

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****INTERSTIM SURESCAN
MRI (978B1)**

Électrode pour système non rechargeable de neuromodulation des racines sacrées

Renouvellement d'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

Indications retenues :	Celles retenues pour le neuromodulateur 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 (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits "irritatifs"), rebelles aux traitements conservateurs. Indications fécales Incontinence fécale, rebelle aux traitements conservateurs, avec un sphincter anal fonctionnel défini comme suit : – Sphincter intact (sans lésion ou après réparation sphinctérienne) ; OU – Sphincter altéré, si la taille de la lésion ne justifie pas la réparation sphinctérienne.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Indications urinaires – Rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (« troubles dits rétentionnistes »), rebelles aux traitements conservateurs, les comparateurs retenus sont les autres traitements de deuxième intention, essentiellement

	palliatifs (sondage vésical, poches de recueils), après échec des traitements de 1ère intention ; – Pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits « irritatifs »), rebelles aux traitements conservateurs, les comparateurs retenus sont : • BOTOX, (toxine botulique de type A), dans l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire ; • Les 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 ; Indications fécales : les comparateurs retenus sont les traitements palliatifs utilisés dans la stratégie thérapeutique actuelle, après échec des traitements conservateurs de 1ère intention.
Amélioration du Service rendu (ASR)	– Rétention urinaire chronique : ASR IV / autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs (sondage vésical, poches de recueils), après échec des traitements de 1ère intention ; – Pollakiurie invalidante : • ASR V / BOTOX (toxine botulique de type A), dans l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire ; • 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.
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Données non spécifiques : – 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 ; – 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 ; – 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. Données spécifiques : – Aucune étude clinique spécifique à INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1)
Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	

– Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le système implantable constitué du neuromodulateur INTERSTIM X ou INTERSTIM II et de l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont décrites au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	Au total, la population cible des dispositifs de neuromodulation INTERSTIM non rechargeables, utilisés avec l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) 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 un neuromodulateur INTERSTIM II est d'environ 1 360 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Acte(s) associé(s)	7
4. Service rendu (SR)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de sante publique	20
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	21
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	22
5.1 Spécifications techniques minimales	22
5.2 Modalités d'utilisation et de prescription	22
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	24
6.1 Comparateur(s) retenu(s)	24
6.2 Niveau(x) d'ASR	25
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	25
8. Durée d'inscription proposée	25
9. Population cible	25

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 de renouvellement 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
Électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) 28 cm	978B128
Électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) 33 cm	978B133
Électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) 41 cm	978B141

L'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) est compatible avec les neuromodulateurs INTERSTIM X et INTERSTIM II.

1.3 Conditionnement

- Unitaire, stérile

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 (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits "irritatifs"), rebelles aux traitements conservateurs.

Indications fécales

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

- Sphincter 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) et ASR revendiqué(s)

Absence d'Amélioration du Service rendu (ASR V) de l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) par rapport à l'électrode INTERSTIM (référence 3889).

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR de l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1).

Cette électrode est compatible avec les neuromodulateurs (boîtiers) INTERSTIM II (référence 3058) et INTERSTIM X (référence 97800). Elle a été évaluée pour la première fois en 2021¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² 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

L'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) est compatible avec les neuromodulateurs INTERSTIM II et INTERSTIM X. Celle-ci est implantée près du nerf sacré au niveau S3. L'extrémité distale de l'électrode est en contact avec les nerfs et l'extrémité proximale est en contact avec le neuromodulateur.

Il s'agit des électrodes quadripolaires coaxiales dont les plots sont espacés de 3 mm. Les électrodes sont munies de barbes et de bandes de marqueurs. Les barbes immobilisent l'électrode et les bandes de marqueurs indiquent la profondeur de l'électrode.

3.3 Fonctions assurées

L'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) associée aux neuromodulateurs INTERSTIM II et INTERSTIM X permet la stimulation électrique continue des racines sacrées S3.

La neuromodulation des racines sacrées consiste à activer ou inhiber des réflexes neuronaux en stimulant électriquement les racines des nerfs sacrés qui innervent la vessie, le sphincter et le périnée. Les impulsions électriques sont produites de façon continue par le neuromodulateur implantable, et relayées par l'électrode placée à proximité du troisième nerf sacré (S3) majoritairement impliqué dans l'innervation du détrusor. Outre un effet sur la stimulation des muscles striés (col vésical et sphincter anal), la motilité colique est également impactée.

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

¹ 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]

² 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]

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 rendu (SR)

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 de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 02 novembre 2021¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport à l'électrode INTERSTIM (référence 3889) de précédente génération, inscrite sur la LPPR, sur la base d'un comparatif des caractéristiques techniques de l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) et de l'électrode INTERSTIM (référence 3889) distinguant principalement leur compatibilité IRM.

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., 2022³. 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 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

³ 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

- 2 méta-analyses :
 - Lo et al., 2020
 - Liu et al., 2022⁴. 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 β_3 -adrénergiques) 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 2ème 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., 2021⁵ 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.

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 3029⁶ patients dont :

⁴ 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

⁵ 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

⁶ 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.

- 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

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, événements indésirables).

Méthode

Les critères d'inclusion étaient tous les patients ≥ 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 (N = 19)	Primo-implantés (N = 182)	Réimplantés (N = 65)	Non implantés (N = 54)	Total (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 (n=247)			Primo-implantés (n= 182)		Réimplantés (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 entre 0 et 10 ⁷	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)
Qualité de vie							
Score DITROVIE ⁸ – échelle entre 10 et 50	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
Score EQ-5D-5L ⁹ – échelle entre 0 et 1	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

⁷ Échelle NRS (Numeric Rating Scale) varie de 0 « pas de gêne » à 10 « forte gêne ».

⁸ 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.

⁹ 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.

	Tous les patients (n=247)			Primo-implantés (n= 182)		Réimplantés (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)
EQ-5D-5L VAS – échelle visuelle analogique entre 0 et 100	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
Symptômes urinaires (questionnaire USP¹⁰)							
Score USP 1 (incontinence urinaire) – échelle de 0 à 9	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
Score USP 2 (hyperactivité vésicale) – échelle de 0 à 21	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
Score USP 3 (dysurie) – échelle de 0 à 9	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
Hyperactivité vésicale (n=229)							
Nombre de mictions quotidiennes	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)
Nombre de fuites quotidiennes	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)
Rétention urinaire (n=18)							
Nombre d'auto-sondage	4 (22 %)	- 2,7 (1,8)	-68,8 (47,3)	- 2,7 (1,8)	-68,8 (47,3)	Non disponible	Non disponible
Double incontinence (n=40)							
Score de Wexner¹¹ – échelle de 0 à 20	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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

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 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 Mark¹². 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 de 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 %).

¹² 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.

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 N=256	À 6 mois N=256	À long terme (mini- mum 5 ans) N=185
Score médian St Mark (Étendue)	19/24 (9–24)	7/24 (0–24)	10/24 (0–21)
Succès du traitement			
Part des patients ayant une réduction d'au moins de 50 % du score St Mark	/	65,2 % (167/256)	62,1 % (115/185)
Échec du traitement			
Part des patients ayant une réduction de moins de 50 % du score St Mark	/	31,6 % (81/256)	24,3 % (45/185)
Part des patients n'ayant pas de varia- tion du score St Mark	/	2,0 % (5/256)	7,0 % (13/185)
Part des patients ayant une augmenta- tion du score St Mark	/	1,2 % (3/256)	6,5 % (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 ;
- 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 à l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) n'est fournie.

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	2,54 (1,89 ; 3,44)		
Toxine botulique A	3,06 (2,26 ; 4,15)	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)	0,24 (0,14 ; 0,42)	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	5,95 (3,08 ; 11,46)		
Toxine botulique A	6,92 (3,18 ; 15,06)	1	0,20 (0,01 ; 4,34)	0,01 (0,00 ; 0,23)
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

Aucun événement de matéiovigilance n'a été rapporté en France et en Europe depuis la commercialisation de l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) en 2020.

Pour le monde, les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent sur la période entre 2020 et 2022 un taux d'incidence d'événements de 0,5 %. Les principaux événements rapportés sont :

- La migration/ déplacement de l'électrode (n=126) ;
- L'électrode cassée, fracturée ou endommagée (n=45) ;
- Des problèmes de câble, de rallonge ou d'adaptateur (n=42) ;
- Des événements en lien avec la stimulation délivrée (n=25) ;
- Un facteur externe ayant entraîné un dysfonctionnement du système (n=22) ;
- L'impédance basse / haute (n=18).

À noter qu'aucun dysfonctionnement n'a été identifié pour 34 événements.

4.1.1.5 Bilan des données

Aucune étude spécifique à l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) n'est disponible. La demande repose sur des données non spécifiques relatives au système INTERSTIM I et II avec électrodes de précédentes générations (modèles 3093 et 3889).

Dans les indications urinaires, une méta-analyse en réseau et des résultats finaux de l'étude post-inscription demandée pour INTERSTIM I et II avec des électrodes de la précédente génération 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)¹³, 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

¹³ 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>

par anticholinergique, des traitements comportementaux et de la rééducation périnéo-sphinctérienne^{14,15}.

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 1b¹⁶). La NMS est jugée toutefois plus efficace que la poursuite d'un traitement conservateur ayant échoué (Niveau de preuve 1b²²).

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 palliatifs⁴ :

- 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.

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.

¹⁴Avis 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

¹⁵Avis 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

¹⁶ 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>

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 anal¹⁷ :

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 SURESCAN MRI, les éléments disponibles ne permettent pas de déterminer sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux neuromodulateurs non rechargeables.

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

Un autre traitement symptomatique potentiel est la graciloplastie dynamisée. Les résultats inconsistants 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.

Au vu des données disponibles, la Commission estime que l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) associée aux neuromodulateurs INTERSTIM II et 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 données disponibles relatives au système INTERSTIM avec les électrodes de génération antérieure sont extrapolables au système avec l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) dans les indications urinaires comme dans les indications fécales.

En conséquence, la Commission considère que l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) associée aux neuromodulateurs INTERSTIM II et INTERSTIM X a un intérêt dans le traitement des troubles mictionnels et de l'incontinence fécale avec sphincter anal fonctionnel, rebelles aux traitements conservateurs.

¹⁷ 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.

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 femmes¹⁸ ;
- 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 ans¹⁹.

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.

¹⁸ 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 [consulté le 11/09/2023].

¹⁹ 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].

Concernant l'hyperactivité vésicale, une enquête²⁰ 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'âge²¹.

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 NICE²², 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.

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

4.2.3 Impact

L'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) répond à un besoin déjà couvert par les électrodes des systèmes rechargeables et non 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 l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1), associée au neuromodulateur INTERSTIM II ou X a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² 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].

d'INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans les indications suivantes :

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 rendu (SR)

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

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

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 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 implantateur 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 ou INTERSTIM II 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	≤ 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	Au niveau de la vertèbre C7 ou supérieur à celle-ci : Bobine de transmission Corps entier RF (bobine de transmission intégrée) avec bobine de réception : tout type Bobine volumique de transmission/réception de tête détachable Inférieur à la vertèbre C7 : Bobine de transmission Corps entier RF (bobine de transmission intégrée) avec bobine de réception : tout type Bobine volumique de transmission/réception de membre inférieur détachable	
	Au niveau de la vertèbre C7 ou supérieur à celle-ci :	

	Conditions d'examen du corps entier à 1,5 T	Conditions d'examen du corps entier à 3 T
Niveau d'exposition RF en fonction de la zone d'examen	Mode de fonctionnement normal ou mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau Inférieur à la vertèbre C7 : selon la bobine Bobine de transmission Corps entier RF (bobine de transmission intégrée) avec bobine de réception : tout type $B1+rms^{23} \leq 4,0 \mu T$ Valeurs avant examen ; pour les appareils IRM qui n'indiquent pas B1+rms, limitez le TAS²⁴ à $\leq 2,0 W/kg$. Bobine volumique de transmission/réception de membre inférieur détachable Mode de fonctionnement normal ou mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau	Mode de fonctionnement normal ou mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau Inférieur à la vertèbre C7 : selon la bobine Bobine de transmission Corps entier RF (bobine de transmission intégrée) avec bobine de réception : tout type $B1+rms \leq 2,0 \mu T$ Valeurs avant examen ; pour les appareils IRM qui n'indiquent pas B1+rms, limitez le TAS à $\leq 1,4 W/kg$. Bobine volumique de transmission/réception de membre inférieur détachable Mode de fonctionnement normal ou mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau

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)²⁵.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateur(s) retenu(s)

Le comparateur revendiqué, à savoir l'électrode de la précédente génération n'est plus commercialisée. La Commission a estimé qu'il était pertinent de choisir un comparateur identique à celui identifié pour INTERSTIM II. En effet, l'électrode et le neuromodulateur sont indissociables, il est donc plus pertinent selon la Commission de raisonner en termes de système de neuromodulation des racines sacrées (neuromodulateur + électrode) et donc d'aligner le comparateur choisi pour INTERSTIM II à l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI. Les comparateurs choisis sont donc :

Indications urinaires

- Dans la rétention urinaire chronique avec hypertonie du sphincter strié, sans cause urologique décelable (« troubles dits rétentionnistes »), rebelles aux traitements conservateurs, les comparateurs retenus sont les autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs (sondage vésical, poches de recueils), après échec des traitements de 1ère intention ;
- Dans le traitement de la pollakiurie invalidante avec ou sans incontinence par impériosité (urgenterie) et impériosité invalidante (troubles dits « irritatifs »), rebelles aux traitements conservateurs, les comparateurs retenus sont :
 - BOTOX (toxine botulique de type A), dans l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire ;

²³ 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

²⁴ TAS (Taux d'absorption spécifique) : mesure de l'absorption d'énergie électromagnétique dans un corps

²⁵ 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

- Les 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.

Indications fécales

Les comparateurs retenus sont les traitements palliatifs utilisés dans la stratégie thérapeutique actuelle, après échec des traitements conservateurs de 1ère intention.

6.2 Niveau(x) d'ASR

Compte tenu de la place de la neuromodulation dans le traitement des troubles urinaires et de l'incontinence fécale, réfractaires au traitement conservateur,

La Commission s'est prononcée pour :

- Rétention urinaire chronique : ASR IV / autres traitements de deuxième intention, essentiellement palliatifs (sondage vésical, poches de recueils), après échec des traitements de 1ère intention ;
- Pollakiurie invalidante :
 - ASR V / BOTOX (toxine botulique de type A), dans l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire ;
 - 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.

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.

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 de l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) associée au neuromodulateur INTERSTIM II ou 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. Aucune nouvelle donnée épidémiologique ne remet en cause ces estimations.

À titre informatif, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)²⁶ 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
Nombre de neuromodulateurs INTERSTIM I ou II implantés^{27,28}	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 non rechargeables, utilisés avec l'électrode INTERSTIM SURESCAN MRI (978B1) 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 un neuromodulateur INTERSTIM II est d'environ 1 360 patients par an.

²⁶ <https://www.scansante.fr/>

²⁷ Codes LPPR anciens : 3465946, 3462468, 3490594 et 3461322

²⁸ Code LPPR nouveau : 3423161