br>(0–21)                            |
| <b>Succès du traitement</b>                                                  |                        |                     |                                            |
| Part des patients ayant une réduction<br>d'au moins de 50 % du score St Mark | /                      | 65,2 %<br>(167/256) | 62,1 %<br>(115/185)                        |
| <b>Échec du traitement</b>                                                   |                        |                     |                                            |
| Part des patients ayant une réduction de<br>moins de 50 % du score St Mark   | /                      | 31,6 %<br>(81/256)  | 24,3 %<br>(45/185)                         |
| Part des patients n'ayant pas de varia-<br>tion du score St Mark             | /                      | 2,0 %<br>(5/256)    | 7,0 %<br>(13/185)                          |
| Part des patients ayant une augmenta-<br>tion du score St Mark               | /                      | 1,2 %<br>(3/256)    | 6,5 %<br>(12/185)                          |

*D'un point de vue méthodologique, cette étude présente les limites suivantes :*

- Caractère monocentrique, ce qui pose le problème de la représentativité de la population ;
- Durée de suivi hétérogène entre 60 et 276 mois ;

<sup>19</sup> Le score St Mark permet d'évaluer la sévérité de l'incontinence fécale en prenant en compte la nature et la fréquence de la continence. Il varie entre 0 et 24, les scores inférieurs représentant une meilleure continence fécale.

- Absence d'hypothèse à priori et de calcul du nombre de sujets nécessaires ;
- Exclusion des patients avec des données incomplètes, un biais de sélection ne peut donc être exclu ;
- Lors du suivi à long terme, 30 % des données manquantes impliquant un biais d'attrition.

#### 4.1.1.3 Données spécifiques

Aucune étude spécifique au DM n'est fournie.

La demande de l'industriel repose sur une comparaison des caractéristiques techniques des neuro-modulateurs INTERSTIM X et INTERSTIM II.

Tableau de comparaison des caractéristiques techniques des neuromodulateurs établi par le demandeur

|                                    | INTERSTIM II (3058)                                                                                                                                                                                                            | INTERSTIM X (97800)                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Caractéristiques techniques</b> |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Site d'implantation</b>         | Fosse supérieure                                                                                                                                                                                                               | Fosse supérieure                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Hauteur</b>                     | 44 mm                                                                                                                                                                                                                          | 44 mm                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Longueur</b>                    | 51 mm                                                                                                                                                                                                                          | 51 mm                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Epaisseur</b>                   | 7,7 mm                                                                                                                                                                                                                         | 7,7 mm                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Volume</b>                      | 12,5 cc                                                                                                                                                                                                                        | 12,5 cc                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Poids</b>                       | 22 g                                                                                                                                                                                                                           | 22 g                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Matériau</b>                    | Titane                                                                                                                                                                                                                         | Titane                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>IRM compatibilité</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1,5 T tête uniquement sous conditions si relié à l'électrode 3889</li> <li>– 1,5 T et 3 T corps entier sous conditions si relié à l'électrode INTERSTIM Surescan MRI 978B1</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1,5 T tête uniquement sous conditions si relié à l'électrode 3889</li> <li>– 1,5 T et 3 T corps entier sous conditions si relié à l'électrode INTERSTIM Surescan MRI 978B1</li> </ul> |
| <b>Batterie</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Type de batterie</b>            | Non rechargeable                                                                                                                                                                                                               | Non rechargeable                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Longévité de la batterie</b>    | <b>4,8 ans</b>                                                                                                                                                                                                                 | <b>10,2 ans</b>                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Paramètres de stimulation</b>   |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Fréquence</b>                   | <b>2,1 à 130 Hz</b>                                                                                                                                                                                                            | <b>3 à 130 Hz</b>                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Largeur d'impulsion</b>         | <b>60 µs à 450 µs</b>                                                                                                                                                                                                          | <b>40 µs à 450 µs</b><br><b>La réduction de la largeur d'impulsion offre des possibilités plus fines de programmation des paramètres de stimulation</b>                                                                        |
| <b>Courant généré</b>              | <b>Tension constante</b>                                                                                                                                                                                                       | <b>Courant constant</b>                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Amplitude</b>                   | 0 à 8,5 V                                                                                                                                                                                                                      | 0 mA à 12,5 mA                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Type de stimulation</b>         | Unipolaire ou bipolaire                                                                                                                                                                                                        | Unipolaire ou bipolaire                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Mode de stimulation</b>         | Continu ou cyclique                                                                                                                                                                                                            | Continu ou cyclique                                                                                                                                                                                                            |

Les principales différences rapportées entre les neuromodulateurs INTERSTIM II et INTERSTIM X portent sur :

- La longévité de la batterie : elle est doublée pour INTERSTIM X par rapport à INTERSTIM II ;
- La modalité de génération du champ électrique : la stimulation générée en courant constant avec INTERSTIM X vise à optimiser la qualité de la stimulation délivrée.
- L'étendue des paramètres de programmation :
  - La fréquence minimale de stimulation est augmentée pour INTERSTIM X de 2,1Hz à 3Hz
  - La largeur d'impulsion minimale est réduite pour INTERSTIM X de 60µs à 40µs permettant de réaliser une programmation plus fine des paramètres de stimulation.

#### 4.1.1.4 Événements indésirables

### Événements indésirables des essais cliniques

#### → Indications urinaires

Lo et al., 2020

Incidence des infections des voies urinaires : Odds ratio (intervalle de confiance à 95 %)

|                    | Placebo                   | Toxine botulique A        | PTNS                | NMS                |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|--------------------|
| Placebo            | 1                         | <b>2,54 (1,89 ; 3,44)</b> |                     |                    |
| Toxine botulique A | <b>3,06 (2,26 ; 4,15)</b> | 1                         | 0,20 (0,01 ; 4,35)  | 0,33 (0,19 ; 0,56) |
| PTNS               | 0,57 (0,03 ; 12,62)       | 0,19 (0,01 ; 4,06)        | 1                   |                    |
| NMS                | 10,73 (0,39 ; 1,38)       | <b>0,24 (0,14 ; 0,42)</b> | 1,28 (0,06 ; 29,29) | 1                  |

Rétention urinaire nécessitant le cathétérisme intermittent : Odds ratio (intervalle de confiance à 95 %)

|                    | Placebo                    | Toxine botulique A         | PTNS               | NMS                       |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|---------------------------|
| Placebo            | 1                          | <b>5,95 (3,08 ; 11,46)</b> |                    |                           |
| Toxine botulique A | <b>6,92 (3,18 ; 15,06)</b> | 1                          | 0,20 (0,01 ; 4,34) | <b>0,01 (0,00 ; 0,23)</b> |
| PTNS               | 1,29 (0,05 ; 31,93)        | 0,19 (0,01 ; 4,19)         | 1                  |                           |
| NMS                | 0,08 (0,00 ; 1,46)         | 0,01 (0,00 ; 0,19)         | 0,06 (0,00 ; 4,01) | 1                         |

L'ordre de classement du traitement ayant moins d'infections urinaires au plus d'infections urinaires était le suivant : PTNS, NMS, placebo et toxine botulique A.

L'ordre de classement du traitement ayant moins de cathétérisme intermittent pour rétention urinaire au plus de cathétérisme intermittent était le suivant : NMS, placebo, PTNS et toxine botulique A.

Les valeurs chiffrées des probabilités de classement n'étaient pas précisées dans la publication.

### Étude post-inscription SOUNDS

À 5 ans de suivi, les événements indésirables (EI) rapportés chez les patients implantés (n=247) étaient :

- EI liés au dispositif : 381 EI chez 179/247 patients soit 72 % ;
- EI liés à l'intervention : 43 EI chez 34/247 patients soit 14 % ;
- EI graves liés au dispositif : 51 EI graves chez 36/247 patients soit 15 % ;
- EI graves liés à l'intervention : 12 EI graves chez 10/247 patients soit 4 % ;

- Dysfonctionnements du dispositif : 51 dysfonctionnements chez 40/247 patients soit 16 % ;

La nature des EI rapportés était :

- Diminution de l'efficacité du dispositif : 156 EI chez 110/247 patients soit 45 % ;
- Problème de source d'alimentation : 25 EI chez 24/247 soit 10 % ;
- Douleur au niveau du site d'implantation : 20 EI chez 17/247 soit 7 % ;
- Défaillance du dispositif : 17 chez 17/247 soit 7 % ;
- Erreur d'utilisation du dispositif : 17 chez 16/247 soit 6 % ;
- Infection au site d'implantation : 13 chez 10/247 soit 4 % ;
- Migration de l'électrode : 19 chez 14/247 soit 6 % ;
- Problème d'impédance électrique : 11 chez 10/247 soit 4 % ;
- Douleur au niveau du dispositif : 10 chez 9/247 soit 4 %.

Concernant les révisions chirurgicales, 150 révisions étaient rapportées chez 38 % (n= 114/301) des patients dont 22 pendant la phase de test et 128 lors de la phase d'implantation définitive. Parmi ces révisions, 36 avaient conduit à l'explantation définitive du système INTERSTIM chez 14,6 % (36/247) des patients implantés.

Aucun décès lié au dispositif ou à l'intervention n'avait été rapporté.

### → Indications fécales

#### Leo et al., 2020

En période post opératoire, une absence d'efficacité avait été rapportée chez 12 patients nécessitant un retrait du dispositif chez 9 patients et une révision chirurgicale pour replacer l'électrode chez 3 patients.

Sur les 185 patients du suivi à long terme, au moins un changement de batterie avait été effectué chez 121 patients (65,4 %) dont deux changements de batterie chez 48 patients (39,6 %).

Sur les 256 patients de la cohorte, 61 patients (23,8 %) avaient rapporté des complications qui avaient nécessité :

- Un retrait du système chez 11 patients (4,2 %) ;
- Des chirurgies de révision chez 14 patients (5,4 %) ;
- Un traitement conservateur chez 36 patients (14 %) ;
- Un changement des paramètres de stimulation chez 51 patients (19,9 %).

La nature de ces complications était :

- L'échec du traitement chez 9 patients (3,5 %) ;
- L'infection de la plaie / rejet de l'implant chez 14 patients (5,4 %) dont 3 traités par antibiotiques et 7 ayant nécessité le retrait du système ;
- La douleur / engourdissement 30 patients (11,7 %) ;
- Le saignement mineur post opératoire chez 8 patients (3,1 %).

### Matéiovigilance

Le neuromodulateur INTERSTIM X n'est pas commercialisé en Europe (incluant la France). Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent un taux d'incidence des événements de 1,4 % dans le monde pour l'année 2022 (date de début de commercialisation). Les principaux événements rapportés sont :

- Des événements en lien avec la stimulation délivrée (n=84) ;

- Des problèmes de connexion, programmation et télémétrie (n=41)
- L'impédance basse / haute (n=32) ;
- La présence de stimulation à un endroit non désiré (n=31) ;
- La migration / déplacement du neurostimulateur (n=24) ;
- Un facteur externe ayant entraîné un dysfonctionnement du système (n=14) ;
- L'interférence électromagnétique (n=13) ;
- Des problèmes de positionnement du neurostimulateur (n=11) ;
- La chaleur ou bruit provenant du neurostimulateur (n=10) ;
- Des difficultés d'ajustement de la stimulation (n=10)

À noter qu'aucun dysfonctionnement n'a été identifié pour 88 événements et une conclusion définitive est impossible en raison du produit non retourné pour 26 événements.

#### 4.1.1.5 Bilan des données

**Aucune étude spécifique à INTERSTIM X n'est disponible. La demande repose sur une comparaison des caractéristiques techniques entre INTERTSIM X et INTERSTIM II et des données non spécifiques.**

**Les principales évolutions techniques d'INTERSTIM X concernent la longévité de la batterie, la modalité de génération du champ électrique et l'étendue des paramètres de programmation.**

**Dans les indications urinaires, une méta-analyse en réseau et des résultats finaux de l'étude post-inscription demandée pour INTERSTIM I et II dans les indications urinaires sont disponibles.**

- **La méta-analyse en réseau comparant l'efficacité de la toxine botulique A, la neuromodulation des racines sacrées (NMS) et la stimulation périphérique du nerf tibial (PTNS) dans le traitement des symptômes de l'hyperactivité vésicale (une des indications urinaires revendiquées) rapporte une diminution de la fréquence urinaire et de l'incontinence urinaire avec la NMS par rapport aux autres techniques. En raison de l'absence d'informations sur les dispositifs utilisés dans les études incluses et des limites méthodologiques, cette méta-analyse ne permet pas de conclure.**
- **Les résultats finaux de l'étude post-inscription SOUNDS réalisée chez 321 patients éligibles à une prise en charge par INTERSTIM en France entre 2014 et 2017 et suivis pendant 5 ans sont en faveur d'une amélioration de la gêne et des symptômes urinaires, d'une diminution du nombre de mictions et de fuites et d'une amélioration de la qualité de vie (score DITROVIE). Les événements indésirables ont concerné 72 % des patients. Les événements indésirables les plus fréquents sont la diminution de l'efficacité du dispositif, des problèmes de source d'alimentation, la douleur au niveau du site d'implantation et la défaillance du dispositif. Les révisions chirurgicales ont concerné 38 % des patients soit 150 révisions dont 36 ayant conduit à l'explantation du système. Compte tenu des limites de cette étude notamment des données manquantes entre 39 % et 53 %, les résultats sont exploratoires.**

**Dans les indications fécales, une étude non comparative est disponible. Les résultats de cette étude rapportent une réduction d'au moins de 50 % du score St Mark chez 62,1 % des patients implantés avec un système INTERSTIM I ou II à un suivi minimal de 5 ans. Néanmoins, des limites méthodologiques (caractère monocentrique, durée de suivi hétérogène, absence d'hypothèse et de calcul de nombre de sujets nécessaires, biais de sélection et données manquantes) rendent délicate l'interprétation de cette étude.**

## 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

### 4.1.2.1 Indications urinaires

Les recommandations de l'European Association of Urology (EAU)<sup>20</sup>, fondées sur une analyse de la littérature par un groupe d'experts et publiées en 2018 et rééditées en 2020, 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<sup>21,22</sup>.

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 1b<sup>23</sup>). La NMS est jugée toutefois plus efficace que la poursuite d'un traitement conservateur ayant échoué (Niveau de preuve 1b<sup>22</sup>).

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 palliatifs<sup>5</sup> :

- 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.

<sup>20</sup> 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-2020.pdf>

<sup>21</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17237_BOTOX_HVI_PIS_NE_EPIBoreal_Avis2_modifiele09052019_CT17237.pdf)

<sup>22</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13729_BOTOX_PIC_CT13729_Avis%202.pdf)

<sup>23</sup> Échelle 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>

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

#### 4.1.2.2 Indications fécales

Les traitements de l'**incontinence fécale** 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<sup>24</sup> :

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.

Dans ces indications, les neuromodulateurs de la gamme INTERSTIM sont actuellement les seuls inscrits sur la LPPR. Concernant les neuromodulateurs rechargeables, tels qu'INTERSTIM MICRO

---

<sup>24</sup> Abrams P, Andersson K, Apostolidis A, Birdier 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.

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 consécutive.

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<sup>5</sup>.

***Au vu des données disponibles, la Commission estime qu'INTERSTIM X a une place dans la stratégie de prise en charge des troubles mictionnels réfractaires et de l'incontinence fécale rebelle aux traitements conservateurs, en traitement de 2ème intention, après échec des mesures de 1ère intention.***

### Conclusion sur l'intérêt 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 X dans les indications urinaires comme dans les indications fécales.

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

## 4.2 Intérêt de sante publique

### 4.2.1 Gravité de la pathologie

#### 4.2.1.1 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.***

#### 4.2.1.2 Incontinence fécale

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.***

## 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

### 4.2.2.1 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 femmes<sup>25</sup> ;
- 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 ans<sup>26</sup>.

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 enquête<sup>27</sup> a été réalisée en France en 2015 auprès d'un échantillon représentatif de 12 000 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'âge<sup>28</sup>.

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

### 4.2.2.2 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).

D'après le NICE<sup>29</sup>, 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.

<sup>25</sup> Association Française d'urologie (AFU). Incontinence urinaire de la femme. Fiche info-patient. 2018. [https://www.uro-france.org/sites/default/files/47\\_incontinence\\_urinaire\\_de\\_la\\_femme.pdf](https://www.uro-france.org/sites/default/files/47_incontinence_urinaire_de_la_femme.pdf) [consulté le 11/09/2023].

<sup>26</sup> Association Française d'urologie (AFU). Incontinence urinaire masculine. Fiche d'information. 2012. <http://www.uro-france.org/fileadmin/documents/data/FI/2011/incontinence-urinaire-masculine/main.pdf> [consulté le 11/09/2023].

<sup>27</sup> 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.

<sup>28</sup> Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. J Urol. 2019 Sep;202(3):558-563.

<sup>29</sup> NICE. Faecal incontinence in adults : management. 2007. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg49/resources/faecal-incontinence-in-adults-management-pdf-975455422405> [consulté le 11/09/2023].

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

### 4.2.3 Impact

Le neuromodulateur INTERSTIM X répond à un besoin couvert par les autres systèmes de neuromodulation non rechargeables et rechargeables déjà inscrits sur la LPPR ou par d'autres traitements symptomatiques ou palliatifs à la même place dans la stratégie thérapeutique.

#### Conclusion sur l'intérêt de santé publique

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 d'INTERSTIM II, dans ces situations, la Commission considère qu'INTERSTIM X a un intérêt de santé publique.

## 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription d'INTERSTIM X 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"), rebelle aux traitements conservateurs ;
- Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenturie) 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 intact (sans lésion ou après réparation sphinctérienne) ; OU
- Sphincter altéré, si la taille de la lésion ne justifie pas la réparation sphinctérienne.

## 5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

### 5.1 Spécifications techniques minimales

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

### 5.2 Modalités d'utilisation et de prescription

La Commission recommande le même encadrement que celui défini à la LPPR pour le neuromodulateur non rechargeable INTERSTIM II.

## 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 X 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. À 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.

## IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le système implantable constitué du neuromodulateur INTERSTIM X et de l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

|                                                              | Conditions d'examen du corps entier à 1,5 T                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Conditions d'examen du corps entier à 3 T                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type de systèmes d'IRM                                       | Système cylindrique horizontal de 1,5 Tesla pour la résonance du noyau d'hydrogène, approx. 64 MHz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Système cylindrique horizontal de 3 Tesla pour la résonance du noyau d'hydrogène approx. 128 MHz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Caractéristique de vitesse maximale de balayage de gradients | $\leq 200$ T/m/s par axe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Gradient de champ spatial maximum                            | 20 T/m (2 000 gauss/cm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Durée limite d'examen                                        | Sont autorisées au maximum 30 minutes de durée d'examen en continu, suivies d'un temps d'attente de 5 minutes si cette limite est atteinte.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Type de bobine RF en fonction de la zone d'examen            | <p><b>Au niveau de la vertèbre C7 ou supérieur à celle-ci :</b></p> <p>Bobine de transmission Corps entier RF (bobine de transmission intégrée) avec bobine de réception : tout type</p> <p>Bobine volumique de transmission/réception de tête détachable</p> <p><b>Inférieur à la vertèbre C7 :</b></p> <p>Bobine de transmission Corps entier RF (bobine de transmission intégrée) avec bobine de réception : tout type</p> <p>Bobine volumique de transmission/réception de membre inférieur détachable</p>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Niveau d'exposition RF en fonction de la zone d'examen       | <p><b>Au niveau de la vertèbre C7 ou supérieur à celle-ci :</b></p> <p>Mode de fonctionnement normal ou mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                              | <p><b>Inférieur à la vertèbre C7 : selon la bobine</b></p> <p><b>Bobine de transmission Corps entier RF (bobine de transmission intégrée) avec bobine de réception : tout type</b></p> <p><math>B1+rms^{30} \leq 4,0 \mu T</math></p> <p>Valeurs avant examen ; pour les appareils IRM qui n'indiquent pas <math>B1+rms</math>, limitez le TAS<sup>31</sup> à <math>\leq 2,0</math> W/kg.</p> <p><b>Bobine volumique de transmission/réception de membre inférieur détachable</b></p> <p>Mode de fonctionnement normal ou mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau</p> | <p><b>Inférieur à la vertèbre C7 : selon la bobine</b></p> <p><b>Bobine de transmission Corps entier RF (bobine de transmission intégrée) avec bobine de réception : tout type</b></p> <p><math>B1+rms \leq 2,0 \mu T</math></p> <p>Valeurs avant examen ; pour les appareils IRM qui n'indiquent pas <math>B1+rms</math>, limitez le TAS à <math>\leq 1,4</math> W/kg.</p> <p><b>Bobine volumique de transmission/réception de membre inférieur détachable</b></p> <p>Mode de fonctionnement normal ou mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau</p> |

Chez les patients déjà implantés avec l'électrode INTERSTIM (3889) de précédente génération, il est possible d'implanter le neuromodulateur INTERSTIM X dans le cadre du renouvellement de neuromodulateur.

Le système de neuromodulation des racines sacrées constitué du neuromodulateur INTERSTIM X (97800) et de l'électrode INTERSTIM (3889) de précédente génération permet la réalisation d'exams IRM de la tête uniquement avec des appareils à 1,5 Tesla sous conditions.

Selon la notice du marquage CE, le système implantable constitué du neuromodulateur INTERSTIM X et de l'électrode INTERSTIM (3889) de précédente génération est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant pour l'examen IRM de la tête seule sont les suivantes :

<sup>30</sup>  $B1+rms$  : moyenne temporelle du composant du champ magnétique de radiofréquence pertinent pour la création d'une image par RM et généré par le dispositif d'IRM lors d'un examen

<sup>31</sup> TAS (Taux d'absorption spécifique) : mesure de l'absorption d'énergie électromagnétique dans un corps

- Type de système d'IRM : système cylindrique horizontal de 1,5 Tesla pour la résonance du noyau d'hydrogène, approx. 64 MHz
- Caractéristique de vitesse maximale de balayage de gradients :  $\leq 200$  T/m/s par axe
- Gradient de champ spatial maximum : 20 T/m (2 000 gauss/cm)
- Type de bobine RF : bobine volumique de transmission/réception de tête détachable
- Niveau d'exposition RF : mode de fonctionnement normal

Le mode IRM doit être activé avant l'examen et désactivé après l'examen à l'aide de la télécommande patient.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)<sup>32</sup>.

## 6. Amélioration du Service attendu (ASA)

### 6.1 Comparateur(s) retenu(s)

Le neuromodulateur INTERSTIM X est une évolution du système INTERSTIM II, qui est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS.

### 6.2 Niveau(x) d'ASA

L'analyse des données techniques comparatives fournies montrent plusieurs évolutions techniques notamment l'allongement de la durée de vie de la batterie qui est doublée par rapport à INTERSTIM II. Ces évolutions techniques sont susceptibles d'améliorer la prise en charge du patient porteur d'INTERSTIM X notamment en termes de diminution des réinterventions.

**Malgré l'absence d'études comparatives, compte tenu de l'intérêt potentiel de l'allongement de la durée de vie de la batterie d'INTERSTIM X, la Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport au système INTERSTIM II.**

## 7. 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.

<sup>32</sup> Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts)

## 8. Durée d'inscription proposée

5 ans

## 9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints de la rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, de la pollakiurie invalidante et de l'incontinence fécale rebelles aux traitements conservateurs et susceptibles de bénéficier d'INTERSTIM X.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique/diagnostique/de compensation du handicap.

L'incontinence urinaire en médecine générale touche entre 10 et 53 % selon la population étudiée et la définition retenue de l'incontinence urinaire. Concernant l'hyperactivité vésicale, en France, environ 300 000 personnes seraient traitées pour ces troubles. L'incontinence fécale affecte 1 à 10 % des individus, selon la définition et la fréquence retenues pour désigner l'incontinence (cf. paragraphe 4.2.2). En 2019, l'estimation de la population cible des dispositifs de neuromodulation INTERSTIM proposée par la Commission était de 3 000 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 fécale<sup>3</sup>. Aucune nouvelle donnée épidémiologique ne remet en cause ces estimations.

À titre informatif, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)<sup>33</sup> ont été utilisées pour estimer le nombre de neuromodulateurs INTERSTIM (I ou II) non rechargeables remboursé en primo-implantation ou en renouvellement, au cours des 5 dernières années. Il était d'environ 1 360 en 2022.

|                                                                               | 2018        | 2019        | 2020 | 2021 | 2022 |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|------|------|------|
| <b>Nombre de neuromodulateurs INTERSTIM I ou II implantés<sup>34,35</sup></b> | 1445 à 1454 | 1493 à 1502 | 1142 | 1441 | 1362 |

Afin de préserver l'anonymat des informations diffusées, pour les codes pour lesquels moins de 11 unités ont été prises en charge par année, « 1 à 10 », et non une valeur exacte, a été indiqué. Ainsi, pour les codes concernés, une valeur minimum de 1 et une valeur maximum de 10 ont été ajoutées au total par année, donnant lieu à des fourchettes et non à une valeur exacte dans le tableau ci-dessus.

**Au total, la population cible des dispositifs de neuromodulation INTERSTIM X non rechargeables est estimée à 3 500 patients par an (3 000 patients pour les indications urinaires et moins de 500 patients pour les indications d'incontinence fécale). À titre informatif, le nombre de patients implantés avec INTERSTIM II, neuromodulateur de génération antérieure, est d'environ 1 360 patients par an.**

<sup>33</sup> <https://www.scansante.fr/>

<sup>34</sup> Codes LPPR anciens : 3465946, 3462468, 3490594 et 3461322

<sup>35</sup> Code LPPR nouveau : 3423161