

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****INTELLIS****Système de stimulation médullaire
implantable rechargeable****Renouvellement d'inscription****Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 7 novembre 2023**

Faisant suite à l'examen du 24 octobre 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 7 novembre 2023.

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC INC. (États-Unis)

La référence retenue est celle proposée par le demandeur : 97715.

L'essentiel

Indications retenues	– Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaire à : • Un syndrome douloureux chronique radiculaire persistant depuis au moins un an en post-opératoire ; • Un syndrome douloureux chronique tronculaire (d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale) persistant depuis au moins un an ; • Un syndrome douloureux régional complexe de type I ou II persistant depuis au moins 6 mois. – Douleur chronique d'origine ischémique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaires à une maladie de Buerger.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Autres systèmes implantables rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 06/11/2018, les données suivantes ont été analysées : Données non spécifiques :

- Deux nouvelles recommandations de bonnes pratiques de la Commission Neuromodulation de la SFETD en partenariat à la SFNM et de l'ASPN
- La méta-analyse de Ho *et al.*, (2022) ayant pour objectif de fournir des preuves sur l'utilisation de la neurostimulation médullaire pour traiter le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) et de caractériser les avantages supplémentaires de diverses formes d'ondes de stimulation médullaire. Quatre études randomisées contrôlées ont été analysées.
- La méta-analyse de Sammak *et al.*, (2022) ayant pour but d'évaluer l'utilisation de nouveaux types de neurostimulation pour traiter les douleurs radiculaires chroniques post-chirurgicales réfractaires à la stimulation médullaire conventionnelle. Cette méta-analyse a inclus 6 études dont une étude randomisée contrôlée.
- Une revue systématique Cochrane (2023) dont l'objectif était d'évaluer les avantages et les inconvénients de la neurostimulation médullaire chez 699 patients souffrant de lombalgie.
- Un consensus d'expert réuni via un Delphi Panel dont l'objectif principal était d'estimer la population cible des neurostimulateurs.

Données spécifiques :

- Une étude contrôlée randomisée qui avait pour objectif de comparer le mode de stimulation DTM à la stimulation conventionnelle chez les patients atteints de douleur chronique du bas du dos et des membres inférieurs. L'étude a inclus 128 patients randomisés entre les deux groupes de traitement (67 dans le bras DTM et 61 dans le bras stimulation conventionnelle), suivis sur 3 mois.
- Un Medtech Innovation Briefing (MIB) du NICE dont l'objectif est de documenter l'utilité clinique de la neurostimulation médullaire avec DTM.

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 dispositif implantable INTELLIS est IRM compatible sous conditions, 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	La population cible susceptible de recevoir le système INTELLIS ne peut être estimée au vu des données épidémiologiques insuffisamment robustes. À titre informatif, le nombre de patients distincts ayant bénéficié

d'un neurostimulateur rechargeable (primo-implantation + renouvellement) au titre de l'année 2022 est de l'ordre de 1 670 patients. Néanmoins, au regard de la difficulté d'accès au diagnostic et aux soins pour les patients douloureux chroniques, ces valeurs ne reflètent pas la population cible des patients pouvant bénéficier d'un stimulateur médullaire.

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	7
3.4 Actes associés	7
4. Service rendu (SR)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	17
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	18
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	19
5.1 Spécifications techniques minimales	19
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	19
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	20
6.1 Comparateurs retenus	20
6.2 Niveau d'ASR	20
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	21
8. Durée d'inscription proposée	21
9. Population cible	21
Annexes	23

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 – novembre 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).

Une réestimation de la population cible est proposée par le demandeur et présentée dans le [chapitre 4.1.1.2.](#)

1.2 Modèles et références

Modèle	Descriptif du produit	Référence	IUD-ID
INTELLIS	Système de stimulation médullaire implantable rechargeable	97715	00763000611248

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

« Patients nécessitant un niveau élevé de stimulation, se traduisant par :

- Une durée de vie inférieure à 30 mois après primo-implantation d'un neurostimulateur médullaire implantable non rechargeable,
- Ou une longévité estimée de la batterie du stimulateur inférieure à 30 mois. L'estimation de la longévité de la batterie est réalisée sur la base des paramètres de stimulation définis à l'issue de la phase de stimulation test et conformément aux instructions du fabricant (manuels d'utilisation ou logiciels de contrôle et programmation des dispositifs).

Dans les indications suivantes :

- Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaire à :
 - Un syndrome douloureux chronique radiculaire persistant depuis au moins un an en post-opératoire ;
 - Un syndrome douloureux chronique tronculaire (d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale) persistant depuis au moins un an ;
 - Un syndrome douloureux régional complexe de type I ou II persistant depuis au moins 6 mois.
- Douleur chronique d'origine ischémique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaires à une maladie de Buerger. ».

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont : « les autres systèmes implantables et rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR. ».

1.4.3 ASR revendiquée

Le demandeur revendique une absence d'Amélioration du Service Rendu (niveau V) par rapport aux autres systèmes implantables et rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR.

2. Historique du remboursement

INTELLIS a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 06/11/2018¹. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription sur la LPPR. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 18/12/2018 (Journal officiel du 21/12/2018).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III / Dispositif Médical Implantable Actif. Notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (0123), Allemagne.

3.2 Description

Le système INTELLIS est un stimulateur multicanaux doté d'une source d'alimentation rechargeable. Le stimulateur se connecte sur une ou deux sondes-électrodes pour un maximum de 16 contacts thérapeutiques. Ce stimulateur possède également un système de communication par télémetrie recevant et décodant les signaux de radiofréquence produits par un émetteur, qui peut être le programmeur utilisé par le médecin ou la télécommande remise au patient.

Type de connecteur	Octopolaire, coaxial, intervalles de 2,8 mm
Dimensions en mm	57,1 x 47,2 x 9,1
Volume	13,9 cm ³
Poids	29,1 g
Voltage ou courant constant	Courant constant
Nombre de Contacts	2 à 16 plots
Amplitude de stimulation	0 - 25,5 mA par électrode
Fréquence	2 - 1200 Hz
Durée d'impulsion	60 – 1000 µs
Nombre de programmes de stimulation	1 à 3 groupes de stimulation 4 programmes maximum par groupe, chaque programme pouvant avoir des paramètres différents (intensité, fréquence et durée d'impulsion)
Source d'alimentation	Pile rechargeable à chimie propriétaire lithium-titanate
Code d'identification radio-opaque	NME

¹ Avis de la Commission du 06/11/2018 relatif à INTELLIS, système de stimulation médullaire implantable rechargeable. HAS ; 2018. Haute Autorité de Santé – INTELLIS. [\[has-sante.fr\]](https://has-sante.fr)

² Arrêté du 18/12/2018 relatif à l'inscription d'INTELLIS de la société MEDTRONIC FRANCE 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 21/12/2018. <https://www.legifrance.gouv.fr> [consulté le 11/07/2023]

Le système INTELLIS est doté des technologies suivantes :

- Mode de stimulation DTM destiné à soulager les douleurs lombaires par combinaison de signaux à basse et haute densité³ ;
- Technologie ADAPTIVESTIM dont l'objectif est de permettre l'adaptation automatique du niveau de stimulation en fonction du changement de position et de l'activité du patient (données issues d'un accéléromètre) ;
- Technologie INTELLISTIM, installée sur le programmeur du médecin dont l'objectif est d'améliorer la finesse de programmation ;
- Mode de stimulation haute densité.

La longévité du dispositif INTELLIS est garantie pour une durée de 9 ans, quels que soient les paramètres de stimulation adoptés.

3.3 Fonctions assurées

Stimulation électrique à visée antalgique des fibres sensibles β des cordons postérieurs de la moelle épinière, pouvant induire une paresthésie locale selon les modes de stimulation.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux CCAM – version 73, 14/09/2023), les actes associés à la pose d'un système de neurostimulation sont référencés sous les chapitres « Système nerveux central, périphérique et autonome ».

Code	Libellé de l'acte
AELB002	Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par voie transcutanée.
AELB001	Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par voie transcutanée, avec implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation neurologique.
AELA001	Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par abord direct.
AEGB001	Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par voie transcutanée.
AEGA001	Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par abord direct.
AELA002	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation de la moelle épinière.
AZGA001	Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central.
AEKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation de la moelle épinière.
AEMP491	Réglage secondaire ou reprogrammation d'un générateur sous-cutané de stimulation de la moelle épinière.

³ Technologie non mentionnée dans l'avis du 06/11/2018 mais déjà présente sur le dispositif

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 06/11/2018¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux systèmes implantables rechargeables de stimulation médullaire RESTORESENSOR SURESCAN MRI et PRODIGY MRI, sur la base des données non spécifiques suivantes :

- Étude post-inscription française : cette étude prospective répondant à une demande de la Commission avait pour objectif principal d'évaluer, à deux ans de suivi, la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50% de l'intensité douloureuse dans sa localisation prédominante, par rapport à l'inclusion. L'étude a été réalisée dans 28 centres qui ont inclus 402 patients (dont 264 primo-implantés) ; 354 patients ont terminé l'étude. Les patients souffraient majoritairement de douleurs neuropathiques (395 patients), dont 308 étaient atteints de radiculalgies chroniques. Les douleurs aux membres inférieurs étaient les plus fréquentes (368 patients). Les stimulateurs Medtronic des gammes suivantes ont été implantés : ITREL, PRIMEADVANCED, RESTOREADVANCED, RESTOREULTRA et RESTORESENSOR.
- Registre ISPR (Schultz *et al.* 2016)⁴ : ce registre prospectif réalisé aux Etats-Unis avait pour objectif d'établir l'incidence d'évènements indésirables et la durée de vie des systèmes de stimulation médullaire Medtronic. Il a inclus 2 605 patients recrutés par 44 centres entre 2004 et 2014 ; 2 978 neurostimulateurs et 5 205 électrodes ont été implantés. La durée moyenne de suivi était de 20,1 mois ; 56% des neurostimulateurs étudiés appartenaient à la gamme RESTORE.
- Étude De Andres *et al.* (2017)⁵ : cette étude prospective contrôlée randomisée monocentrique en simple aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité de la stimulation médullaire haute fréquence (stimulateur SENZA SYSTEM) et conventionnelle (stimulateur RESTORESENSOR SURESCAN MRI) dans des lomboradiculalgies post-chirurgicales. L'étude a inclus 78 patients, dont 60 ont été randomisés entre les deux groupes de traitement (stimulation haute fréquence n=29 et stimulation conventionnelle n=31).

4.1.1.2 Données non spécifiques

Les éléments de preuve fournis reposent sur :

- 2 nouvelles recommandations émanant d'une part de la Commission de Neuromodulation de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD) en partenariat avec la Société Française de Neuromodulation (SFNM) et d'autre part, de l'American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) ;

⁴ Schultz DM et al. Spinal Cord Stimulation (SCS)-The Implantable Systems Performance Registry (ISPR). *Neuromodulation*. 2016;19(8):857-863

⁵ De Andres J, Monsalve-Dolz V, Fabregat-Cid G, Villanueva-Perez V, Harutyunyan A, Asensio-Samper JM, Sanchis-Lopez N. Prospective, Randomized Blind Effect-on-Outcome Study of Conventional vs High-Frequency Spinal Cord Stimulation in Patients with Pain and Disability Due to Failed Back Surgery Syndrome. *Pain Med*. 2017;18(12):2401-2421.

- 7 revues systématiques de la littérature/méta-analyses. Les publications de Hoezler *et al.* (2022)⁶, Henson *et al.* (2021)⁷, Burkey *et al.* (2023)⁸, Papalia *et al.* (2023)⁹ et Raghu *et al.* (2021)¹⁰ n'ont pas été retenues pour les raisons suivantes : pas d'analyse quantitative de l'effet de la stimulation médullaire, études retenues déjà analysées dans les recommandations de la SFETD de 2020 actuellement en vigueur pour établir la place des neurostimulateurs dans la stratégie thérapeutique¹¹. Les méta-analyses de Ho *et al.* (2022)¹⁶ et Sammak *et al.* (2022)¹⁷ sont retenues pour analyse.
- 1 revue systématique de la Cochrane (2023)¹².
- Un consensus d'expert réuni via un Delphi Panel.

Recommandations de bonnes pratiques de la Commission Neuromodulation de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD) en partenariat avec la Société Française de Neuromodulation (SFNM), sur le parcours de soins coordonnés en vue d'une implantation de neurostimulation à visée antalgique¹³

Il s'agit de propositions conjointes entre la SFETD et la SFNM, publiées en décembre 2022. Ces recommandations proposent un parcours de soins des patients à adapter selon les capacités des centres d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD). Aucune méthode d'élaboration des recommandations n'est décrite et aucun système de gradation des recommandations n'est retrouvé. Les recommandations sont structurées en 3 missions :

- La mission 1 est, sur la base des indications retenues dans les pays européens, de mettre en place des actions d'amélioration pour établir la neurostimulation dans le parcours de soins du patient douloureux chronique basée sur les indications retenues dans les pays européens.
- La mission 2 visait à analyser et réviser les modalités de prescription et d'utilisation recommandées pour le remboursement en vigueur (HAS de 2014¹⁴), en partenariat avec la SFNM, avec la formulation de plusieurs propositions. Parmi celles-ci, il est mentionné que « *La dichotomie actuelle entre système rechargeable et non rechargeable est devenue artificielle et inappropriée* ».
- La mission 3 était de définir le parcours patient avant (indications, éligibilité, validation en RCP), pendant (implantation électrode, phase test, implantation définitive) et après (suivi immédiat, suivi à moyen et long terme) l'implantation. Par rapport au rapport de la HAS de 2014, de nouvelles indications sont proposées ainsi que des modalités de prescription et d'utilisation d'un neurostimulateur ajustées.

Ces recommandations proposent un parcours de soins coordonnés entre le centre implanteur et la structure douleur chronique (SDC). Aucune méthodologie d'élaboration ou de gradation des

⁶ Hoelzer BC, Edgar D, Lu SP, Taylor RS. Indirect Comparison of 10 kHz Spinal Cord Stimulation (SCS) versus Traditional Low-Frequency SCS for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Biomedicine*. 2022;10(10):2630. Published 2022 Oct 19.

⁷ Henson JV, Varhabhatla NC, Betic Z, Kaye AD, Yong RJ, Urman RD, et al. Spinal Cord Stimulation for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review. *Pain Ther*. 2021;10(2):895-908.

⁸ Burkey AR, Chen J, Argoff CE, Edgar DR, Petersen EA. Painful Peripheral Neuropathies of the Lower Limbs and/or Lower Extremities Treated with Spinal Cord Stimulation: A Systematic Review with Narrative Synthesis. *J Pain Res*. 2023;16:1607-1636.

⁹ Papalia GF, Russo F, Vadalà G, Pascarella G, DE Salavatore S, Ambrosio L, et al. Non-Invasive Treatments for Failed Back Surgery Syndrome: A Systematic Review. *Global Spine J*. 2023;13(4):1153-1162.

¹⁰ Raghu ALB, Parker T, Aziz TZ, Green AI, Hadjipavlou G, Rea R, et al. Invasive Electrical Neuromodulation for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation*. 2021;24(1):13-21

¹¹ Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alcharr H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325-352.

¹² Traeger AC, Gilbert SE, Harris IA, Maher CG. Spinal cord stimulation for low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 3. Art. No.: CD014789.

¹³ Recommandations de bonnes pratiques – Commission Neuromodulation SFEDT – 2022 [\[lien\]](#)

¹⁴ Évaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire – Rapport d'évaluation technologique – HAS, 2014 [\[lien\]](#)

recommandations de bonnes pratiques n'est détaillée. Aucun résultat clinique ne permet d'étayer cet argumentaire et de justifier les conclusions.

Recommandations de l'American Society of Pain and Neuroscience (ASPN)¹⁵

Ces recommandations de l'ASPN de décembre 2022 sur les traitements interventionnels des douleurs lombaires ont été élaborées par 10 experts des domaines de l'anesthésiologie, de la douleur, de la neurologie, de la neurochirurgie, de la radiologie et de la psychologie de la douleur. Plusieurs bases de données ont été analysées afin d'identifier et de compiler des données probantes sur les douleurs lombaires. La littérature identifiée et évaluée par des pairs a été critiquée selon les critères de l'United States Preventive Services Task Force (USPSTF).

L'ASPN a émis les recommandations suivantes :

Recommandation	Grade	Niveau de preuve	Niveau de certitude par rapport au bénéfice net
Neurostimulation médullaire après une chirurgie du rachis au niveau lombaire	A	I-A	Élevé
Neurostimulation médullaire dans le traitement des lombalgies chez les patients non opérés	B	I-C	Modéré
Neurostimulation médullaire dans le traitement de la sténose spinale lombaire	C	I-C	Modéré

Consensus d'experts sur la population cible de la neurostimulation médullaire et la valeur clinique des innovations incrémentales des neurostimulateurs médullaires – Delphi panel modifié (rapport non publié)

Ce Delphi panel a été réalisé à la demande de Medtronic pour répondre à deux objectifs :

- L'objectif principal était de développer un consensus à l'aide d'experts cliniques sur une estimation de la population cible de la neurostimulation médullaire ;
- L'objectif secondaire était de développer un consensus à l'aide d'experts cliniques sur la valeur clinique des innovations incrémentales des neurostimulateurs médullaires.

Le questionnaire a été développé sur la base des résultats d'une revue de littérature menée sur les données épidémiologiques de la douleur chronique neuropathique et les évolutions incrémentales des neurostimulateurs médullaires.

Trois tours ont eu lieu. En raison de la modification de la méthodologie du Delphi panel à l'issue du tour 2, avec l'inclusion d'une réunion de consensus avec les panélistes, il s'agit d'un Delphi panel modifié. Le consensus était défini par au moins 80% des experts devant être complètement d'accord ou plutôt d'accord, selon une échelle de Lickert à 5 niveaux.

Aucun rapport ni protocole d'étude signé n'a été fourni.

Population cible :

Hypothèses retenues par le consensus d'experts pour estimer la population cible de la neurostimulation médullaire à partir de la population générale :

1. Les personnes souffrant de douleur chronique neuropathique depuis plus d'un an ;
2. La douleur neuropathique d'intensité modérée à sévère ;

¹⁵ Sayed D, Grider J, Strand N, Hagedorn JM, Falowski S, Lam CM, et al. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Evidence-Based Clinical Guideline of Interventional Treatments for Low Back Pain. J Pain Res. 2022 Dec;Volume 15:3729–832.

3. Les patients réfractaires aux traitements de première et de deuxième ligne : antiépileptiques et antidépresseurs tricycliques (traitements les plus prescrits dans le traitement des douleurs neuropathiques).

Résultats

La population cible de la neurostimulation médullaire a été estimée à partir des trois hypothèses mentionnées ci-dessus et des données suivantes :

	Borne basse	Borne haute
Personnes âgées de 18 ans ou plus en France métropolitaine au 1er janvier 2022 (INSEE 2022)	53 405 857 personnes	
Personnes souffrant de douleur chronique neuropathique (Chenaf et al. 2018)	5,55 % Soit 2 964 025 patients	7,3 % Soit 3 898 628 patients
Personnes souffrant de douleur chronique neuropathique depuis plus d'un an (Bouhassira et al. 2008)	74,6 % Soit 2 211 163 patients	74,6 % Soit 2 908 376 patients
Personnes souffrant de douleur chronique neuropathique depuis plus d'un an d'intensité modérée à sévère (Bouhassira et al. 2008)	74,1 % Soit 1 638 472 patients	74,1 % Soit 2 155 107 patients
Personnes souffrant de douleur chronique neuropathique depuis plus d'un an avec des douleurs d'intensité modérée à sévère et recevant un traitement (57 % bénéficient d'une prise en charge thérapeutique (Van Belleghem et al. 2009 – EPSIDONE)	57 % Soit 933 929 patients	57 % Soit 1 228 411 patients
Personnes souffrant de douleur chronique neuropathique depuis plus d'un an avec des douleurs d'intensité modérée à sévère traitées par antiépileptiques et antidépresseurs (63,4 % de patients traités ; 45,3 % par antiépileptiques et 18,1 % par antidépresseurs tricycliques (Chenaf et al. 2018)	63,4 % Soit 592 111 patients	63,4 % Soit 778 812 patients
Personnes souffrant de douleur chronique neuropathique depuis plus d'un an avec des douleurs d'intensité modérée à sévère pharmacorésistants aux antiépileptiques et antidépresseurs (pas de diminution de la douleur d'au moins 30% chez 73 % des patients traités) (Moisset et al. 2022)	73 % Soit 432 241 patients	73 % Soit 568 533 patients

La population cible totale estimée par l'industriel serait comprise entre 432 000 et 567 000 patients (chiffres 2022).

Commentaires : Il existe une incohérence dans le calcul des personnes souffrant de douleur chronique neuropathique depuis plus d'un an avec des douleurs d'intensité modérée à sévère. En effet, dans la publication de Bouhassira (2008), les patients souffrant depuis plus d'un an (74,6%) et ceux souffrant de douleurs modérées à sévères (74,1%) sont deux catégories de patients non imbriquées l'une dans l'autre. Le calcul de la population allant de 1,6 millions et 2,1 millions de personnes n'est donc pas justifié. La définition de la douleur chronique en termes de durée varie également selon les publications.

De plus, la population cible revendiquée est très large car elle ne tient pas compte de l'étiologie, de la localisation et de la topographie de la douleur mais également des patients contre-indiqués à l'implantation d'un neurostimulateur. Cette population cible est donc surestimée.

À titre informatif, le nombre de patients implantés par un neurostimulateur médullaire rechargeable implantable (en primo-implantation et en renouvellement) est de l'ordre de 1 670 patients et représente

70% de l'ensemble des systèmes implantables de stimulation médullaire. Néanmoins, il s'agit d'une estimation basse de la population pouvant bénéficier d'un stimulateur médullaire au regard de la difficulté d'accès au diagnostic et aux soins pour les patients douloureux chroniques. La part de dispositifs rechargeables implantés est en constante progression.

Innovations incrémentales :

Concernant les « innovations incrémentales » des différents neurostimulateurs médullaires remboursés en France et leur valeurs cliniques, les conclusions sont rapportées ci-dessous.

	Consensus
Nouveaux modes de stimulation et évolution des pratiques	Importance de tester plusieurs modalités de stimulation pour s'adapter aux besoins du patient : 100% Situations nécessitant le recours à d'autres modes de stimulation (efficacité et tolérance) : 90%
Critères de choix du neurostimulateur	Stimulateurs rechargeables privilégiés lorsque les modes de stimulation retenus sont consommateurs d'énergie et impactent de façon significative la longévité de la batterie : 90% Stimulateurs non rechargeables privilégiés dans les cas suivants (90%) : incapacité du patient à effectuer une recharge et contrainte/fardeau de la recharge
Compatibilité IRM corps entier	Innovation essentielle et indispensable (90%)
Situation accélérométrique	Innovation intéressante mais non essentielle à l'état actuel (90%)

Les liens d'intérêt des experts ne sont pas détaillés dans le rapport d'étude fourni.

Méta-analyse de Ho et al., 2022¹⁶

Cette méta-analyse avait pour but de fournir des preuves sur l'utilisation de la neurostimulation médullaire pour traiter le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) et de caractériser les avantages supplémentaires de diverses formes d'ondes de stimulation médullaire.

La méta-analyse a été conduite selon la méthode PRISMA. Les bases de données PubMed, EMBASE et CINHLA ont été consultées. Les critères d'inclusion étaient les études contrôlées randomisées portant sur des patients souffrant du SDRC, préalablement traités avec plusieurs formes d'ondes : ondes à basse fréquence, stimulation en salves (burst), ondes à haute fréquence, ou pour lesquels la SCS a été mise en œuvre. Le risque de biais a été évalué par deux évaluateurs indépendants selon l'outil de la Cochrane pour les études randomisées contrôlées (ROB 2). Le critère d'évaluation principal était le soulagement de la douleur à l'aide des données de mesures suivantes : échelles visuelles analogiques (EVA) et effet global perçu. Le nombre de personnes ayant participé à la sélection des études n'est pas mentionné. De même, aucune restriction de sélection sur la langue n'est précisée.

Quatre études cliniques contrôlées randomisées ont été identifiées et analysées. Une réduction significative des scores de douleur a été démontrée pour la stimulation basse fréquence par rapport à la thérapie conventionnelle (thérapie physique, pharmacologique) / procédure sham (différence moyenne = -1,17 points). Les résultats relatifs à l'effet global perçu entre la stimulation basse fréquence et la stimulation conventionnelle ou sham sont les suivants : différence moyenne = 1,58, IC_{95%}[1,00 ; 2,15], p<0,0001, I²=0%. Aucun résultat n'est disponible concernant la stimulation en salves et les ondes à haute fréquence.

¹⁶ Ho E, Yazdanpanah N, Ho J, Drukman B, Chang A, Agarwal S. Parameters of Spinal Cord Stimulation in Complex Regional Pain Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Pain Physician. 2022 Nov;25(8):521–30.

Méta-analyse de Sammak et al., 2022¹⁷

Cette méta-analyse avait pour but d'évaluer l'utilisation de nouveaux types de neurostimulation (haute fréquence, burst et multimodale) pour traiter les douleurs radiculaires chroniques post-chirurgicales réfractaires à la stimulation médullaire conventionnelle.

Plusieurs bases de données ont été consultées (Ovid Medline, Epub ahead of print, In-Process & Other non Indexed Citations, Ovid Embase Daily, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of systematic review, Scopus), jusqu'au 31 mars 2021, suivant les recommandations PRISMA. Les critères d'inclusion des études étaient les suivants : études observationnelles ou études randomisées contrôlées, investiguant l'usage des nouveaux types de stimulation médullaire, ayant inclus des patients avec des douleurs radiculaires chroniques post-chirurgicales réfractaires ayant reçu une stimulation médullaire conventionnelle et avec des résultats concernant les douleurs dorsales et/ou les douleurs dans les jambes au début de l'étude et au cours du suivi. Les études étaient exclues si elles n'étaient pas rédigées en anglais. Les études ont été revues par deux auteurs indépendants et le risque de biais a été évalué selon l'outil ROB.

Au total, 6 études ont été incluses (137 patients) dont une étude contrôlée randomisée et cinq études observationnelles. Les résultats relatifs aux douleurs dorsales des patients passant d'une stimulation conventionnelle à une nouvelle forme d'onde sont les suivants : différence moyenne = 2,55, IC_{95%}[1,59 ; 4,08], I²=97%). Le haut degré d'hétérogénéité limite fortement l'interprétation des résultats de cette méta-analyse.

Ces 2 méta-analyses de faible qualité méthodologique (hétérogénéité des études, biais de performance, biais de détection) ne remettent pas en cause l'utilisation de la stimulation médullaire pour les douleurs d'origine neuropathique. Les études retenues ont une durée de suivi inférieure à 2 ans et les résultats d'efficacité de la neurostimulation médullaire au-delà de 2 ans sur la réduction de la douleur sont toujours manquants.

Revue Cochrane, Traeger et al., 2023¹²

Cette revue Cochrane avait pour objectif d'évaluer les avantages et les inconvénients de la neurostimulation médullaire chez les personnes souffrant de lombalgie. Cette revue systématique de la littérature a été menée dans des bases de données bibliographiques CENTRAL, MEDLINE, EMBASE et CINAHL depuis leur instauration jusqu'au 10 juin 2022 ainsi que dans les registres d'essais cliniques afin d'identifier les études en cours, sans restriction de langage. Deux auteurs ont examiné indépendamment les titres et les résumés de tous les articles identifiés à partir des recherches.

Treize études contrôlées randomisées (699 participants) ont été retenues comparant la neurostimulation médullaire à un placebo ou à l'absence de traitement pour la lombalgie.

L'âge moyen des patients était compris entre 47 et 59 ans, 55% des participants étaient des femmes. Tous les participants souffraient de lombalgie chronique et la durée moyenne des symptômes avant l'implantation d'un système de neurostimulation était comprise entre 5 et 12 ans.

Les principaux résultats rapportent qu'aucune des études incluses n'a évalué l'impact de la neurostimulation médullaire sur l'intensité moyenne de la lombalgie à long terme (≥ 12 mois). Les études ont le plus souvent évalué les résultats à court terme (moins d'un mois). À 6 mois, les seules données

¹⁷ Sammak SE, Mualem W, Michalopoulos GD, Romero JM, Ha CT, Hunt CL, et al. Rescue therapy with novel waveform spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome refractory to conventional stimulation: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg Spine. 2022 Jun 3;1–10.

disponibles provenaient d'un seul essai en cross-over (50 participants). Le détail des résultats est rapporté ci-dessous :

- Neurostimulation médullaire *versus* placebo (10 études)

Les données cliniques étaient insuffisantes pour conclure sur les effets de la neurostimulation médullaire sur la douleur, la fonction motrice et la qualité de vie par rapport au placebo à long terme. La plupart des études n'ont évalué que les résultats de la lombalgie à court terme (8 essais, 139 participants).

- Neurostimulation médullaire + prise en charge médicale *versus* prise en charge médicale seule (3 études)

Il n'y a pas de certitude que l'ajout de la neurostimulation médullaire à la prise en charge médicale soit bénéfique pour l'intensité de la douleur à moyen terme, en raison du très faible niveau de preuve des études.

Au total, il s'agit d'une méta-analyse non concluante sur l'utilisation de la neurostimulation médullaire dans les douleurs chroniques liées à une lombalgie avec des études de faible niveau de preuve (biais de performance, biais de détection et biais de notification sélective) et une durée de suivi insuffisante.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Le demandeur a fourni les nouvelles données spécifiques suivantes :

- **L'étude contrôlée randomisée Fishman et al. 2021¹⁸**
- **Un Medtech Innovation Briefing (MIB) du NICE sur la stimulation DTM (stimulation des neurones et des cellules gliales)¹⁹**

Étude Fishman et al. 2021¹⁸

La méthodologie et les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, contrôlée, en ouvert ayant pour objectif de comparer le mode de stimulation DTM à la stimulation conventionnelle chez les patients atteints de douleur chronique du bas du dos et des membres inférieurs.

Le critère de jugement principal était la comparaison entre les groupes du taux de réponse défini par un pourcentage de ≥ 50 % d'amélioration de la douleur par rapport à l'inclusion selon l'échelle visuelle analogique à la visite de 3 mois (après activation du système) pour la population en intention de traiter (ITT). La douleur était reportée par le patient lui-même sur l'échelle visuelle analogique.

La taille de l'échantillon a été calculée sur la base d'une hypothèse de non-infériorité du critère principal de jugement entre les deux groupes, à l'aide d'un test binomial unilatéral de Farrington-Manning supposant une perte d'efficacité consentie de 10 % et un risque α unilatéral de 0,05. Au total, 128 sujets ont été randomisés entre les deux groupes de traitement (DTM et stimulation conventionnelle), tenant compte d'un taux d'attrition combiné estimé à 20 % pour les patients n'ayant pas complété leur phase de test et ceux ayant quitté l'étude avant la visite d'évaluation du critère principal à 3 mois.

Après une phase test, 94 patients ont été définitivement implantés d'un système de neurostimulation médullaire avec 46 patients dans chaque groupe évalué à 3 mois de suivi.

¹⁸ Fishman M, Cordner H, Justiz R, Provenzano D, Merrell C, Shah B, et al. Twelve-Month results from multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial comparing differential target multiplexed spinal cord stimulation and traditional spinal cord stimulation in subjects with chronic intractable back pain and leg pain. *Pain Pract.* 2021 Nov;21(8):912–23.

¹⁹ NICE. Differential target multiplexed spinal cord stimulation for chronic lower back and leg pain - MIB305. [\[lien\]](#)

A 3 mois de suivi, le taux de répondeurs à 3 mois était non inférieur dans le groupe DTM par rapport au groupe de stimulation conventionnelle (80,1% IC à 90% [70,6% ; 89,7%]) vs 51,2% IC 90 % : [40,0 % ; 62,4 %]) ($p_{\text{non infériorité}} < 0,0001$), marge de non-infériorité de 10%), avec une analyse de supériorité concluante en faveur de la stimulation DTM ($p_{\text{supériorité}} < 0,0001$).

Ces résultats ne remettent pas en cause les indications revendiquées. La stimulation DTM permet de proposer un autre type de stimulation et d'élargir la stratégie. Cependant, le critère de jugement principal cette étude ne fournit des résultats d'efficacité qu'à très court-terme (3 mois) et il est impossible de conclure si le bénéfice observé est conservé sur du plus long terme. Les modalités de recueil de la douleur sont insuffisamment décrites. Enfin, il existe un risque de conclure à tort doublé et les résultats obtenus avec la stimulation conventionnelle ne reflètent pas les résultats des études historiques avec ce type de stimulation sur du court-terme. Le reste des commentaires est disponible en annexe.

Medtech Innovation Briefing (MIB) du NICE sur la stimulation DTM¹⁹

L'objectif est de documenter l'utilité clinique de la neurostimulation médullaire avec DTM. Une recherche documentaire a été effectuée par le NICE conformément à la procédure pour l'élaboration des MIB. Cinq études ont été retenues dont une étude contrôlée randomisée, Fishman *et al.*¹⁸ (2021), une étude de faisabilité prospective, une série de cas et deux rapports de cas. Ces études montrent que la neurostimulation médullaire avec DTM est efficace pour réduire les douleurs chroniques lombaires. Cependant, les experts s'accordent à dire que la neurostimulation médullaire avec DTM est une variante mineure de la neurostimulation médullaire conventionnelle, qui pourrait toutefois soulager la douleur et ainsi améliorer la qualité de vie des patients.

Les études évaluant l'utilité clinique de la neurostimulation médullaire avec DTM sont peu nombreuses et de faible qualité méthodologique. Il existe une certaine hétérogénéité dans les populations de patients des deux études prospectives, le comparateur dans toutes les études est la neurostimulation médullaire conventionnelle (basse fréquence), malgré l'existence d'autres modalités de neurostimulation.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

L'étude Fishman *et al.* (2021)¹⁸, rapporte au total 24 événements indésirables (8 au sein du bras DTM et 16 dans le bras de la stimulation conventionnelle), dont 2 événements indésirables graves au sein du bras de la stimulation conventionnelle (une infection liée à l'explantation du système de stimulation et une exacerbation de douleur dans les jambes en post implantation ayant requis une hospitalisation d'une nuit). Aucun décès n'a été déclaré. Le détail des événements survenus dans l'étude sont disponibles en annexe 1.

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent, entre 2018 et 2022 :

- En France, une incidence de 0,5 % d'événements avec pour majorité les motifs suivants : « Évènement en lien avec la stimulation délivrée » (n=4), « Problème en lien avec la télémetrie » (n=3), « Dysfonctionnement en lien avec l'impédance » (n=3), « Problème en lien avec la recharge » (n=3), aucun décès.
- En Europe (hors France), une incidence de 0,7 % d'événements avec pour majorité les motifs suivants : « Évènement en lien avec la stimulation délivrée » (n=16), « Problème en lien avec

la recharge » (n=16), « Problème en lien avec la télémetrie » (n=9), « Dysfonctionnement en lien avec l'impédance » (n=9) et un décès non lié au dispositif rapporté en Allemagne en 2018.

- Dans le monde (hors Europe), une incidence de 10,8 % d'évènements avec pour majorité les motifs suivants : « Évènement en lien avec la stimulation délivrée » (n= 2 522), « Problème en lien avec la recharge » (n=1 461), « Dysfonctionnement en lien avec l'impédance » (n=1 198) et un décès non lié au dispositif rapporté aux Etats-Unis en 2018.

4.1.1.5 Bilan des données

Par rapport à la précédente évaluation d'INTELLIS, deux méta-analyses, une nouvelle étude spécifique et deux nouvelles recommandations de bonnes pratiques ont été analysées, ainsi qu'un Delphi panel réalisé à la demande de la firme.

Au total, les données fournies ne sont pas de nature à remettre en cause le rapport bénéfice/risque du stimulateur médullaire INTELLIS.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des douleurs chroniques d'origine neuropathique relève d'une approche multidisciplinaire. Les antalgiques habituels (paracétamol, AINS) n'ont pas d'efficacité avérée dans le traitement de ce type de douleur.

Les recommandations de la SFETD et de la SFN de 2020 établissent la stratégie thérapeutique de la prise en charge de la douleur neuropathique¹¹. Cette prise en charge fait appel en première intention à la prescription d'un emplâtre à la lidocaïne et à la stimulation électrique transcutanée pour les douleurs d'origine neuropathique périphérique focales ou d'un antidépresseur tricyclique ou d'un antiépileptique quelle que soit l'origine de la douleur neuropathique. Le choix entre ces classes thérapeutiques est fonction du contexte, des comorbidités associées et de leur sécurité d'emploi.

En deuxième ligne, pour les douleurs neuropathiques focales, des patchs de capsaïcine et la prescription de toxine botulique de type A²⁰ sont recommandés. Quelle que soit l'origine de la douleur neuropathique, des antalgiques de palier 2, des antidépresseurs et des antiépileptiques de la classe des gabapentinoïdes peuvent être prescrits seuls ou en association.

La troisième ligne fait intervenir la stimulation magnétique transcrânienne à haute fréquence ainsi que la stimulation médullaire. En cas d'échec et d'absence d'alternative, la prescription d'opiacés forts est recommandée (seul ou en association) et ce après une évaluation minutieuse du risque d'abus et d'addiction.

Selon ces recommandations, le niveau de preuve pour les techniques d'analgésie intrathécale et les techniques ablatives est non conclusif et ne peuvent être formellement recommandées pour la prise en charge des douleurs chroniques d'origine neuropathique.

Les systèmes de neurostimulation médullaire disponibles se distinguent par différentes caractéristiques techniques. Les plus usuelles concernent :

- Le caractère rechargeable ou non des stimulateurs.
- Le nombre de contacts thérapeutiques disponibles.
- La possibilité de pouvoir disposer de plusieurs modalités de stimulation (parmi lesquelles peuvent être citées la stimulation tonique, en salves ou à fréquence élevée).

²⁰ Indication non admise au remboursement.

Toutes ces évolutions ont permis d'améliorer la prise en charge des patients mais aucune donnée clinique probante n'est disponible pour distinguer les dispositifs entre eux.

Les neurostimulateurs rechargeables sont indiqués en primo-implantation au vu des formes de stimulation consommatrices de courant électrique, de réinterventions chirurgicales itératives moins fréquentes (exposition à un risque infectieux limitée), d'un impact environnement moindre lié au changement de batterie ainsi que de la taille réduite de ces stimulateurs par rapport aux stimulateurs non rechargeables.

Les neurostimulateurs non rechargeables devraient être réservés aux patients en incapacité d'effectuer une recharge ou lorsque celle-ci est une contrainte/fardeau pour le patient.

En conclusion, la neurostimulation médullaire a un intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à INTELLIS et à la stimulation médullaire dans certaines douleurs chroniques irréductibles.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les douleurs chroniques irréductibles sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Une enquête épidémiologique met en évidence que 5,55% (IC_{95%} [2,89% ; 19,0%]) à 7,30% (IC_{95%} [6,40% ; 8,41%]) des Français expriment des douleurs chroniques d'origine neuropathique²¹.

L'enquête épidémiologique réalisée par Breivik et al.²² en 2006 dans 16 pays européens (plus de 46 000 patients), dont la France, rapporte que 40 % des patients traités pour la douleur chronique sont insatisfaits de l'efficacité des différentes thérapies reçues. En France, cette population est estimée à 46 %. Plus précisément, le soulagement de la douleur par les traitements médicamenteux est jugé insuffisant pour 64 % des patients (67 % en France). Pour 15 % des patients les traitements médicamenteux sont inefficaces.

L'enquête EPSIDONE (Enquête, Patients, Soins, et Intervenants de la Douleur Neuropathique)²³, réalisée en 2008 chez 2 000 patients, rapporte que les principales causes de douleur chronique d'origine neuropathique sont :

- Une hernie discale (22,7 %) ;
- Une discopathie (16 %) ;
- Une intervention chirurgicale (9,3 %) ;

²¹ Chenaf C, Delorme J, Delage N, Ardid D, Eschalié A, Authier N. Prevalence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in France using the capture-recapture method: a population-based study. *Pain*. 2018;159(11):2394-2402.

²² Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe : prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006 ;10(4) :287-333

²³ Van Belleghem V, Bouhassira D. Prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques sévères : résultats de l' « Enquête patients, soins et intervenants de la douleur neuropathique » (Epsidone). *Douleurs* 2009 ;10(6):283-91

- Une lésion nerveuse périphérique (9,3 %) ;
- Un syndrome douloureux régional complexe (6,7 %).

Moins de 3 % des patients dans cette enquête bénéficiaient de la stimulation médullaire. Cependant il existait un biais de recrutement majeur et une absence de représentativité de la population générale.

Concernant la maladie de Buerger, la prévalence parmi les patients atteints d'artériopathie périphérique oscille entre 0,5 et 5,6% en Europe de l'Ouest²⁴.

4.2.3 Impact

La neurostimulation médullaire présente un intérêt pour la santé publique au vu de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients concernés en impasse thérapeutique. En raison d'autres neurostimulateurs rechargeables inscrits sur la LPPR, le neurostimulateur INTELLIS répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

La réduction des douleurs chroniques irréductibles apportée par le neurostimulateur INTELLIS présente un intérêt pour la santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

L'estimation de la population rejointe (cf [chapitre 9. Population cible](#)), le consensus d'experts issu du Delphi Panel, les recommandations de la SFETD en partenariat avec la SFNM (malgré leurs limites méthodologiques) et les pratiques des professionnels impliqués convergent vers une implantation en 1^{ère} intention des neurostimulateurs rechargeables au détriment des non rechargeables.

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 de INTELLIS 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 :

- Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaire à :
 - Un syndrome douloureux chronique radiculaire persistant depuis au moins un an en post-opératoire ;
 - Un syndrome douloureux chronique tronculaire (d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale) persistant depuis au moins un an ;
 - Un syndrome douloureux régional complexe de type I ou II persistant depuis au moins 6 mois.
- Douleur chronique d'origine ischémique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaires à une maladie de Buerger.

²⁴ Arkkila P. "Maladie de Buerger". Encyclopédie Orphanet, Avril, 2006 [\[lien\]](#)

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 de prescription et d'utilisation

Avant la primo implantation d'un système de stimulation médullaire, la réalisation d'un bilan de pré implantation est obligatoire. Ce bilan consiste en l'évaluation des patients dans une structure d'étude et de traitement de la douleur chronique avec l'implication d'une équipe pluridisciplinaire avec a minima un algologue et un psychologue ou un psychiatre. Ce bilan doit inclure une évaluation psychosociale, une évaluation de la douleur sur une échelle validée et une évaluation de la qualité de vie des patients. Le bilan de pré implantation doit être accompagné de la rédaction d'un compte rendu annexé au dossier médical du patient.

Lors de ce bilan, le patient doit pouvoir disposer des résultats d'une IRM médullaire récente.

Le bilan de pré implantation doit être suivi d'un bilan neurologique incluant éventuellement un volet neurophysiologique (visant à évaluer les potentiels évoqués somesthésiques). Ces bilans doivent être suivis de la réalisation obligatoire d'un test de stimulation épidurale préalable à l'implantation définitive. Ce test doit être réalisé au domicile du patient sur une durée d'au moins sept jours. La CNEDiMTS recommande d'implanter les seuls patients pour lesquels il a été observé pendant la période de test une réduction des douleurs d'au moins 50 % objectivée par une échelle validée (identique à celle employée au cours du bilan pré implantation).

En termes de suivi, la CNEDiMTS recommande un suivi à 3 mois, 1 an puis annuellement afin de réaliser une visite de contrôle et le cas échéant de procéder à des ajustements des paramètres de stimulation.

Concernant l'information aux patients, la CNEDiMTS précise que sur la carte d'identification remise au patient doit figurer la mention du caractère IRM compatible de l'ensemble du système implanté (boîtier, électrodes et le cas échéant, extension). De même, les patients doivent être informés sur le risque de réintervention lié aux complications de la technique (fractures d'électrodes, migrations d'électrodes, infection de la loge, perte d'efficacité au cours du temps).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable INTELLIS est IRM compatible sous conditions, sous réserve de respecter l'intégralité des recommandations émises par le fabricant.

En cas de primo-implantation d'un système de neurostimulation médullaire (boîtier + électrodes), l'intégralité du système INTELLIS implanté devrait être IRM compatible sous conditions. Pour les patients nécessitant un changement de boîtier d'ancienne génération et ayant une électrode non IRM compatible, un boîtier possédant la technologie IRM corps entier de MEDTRONIC (SURESCAN MRI) peut être implanté. Dans ce cas, le patient n'est pas éligible à un examen IRM corps entier.

Selon la notice d'utilisation, afin qu'un patient soit admissible à des examens IRM corps entier, l'implantation du boîtier doit être réalisée sous la peau au niveau de l'abdomen, du flanc ou des fesses. Seule l'association d'un neurostimulateur SURESCAN MRI et d'une électrode SURESCAN MRI sans extension permet de garantir la compatibilité IRM corps entier, sous conditions.

Les IRM réalisées chez un patient porteur d'un système INTELLIS doivent être pratiquées dans les conditions de sécurité émises par le fabricant et après activation du mode IRM spécifique :

- Tunnel horizontal fermé de 1,5 T avec gradient spatial maximum de 19 T/m (1900 gauss/cm)
- Radiofréquence : Environ 64 MHz

- Antenne d'émission de radiofréquence :
 - Corps entier admissible :
 - Antenne d'émission : Émission-réception pour le corps (intégrée), quadrature seule. Émission-réception pour la tête, quadrature seule.
 - Antenne réceptrice uniquement : tous types
 - Tête seule admissible :
 - Antenne émettrice/réceptrice pour la tête seule.
- Taux d'absorption spécifique (TAS) :
 - TAS corps entier rapporté par l'équipement IRM $\leq 2,0$ W/kg
 - TAS tête rapporté par l'équipement IRM $\leq 3,2$ W/kg
- Gradients : vitesse maximale de balayage de gradient par axe de 200 T/m/s ou moins.

Enfin, la désactivation de la stimulation peut être réalisée par le patient lui-même ou le manipulateur en électroradiologie conformément aux consignes délivrées par le fabricant dans le cadre du marquage CE. La programmation doit être réalisée avant l'examen IRM puis déprogrammé à l'issue de l'examen. Afin de vérifier l'absence de complications et de déprogrammation intempestive, le système implanté devrait pouvoir faire l'objet d'une vérification par un médecin spécialiste dans un délai raisonnable. À cet effet, le patient peut consulter son médecin implanteur ou tout autre spécialiste géographiquement plus proche et disposant d'une console de programmation appropriée

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.

Enfin, les patients doivent être informés du risque de réintervention lié aux complications de la technique (fractures d'électrodes, migrations d'électrodes, infection de la loge, perte d'efficacité au cours du temps).

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Les comparateurs retenus sont : « les autres systèmes implantables rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR. ».

6.2 Niveau d'ASR

Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un système implantable rechargeable de neurostimulation médullaire par rapport à un autre.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de INTELLIS par rapport aux autres systèmes implantables rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR.

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

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 représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier de l'implantation d'un stimulateur médullaire implantable. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Lors de ce renouvellement, l'industriel a souhaité une réestimation de la population cible, dont les chiffres et leur analyse sont présentés dans le [chapitre 4.1.1.2. Données non spécifiques](#).

Dans le cas des stimulateurs médullaires implantables, il n'existe pas de donnée épidémiologique spécifique et suffisamment robuste dans la littérature relative aux indications retenues.

La population cible peut être approchée à partir des données issues de bases de données médico-administratives. Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été exploitées à partir du programme national DIAMANT²⁶ piloté par l'ARS Ile-de-France.

La sélection a porté sur le nombre de patients distincts bénéficiaires d'un système de stimulation médullaire.

	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de patients distincts recevant un neurostimulateur non rechargeable	1 096 (50%)	963 (37%)	727 (33%)	744 (32%)	729 (30%)
Nombre de patients distincts recevant un neurostimulateur rechargeable	1 116 (50%)	1 619 (63%)	1 487 (67%)	1 553 (68%)	1 674 (70%)
Nombre de patients distincts recevant un neurostimulateur rechargeable ou non rechargeable	2 191	2 538	2 195	2 283	2 383

Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

²⁶ DIAMANT : Décisionnel Inter-ARS pour la Maîtrise et l'ANT est un outil d'analyse de l'offre de soins, selon trois axes : activité hospitalière, finances et ressources humaines. Il s'appuie sur différentes bases de données dont celle du PMSI.

La population cible susceptible de recevoir le système INTELLIS ne peut être estimée au vu des données épidémiologiques insuffisamment robustes. À titre informatif, le nombre de patients distincts ayant bénéficié d'un neurostimulateur rechargeable (primo-implantation + renouvellement) au titre de l'année 2022 est de l'ordre de 1 670 patients. Néanmoins, au regard de la difficulté d'accès au diagnostic et aux soins pour les patients douloureux chroniques, ces valeurs ne reflètent pas la population cible des patients pouvant bénéficier d'un stimulateur médullaire.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude Fishman M, et al. 2021 Fishman M, Corder H, Justiz R, Provenzano D, Merrell C, Shah B et al. Twelve-Month results from multicenter, open label, randomized controlled clinical trial comparing differential target multiplexed spinal cord stimulation and traditional spinal cord stimulation in subjects with chronic intractable back pain and leg pain. Pain Pract. 2021 Nov;21(8):912-923.
Type de l'étude	Étude contrôlée, randomisée, multicentrique, avec un recueil des données prospectif
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients du 26/06/2018 au 06/08/2019 et fin de l'étude le 22/07/2020.
Objectif de l'étude	Comparer le mode de stimulation DTM (Differential target multiplexed) à la stimulation conventionnelle chez les patients atteints de douleurs chroniques du bas du dos et des membres inférieurs.
Méthode	
Critères de sélection	<i>Critères d'inclusion</i> – Patients adultes (âgés de 18 ans et plus) – Patients candidats et éligibles à la neurostimulation médullaire – Présentant une intensité moyenne de la douleur au dos $\geq 5,0$ cm sur l'EVA de 10,0 cm avec douleur chronique modérée à sévère dans les jambes au moment de l'inclusion) – Patients recevant un traitement médicamenteux stable depuis au moins 30 jours ; – Patients ayant donné leur consentement pour ne pas augmenter la dose de leur traitement antalgique entre le début de l'étude et la visite à 3 mois. <i>Critères d'exclusion</i> – Patients ayant une affection médicale, anatomique et/ou psychosociale qui contre-indique l'implantation d'un système de neurostimulation médullaire – Patients déjà implantés d'un dispositif médical implantable actif – Patients ayant une instabilité mécanique de la colonne vertébrale – Patients ayant reçu une intervention chirurgicale ou interventionnelle, dans les 30 jours précédents l'inclusion, qui a apporté un soulagement significatif de la douleur
Cadre et lieu de l'étude	12 centres aux Etats-Unis
Produits étudiés	Système de neurostimulation médullaire : INTELLIS, avec ou sans programmation de la stimulation DTM
Critère de jugement principal	Comparaison entre les groupes du taux de réponse à la lombalgie (% de sujets présentant un soulagement $\geq 50\%$) à 3 mois.
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires : – Comparaison de la variation moyenne de la douleur au niveau du dos évaluée selon l'EVA par rapport aux valeurs initiales lors des visites à 3 et 6 mois ; – Comparaison des taux de réponse lors de la visite de suivi à 6 mois ; – Comparaison du score ODI (Oswestry Disability Index) lors de la visite à 3 mois ; – Fréquence des événements indésirables liés à l'étude. Critères additionnels : – Comparaison de la variation moyenne de la douleur évaluée selon l'EVA et le taux de répondeurs à 12 mois ; – Comparaison du taux de réponse de la douleur située au niveau des membres inférieures ; – Variation moyenne de la douleur située au niveau des membres inférieures entre le début de l'étude et les visites de suivi à 3, 6 et 12 mois.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été calculée sur la base d'une hypothèse de non-infériorité du critère principal de jugement entre les deux groupes, à l'aide d'un test binomial unilatéral de Farrington-Manning supposant une marge de 10 % et un risque α de 0,05. Un total de 128 sujets ont été randomisés, tenant compte d'un taux d'attrition combiné estimé à 20 % pour les patients n'ayant pas complété leur phase de test et ceux ayant quitté l'étude avant la visite d'évaluation du critère principal à 3 mois

Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 en utilisant un système de randomisation en ligne centralisé : Bras 1 : mode de stimulation DTM (groupe test, DTM-SCS) Bras 2 : mode de stimulation conventionnelle (groupe contrôle, SCS conventionnelle) Procédure non en aveugle en raison de la nature de la programmation des modes de stimulation.
Méthode d'analyse des résultats	Sur le CJP : Analyse en intention de traiter (ITT) par un test binomial unilatéral de Farrington-Manning avec un risque α de 0,05. En cas de non-infériorité démontrée, analyse de supériorité par un test binomial unilatéral de Farrington-Manning. Sur les critères secondaires et additionnels : analyse en ITT par un test t unilatéral pour évaluer la non-infériorité de la stimulation DTM par rapport à la stimulation conventionnelle avec une marge de 0,65 cm dans l'évaluation de la douleur (pour les patients dont le score EVA initial était supérieur à 5,0 cm et l'évolution de la douleur du bas du dos entre l'inclusion et la visite à 3 mois). Analyse de sensibilité réalisée pour le CJP sur la population en intention de traiter modifiée (mITT, sujets randomisés ayant complété la phase de test).

Résultats

Nombre de sujets analysés	128 patients randomisés (67 dans le groupe test (DTM-SCS), 61 dans le groupe contrôle (SCS conventionnelle)). 94 patients ont été définitivement implantés d'un système de neuromodulation médullaire 92 ont été évalués à 3 mois de suivi (46 dans chaque groupe).		
Durée du suivi	Critères de jugement principal à 3 mois. Critères de jugement secondaires et additionnels à 3, 6 et 12 mois. Arrêt de l'étude pour 15 patients (5 dans le groupe test et 10 dans le groupe contrôle)		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques	Stimulation DTM	Stimulation conventionnelle
	Genre n(%)		
	Femmes	34 (50,7 %)	34 (55,7 %)
	Hommes	33 (49,3 %)	27 (44,3 %)
	Âge (ans)		
	Moyenne (E-T)	61,28 (12,16)	60,66 (11,77)
	Douleur au niveau des membres inférieurs		
	Unilatérale	26 (38,8 %)	24 (39,3 %)
	Bilatérale	41 (61,2 %)	37 (60,7 %)
	Douleur au dos à l'inclusion, EVA (cm)		
	Moyenne (écart-type)	7,25 (1,49)	7,35 (1,26)
	Douleur aux membres inférieurs, EVA (cm)		
	Moyenne (écart-type)	6,20 (2,58)	6,58 (2,06)

Étiologie de la douleur n (%)		
Syndrome post-laminectomie (FBSS)	44 (65,7 %)	32 (52,5 %)
Discopathie dégénérative	28 (41,8 %)	25 (41,0 %)
Douleur médiée par les facettes lombaires	8 (11,9 %)	21 (34,4 %)
Spondylolisthésis	4 (6,0 %)	4 (6,6 %)
Spondylose	31 (46,3 %)	32 (52,5 %)
Sténose spinale légère/modérée		
Dislocation interne du disque/déchi- rure annulaire	31 (46,3 %)	27 (44,3 %)
Radiculopathie	0/67 (0 %)	0/61 (0 %)
Dysfonctionnement de la sacro- iliaque	58 (86,6 %)	51 (83,6 %)
Douleur neuropathique	7 (10,4 %)	9 (14,8 %)
Autre douleur chronique	5 (7,5 %)	5 (8,2 %)
	24 (35,8 %)	28 (45,9 %)
Nombre approximatif d'année(s) de- puis l'apparition des symptômes	12,64 (13,05)	12,89 (11,25)
Nombre de chirurgies de la colonne vertébrale	1,49 (1,33)	1,41 (1,13)

Les groupes étaient comparables excepté sur la douleur médiée par les facettes lom-
baires, plus élevée dans le groupe DTM-SCS.

Résultats inhérents au cri- tère de jugement principal	— Analyse de non-infériorité :		
		Stimulation DTM	Stimulation convention- nelle
	ITT	80,1%, IC90% [70,6% ; 89,7%]	51,2%, IC90% [40,0% ; 62,4%]
	mITT	81,4%	51,4%
Non infériorité à 3 mois statistiquement démontrée ($p < 0,0001$), confirmée sur la population en mITT			
Résultats inhérents aux critères de jugement se- condaires et additionnels	— Analyse de supériorité :		
	Stimulation DTM : 80,1% ; Stimulation conventionnelle : 51,2% (intervalles de confiance non rapportés)		
	Supériorité à 3 mois statistiquement démontrée ($p < 0,0001$) du taux de répondeurs dans le groupe stimulation DTM par rapport à celui dans le groupe stimulation conventionnelle		
	— Scores de la douleur :		
		Stimulation DTM	Stimulation conven- tionnelle
	Réduction de l'EVA de l'inclu- sion à 3 mois	5,36 cm (écart-type = 2,63)	3,37 cm (écart-type = 2,52)
	Réduction de l'EVA de l'inclu- sion à 6 mois	4,81 cm (écart-type = 2,79)	3,47 cm (écart-type =2,55)
	Réduction de l'EVA de l'inclu- sion à 12 mois	5,48 cm (écart-type = 2,69)	3,62 cm (écart-type = 2,53)
	Réduction de l'EVA de l'inclu- sion à 3 mois	5,29 cm (écart-type = 2,41)	4,76 cm (écart-type = 2,2,52)
	Réduction de l'EVA de l'inclu- sion à 6 mois	5,21 cm (écart-type = 2,07)	4,76 cm (écart-type = 2,26)
	Réduction de l'EVA de l'inclu- sion à 12 mois	5,53 cm (écart-type = 2,79)	4,95 cm (écart-type = 2,38)

— Taux de répondeurs :

	Stimulation DTM	Stimulation conventionnelle
Douleur au dos		
A 6 mois	73,9%	50,0%
A 12 mois	83,7%	51,1%
Taux de répondeurs profonds (≥ 80% de soulagement de la douleur)	A 3 mois : 63% A 12 mois : 69%	A 3 mois : 28% A 12 mois : 35%
Douleur des membres inférieurs		
A 3 mois	77,1%	72,5%
A 12 mois	80,0%	75,0%

— Score ODI :

Stimulation DTM				
Score ODI	Inclusion	3 mois	6 mois	12 mois
Handicap minime	0,0 %	34,8 %	28,9 %	31,0 %
Handicap modéré	26,9 %	32,6 %	53,3 %	45,2 %
Handicap	56,7 %	26,1 %	13,3 %	21,4 %
Handicap majeur/patient alité	16,4 %	6,5 %	4,4 %	2,4 %
Stimulation conventionnelle				
Score ODI	Inclusion	3 mois	6 mois	12 mois
Handicap minime	0,0 %	28,3 %	27,3 %	32,4 %
Handicap modéré	24,6 %	39,1 %	36,4 %	29,7 %
Handicap	55,7 %	23,9 %	31,8 %	37,8 %
Handicap majeur/patient alité	19,7 %	8,7 %	4,5 %	0,0 %

— Qualité de vie perçue par le patient (échelle PROMIS) :

Stimulation DTM				
PROMIS	Inclusion	3 mois	6 mois	12 mois
Excellent/très bon	0,0 %	13,3 %	15,6 %	7,1 %
Bon	4,5 %	33,3 %	31,1 %	45,2 %
Moyen	34,3 %	26,7 %	13,3 %	35,7 %
Faible	61,2 %	26,7 %	4,4 %	11,9 %
Stimulation conventionnelle				
PROMIS	Inclusion	3 mois	6 mois	12 mois
Excellent/très bon	0,0 %	10,9 %	18,2 %	18,9 %
Bon	9,8 %	37,0 %	25,0 %	29,0 %
Moyen	26,2 %	15,2 %	25,0 %	29,7 %
Faible	63,9 %	37,0 %	31,8 %	24,3 %

— Satisfaction et ressenti global du patient (PGIC)

État de santé « très fortement amélioré » chez 30,4% et 21,7% des patients à 3 mois dans les groupes DTM et stimulation conventionnelle respectivement et à 12 mois de 42,9% et 29,7% dans les groupes DTM et stimulation conventionnelle respectivement.

Effets indésirables		Stimulation DTM (n= 67)		Stimulation conventionnelle (n= 61)	
	Terme MedDRA ^a	Évènements indésirables liés à l'étude (n)	Nombre de patients (%)	Évènements indésirables liés à l'étude (n)	Nombre de patients (%)
	Évènements indésirables liés à l'étude				
	Douleur abdominale	4	4 (6,0)	8	7 (11,5)
	Irritation du site de l'implant	0	0 (0,0)	1	1 (1,6)
	Douleur au niveau du site d'implantation du DM	1	1 (1,5)	0	0 (0,0)
	Douleur	0	0 (0,0)	1 ^{c,d}	1 (1,6)
	Infection au niveau du site d'implantation	0	0 (0,0)	1 ^c	1 (1,6)
	Infection de la plaie postopératoire	0	0 (0,0)	1 ^{d,e}	1 (1,6)
	Douleur au site de l'incision	0	0 (0,0)	1	1 (1,6)
	Pneumocéphale	1	1 (1,5)	1	1 (1,6)
	Complications peropératoires	0	0 (0,0)	1	1 (1,6)
	Migration de l'électrode ^b	2 ^c	2 (3,0)	0	0 (0,0)
	Prurit	0	0 (0,0)	1	1 (1,6)
	^a Les événements sont résumés par classe d'organe du système MedDRA (SOC) et par terme préféré (PT). La somme des patients ne doit pas nécessairement correspondre au total car les sujets peuvent avoir eu plus d'un type d'événement.				
^b les deux événements se sont produits lors de la phase de test.					
^c Les événements ont été rapportés pendant la période d'essai et les patients qui ont abandonné le traitement.					
^d Événement indésirable grave					
^e Événement ayant conduit à l'explantation du dispositif.					
Commentaires	– Étude en ouvert. Les patients auraient pu être en aveugle et une évaluation indépendante aurait pu être mise en place. – La marge de non-infériorité est identique à celle fixée dans 2 études contrôlées randomisées mais elle n'est pas justifiée dans les publications.				

- La non-infériorité n'est pas rapportée sur la population en per protocole (analyse de première intention pour ce type d'étude).
- Risque de conclure à tort 2 fois plus élevé ($\alpha = 5\%$ en unilatéral).
- Les effectifs ne sont pas systématiquement rapportés.