

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****SYNCHROMED II****Pompe implantable programmable à débit variable**

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 4 juin 2024

Faisant suite à l'examen du 4 juin 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 4 juin 2024.

Demandeur : MEDTRONIC France 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	– Administration intrathécale de baclofène dans le traitement des spasticités sévères dans le cas de paralysies cérébrales, et de lésions médullaires post-traumatiques ou secondaires à une sclérose en plaques, après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central ; – Administration intrathécale d'antalgiques dans le traitement des douleurs chroniques intenses rebelles aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique. La prise en charge est assurée pour l'administration d'antalgiques ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché pour cette voie d'administration et sous réserve de l'inscription de ces spécialités sur la liste des spécialités remboursables. La prise en charge est assurée selon les conditions d'utilisation et de prescription du médicament. La prise en charge de SYNCHROMED II est assurée lors de la primo implantation et lors du changement d'une pompe programmable.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	– Absence d'alternative thérapeutique dans le traitement des spasticités sévères après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central – Absence d'alternative thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques intenses rebelles aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique

Amélioration du Service rendu (ASR)	– ASR de niveau II dans le traitement des spasticités sévères après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central – ASR de niveau II dans le traitement des douleurs chroniques intenses rebelles aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Par rapport à l'avis de la Commission du 04/06/2019, les données suivantes ont été analysées :

Dans la spasticité

Nouvelles données non spécifiques

- Biering-Sorensen *et al.*, 2022 : consensus d'experts européens sur la sélection des patients éligibles à un traitement de la spasticité par baclofène par voie intrathécale et/ou toxine botulinique de type A.

Nouvelles données spécifiques

- Abbatemarco *et al.*, 2021 : étude monocentrique (États-Unis) à collecte rétrospective des données portant sur l'efficacité et les complications de l'administration de baclofène par voie intrathécale chez 87 patients atteints de sclérose en plaques, en capacité de se déplacer, et suivis pendant 5 ans maximum ;
- Schiess *et al.*, 2020 : étude sur registre de suivi prospectif post-commercialisation, multicentrique, incluant 1 743 patients adultes et pédiatriques traités par baclofène par voie intrathécale pour spasticité sévère avec un suivi moyen de 44,6 mois.

Dans la douleur

Nouvelles données non spécifiques

- Recommandations françaises de la SFEDT, SFN et APNET publiées en 2020 (Moisset *et al.*, 2020) relatives aux traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique ;
- Recommandations américaines de l'ASPN publiées en 2021 (Aman *et al.*, 2021) relatives à la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse ;
- Recommandations de la HAS publiées en 2020 relatives à la prise en charge médicamenteuse de l'antalgie des douleurs rebelles et la mise en œuvre des pratiques sédatives, en situations palliatives jusqu'à la fin de vie.

Nouvelles données spécifiques

- Étude EMBRACE, non publiée : étude post-commercialisation observationnelle, multicentrique, à collecte prospective des données portant sur 50 patients atteints de douleurs lombaires chroniques rebelles non cancéreuses et passant d'une utilisation d'opioïdes par voie systémique à une administration de morphine par voie intrathécale avec SYNCHROMED II, suivis 6 mois ;
- Stearns *et al.*, 2020 : étude sur registre de suivi prospectif post-commercialisation, multicentrique, incluant 1 403 patients traités par

antalgiques par voie intrathécale pour douleur d'origine cancéreuse avec un suivi moyen de 3,2 mois ;

- Schultz *et al.*, 2021 : étude sur registre de suivi prospectif post-commercialisation, multicentrique, incluant 4 646 patients traités par antalgiques par voie intrathécale pour douleur chronique d'origine non cancéreuse avec un suivi moyen de 44 mois.

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 définies par la liste des produits et prestations (LPPR), à savoir :

Le suivi du patient doit être réalisé par une équipe multidisciplinaire comprenant notamment, dans la prise en charge de la spasticité, un chirurgien et un médecin de médecine physique et réadaptation et, dans la prise en charge de la douleur, un chirurgien et un médecin expert reconnu d'un centre anti-douleur.

La pompe est implantée après réalisation de tests permettant de montrer l'efficacité clinique de l'injection intrathécale de baclofène ou d'antalgiques.

La prise en charge de la télécommande MyPTM pour pompe implantable programmable SYNCHROMED II permettant une autoanalgésie contrôlée par le patient est assurée uniquement en cas d'administration de morphine en fonction des modalités d'utilisation du médicament.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, la pompe implantable SYNCHROMED II 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

En l'absence de données épidémiologiques robustes et spécifiques aux indications retenues, la population cible de la pompe SYNCHROMED II ne peut être estimée avec précision.

À titre informatif, la population des patients ayant bénéficié d'une implantation de la pompe SYNCHROMED II, toutes indications confondues, était stable sur les 5 dernières années et d'environ 900 patients par an.

Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les exigences du règlement général sur la protection des données (RGPD).

Conformité au référentiel d'interopérabilité et de sécurité des dispositifs médicaux numériques

Le certificat délivré par l'ANS attestant de cette conformité est fourni.

Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical SYNCHROMED II n'implique pas un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. En conséquence, le certificat de conformité prévu à cet article n'est pas produit.

L'application des règles relatives à la protection des données de santé, au référentiel d'interopérabilité et de sécurité des dispositifs médicaux numériques ainsi que des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMTS. L'avis de la CNEDiMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

Avis 1 définitif

Sommaire

1.	Objet de la demande	6
1.1	Qualification de la demande	6
1.2	Modèles et références	6
1.3	Conditionnement	6
1.4	Revendications du demandeur	7
2.	Historique du remboursement	8
3.	Caractéristiques du produit	8
3.1	Marquage CE	8
3.2	Description	8
3.3	Fonctions assurées	11
3.4	Actes associés	11
4.	Service rendu (SR)	12
4.1	Intérêt du produit	12
4.2	Intérêt de santé publique	31
4.3	Conclusion sur le Service rendu (SR)	33
5.	Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	33
5.1	Spécifications techniques minimales	33
5.2	Modalités de prescription et d'utilisation	33
6.	Amélioration du Service rendu (ASR)	34
6.1	Comparateurs retenus	34
6.2	Niveaux d'ASR	34
7.	Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	35
8.	Durée d'inscription proposée	35
9.	Population cible	35

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 – juin 2024

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

Les références faisant l'objet de la demande sont les suivantes :

Descriptif des produits	Références	IUD-ID de base
Pompe implantable programmable SYNCHROMED II avec réservoir de 20 ou 40 mL	8637-20 8637-40	0763000B00003397Q
Cathéter intrathécal ASCENDA	8780 8781	0763000B00147486
Cathéter intrathécal 8731SC	8731SC	0763000B00009738N
Télécommande patient MyPTM	TH90T02	0763000B00009588S

La référence de télécommande 8835 inscrite sur la LPPR n'est plus commercialisée et ne fait par conséquent pas partie de la demande de renouvellement.

Le programmeur médecin composé d'une tablette SAMSUNG, un communicateur (spécifique pour le médecin, différent du communicateur livré avec la télécommande patient) et l'application médecin installée est mis à disposition par MEDTRONIC et ne fait pas partie de la demande.

1.3 Conditionnement

La pompe et les cathéters sont sous emballage unitaire, stérile.

La télécommande est sous emballage unitaire non stérile.

Le contenu des différents conditionnements est présenté dans le tableau ci-dessous :

Références	Description	Conditionnement
8637-20 8637-40	Pompe implantable programmable SYNCHROMED II	– Une pompe implantable ; – Une aiguille, 22 gauge (étui noir) ; – Une aiguille, 24 gauge (étui violet) ; – Une documentation ; – Une fiche d'inscription ; – Une carte d'identification du patient.
8780 8781	Cathéter intrathécal ASCENDA	– Un segment rachidien comportant un fil-guide ; – Un segment pompe avec connecteur de pompe sans suture fixé et connecteur du cathéter muni de 2 bagues de serrage ; – Une aiguille-guide de Tuohy 16 G (11,4 cm) ; – Un manchon de fixation muni d'un outil pose-manchon ; – Une règle (non stérile) ; – Une documentation.
8731SC	Cathéter intrathécal 8731SC	– Un segment rachidien comportant un fil-guide ; – Un segment pompe avec connecteur de pompe sans suture fixé, broche du connecteur et manchon de décharge de traction ; – Une broche du connecteur séparée ; – 2 aiguilles-guides de Tuohy 15 G (11,4 cm et 9,3 cm) – 2 manchons de décharge de traction transparents pour segment rachidien ; – 2 manchons de décharge de traction opaques pour segment pompe ; – 2 manchons de fixation à ailettes en V ; – Une règle (non stérile) ; – Une documentation.

Références	Description	Conditionnement
TH90T02	Télécommande patient MyPTM	– Une télécommande patient MyPTM de type SAMSUNG HH90 avec l'application MyPTM (A820) chargée – Un communicateur TM90 – Un câble de charge USB (compatible avec les deux éléments ci-dessus) – Un manuel médecin – Une carte de référence rapide patient – Un manuel patient – Une housse de protection

Remarque : pour la télécommande, les deux éléments associés (télécommande portative HH90 et communicateur TM90) portent la référence TH90

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

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

- « Administration intrathécale de baclofène dans le traitement des spasticités sévères dans le cas de paralysies cérébrales*, et de lésions médullaires post-traumatiques ou secondaires à une sclérose en plaques, après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central.
- Administration intrathécale d'antalgiques dans le traitement des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.

La prise en charge est assurée pour l'administration d'antalgiques ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché pour cette voie d'administration et sous réserve de l'inscription de ces spécialités sur la liste des spécialités remboursables. La prise en charge est assurée selon les conditions d'utilisation et de prescription du médicament.

La prise en charge de SYNCHROMED II est assurée lors de la primo implantation et lors du changement d'une pompe programmable. ».

*Il est à noter que l'indication revendiquée est quasiment identique à celle inscrite sur la LPPR. Le demandeur propose de modifier le terme actuel « infirmités motrices cérébrales » dans la première partie de l'indication par « paralysies cérébrales » afin d'intégrer l'évolution lexicale et d'être cohérent avec les recommandations de bonne pratique de la HAS relatives à la rééducation et la réadaptation de la fonction motrice de l'appareil locomoteur des personnes diagnostiquées de paralysie cérébrale¹.

1.4.2 Compérateurs et ASR revendiqués

Indications	Compérateurs	ASR
Traitement des spasticités sévères après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central	Absence d'alternative thérapeutique	II
Traitement des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique	Absence d'alternative thérapeutique	II

¹ HAS, Rééducation et réadaptation de la fonction motrice de l'appareil locomoteur des personnes diagnostiquées de paralysie cérébrale – Recommandations de bonnes pratiques. Octobre 2021. [Lien](#) [consulté le 27/03/2024]

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la troisième demande de renouvellement d'inscription de la pompe SYNCHROMED II sur la LPPR.

La pompe SYNCHROMED II a été évaluée pour la première fois par la Commission le 27 mai 2008². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 27 février 2009 (Journal officiel du 06/03/2009)³.

La dernière évaluation de la pompe SYNCHROMED II par la Commission date du 4 juin 2019⁴, ayant conduit au renouvellement de son inscription sur la LPPR par arrêté du 18 septembre 2019 (Journal officiel du 25/09/2019)⁵.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

Pompe implantable

SYNCHROMED II est une pompe implantable programmable qui permet l'administration intrathécale de médicaments par perfusion continue simple ou modulable avec possibilité d'injection de bolus.

Cette pompe programmable a un débit adaptable à la demande (au µL près) par modification des paramètres de programmation de la pompe. Le débit peut être stable au cours de la journée (mode « continu stable »), variable suivant des phases ou des bolus définis sur 24 h (mode « modulable ») ou réduit au niveau minimum (mode « débit minimum »).

La pompe SYNCHROMED II se compose d'éléments implantables et non implantables :

- Éléments implantables :
 - Pompe implantable SYNCHROMED II (réservoir de 20 ou de 40 mL). La pression d'un gaz inerte situé dans le réservoir pousse le médicament vers la tubulure d'une pompe péristaltique interne, qui en contrôle le débit,
 - Cathéter intrathécal ;
- Éléments externes :
 - Télécommande myPTM pour le patient : l'administration d'antalgique peut se réaliser à la demande du patient selon des limites de posologie programmées par le médecin,
 - Une aiguille de rinçage du site d'accès et une aiguille de remplissage,

² Avis de la Commission du 27/05/2008 relatif à SYNCHROMED II, pompe implantable programmable à débit variable. HAS ; 2008. [Lien](#) [consulté le 15/03/2024]

³ Arrêté du 27/02/2009 relatif à l'inscription de la pompe implantable Synchronomed II de la société Medtronic France SAS au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 06/03/2009. [Lien](#) [consulté le 15/03/2024]

⁴ Avis de la Commission du 04/06/2019 relatif à SYNCHROMED II, pompe implantable programmable à débit variable. HAS ; 2019. [Lien](#) [consulté le 26/03/2024].

⁵ Arrêté du 18/09/2019 portant renouvellement d'inscription et modification des conditions d'inscription de la pompe implantable SYNCHROMED II de la société MEDTRONIC France inscrite 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 25/09/2019. [Lien](#) [consulté le 26/03/2024].

- Programmeur pour un usage médecin permettant l'adaptation des doses, une sécurité renforcée à l'aide d'alarmes et différents modes de diffusions possibles. Ce programmeur se présente sous la forme d'une tablette SAMSUNG, un communicateur et l'application médecin installée.

Un système d'alerte de la pompe permet de prévenir le patient en cas de réservoir vide, de fin de vie de batterie, de dysfonctionnement et d'arrêt de la pompe.

L'implantation de la pompe se fait dans les tissus sous-cutanés abdominaux. Cette pompe est connectée au liquide céphalo-rachidien par un cathéter intrathécal placé au niveau du rachis lombaire. Le remplissage de la pompe se fait en milieu stérile.

La longévité de la pompe SYNCHROMED II varie entre 4 et 7 ans, en fonction du mode de programmation et du débit de la pompe.

Télécommande patient MyPTM (TH90T02)

La télécommande patient myPTM TH90T02 ne peut être utilisée qu'avec la pompe SYNCHROMED II et permet au patient d'activer l'administration de doses supplémentaires (bolus) de morphine, programmées par le médecin. Elle est composée des trois éléments suivants :

- La télécommande portative (HH90) : il s'agit d'un appareil portatif fonctionnant sous le système d'exploitation Android et sur lequel est installée l'application MyPTM (A820) ;
- L'application MyPTM (A820) : elle est fournie préinstallée sur la télécommande portative (HH90). L'application MyPTM (A820) permet au patient d'activer l'administration de doses supplémentaires de morphine (administration de bolus), préprogrammées par le médecin, à partir de la pompe implantable SYNCHROMED II ;
- Le communicateur (TM90) : il sert au patient et au médecin à connecter l'application installée sur la télécommande portative HH90, à la pompe implantable SYNCHROMED II. L'application installée (A820) sur la télécommande portative (HH90) interagit avec le dispositif médical implanté par l'intermédiaire du communicateur. Il s'agit d'un appareil portatif qui communique par Bluetooth avec la télécommande portative et l'application MyPTM (A820) et par télémetrie avec la pompe implantable SYNCHROMED II. Pendant une séance de traitement, le communicateur doit être positionné au-dessus du dispositif implanté (pompe), à une distance du corps inférieure ou égale à 4 cm. Les spécifications techniques du communicateur sont les suivantes :

	Communicateur TM90
Source d'alimentation	Batterie rechargeable, câble compatible USB 2.0 avec une source d'alimentation électrique externe
Batterie	Lithium-ion
Autonomie de la batterie - Utilisation par le médecin	2 heures par jour avec l'appareil sous tension
Autonomie de la batterie – Utilisation par le patient	30 minutes par jour avec l'appareil sous tension
Durée de vie	2 ans minimum
Température de Fonctionnement	5 à 40°C
Dimensions (approximatives)	60,25 x 121,25 x 9,35 mm
Poids, piles comprises (approximatif)	57 g
Mode de fonctionnement	Continu
Classification	Alimentation électrique interne
Matériau boîtier	Résine plastique polycarbonate/ABS

Les caractéristiques techniques de la télécommande (référence TH90T02) sont les suivantes :

	Télécommande patient MyPTM (TH90T02)
Logiciel	Applications propriété de MEDTRONIC : – MyPTM (A820) – Communication Manager Modèle (A901) et (A902)
Modes de communication	– Par Bluetooth entre la télécommande portative et le communicateur ; – Par télémetrie entre le communicateur et la pompe
Connectivité à internet	Connexion internet (Wi-Fi) pour la mise à jour de l'application MyPTM (A820)
Rapports	Rapport technique (incluant le journal PTM) et rapport doses
Journal patient	Non
Alarmes	Voyant (cloche bleue, orange, rouge selon l'importance de l'alarme) + Codes numériques + texte explicatif
Date estimée du remplissage de la pompe	Oui + affichage du nombre de jours restant
Tutoriel	Oui via le menu
Langue	Sélectionnée grâce au système d'exploitation de l'appareil
Activation du bolus	– Toucher le bouton sur l'écran pour activer le bolus – Affichage de la prise en compte par une phrase et un logo
Batterie	Adaptateur secteur et câble de charge USB
Retour du fonctionnement de la télémetrie	Oui : affichage d'une barre de chargement notifiant la réception de la demande de bolus par la pompe (100 %) ou un problème de réception de la demande de bolus (message d'erreur)

Le demandeur précise que les données de santé à caractère personnel sont présentes uniquement sous forme de rapports doses ou de rapports techniques. Ces données ne sont collectées ni par MEDTRONIC, ni par un tiers et sont uniquement accessibles aux patients et aux médecins.

Le Rapport doses inclut les informations suivantes :

- Utilisation du bolus : liste chronologique des bolus demandés et administrés ;
- Paramètres de blocage du bolus : durée de blocage prescrite, nombre maximal d'activations par jour et intervalle de restriction de dose ;
- Dose de bolus : nom du médicament, dose administrée et durée du bolus ;
- Dose totale/jour : nom du médicament, dose sur 24 heures lorsqu'aucun bolus n'est administré et dose sur 24 heures lorsque tous les bolus sont administrés (Maximum).

Le Rapport technique inclut les informations suivantes :

- Journal PTM : liste chronologique des demandes et des refus de bolus, et alarmes ou messages d'alerte enregistrés de la pompe.
- Informations PTM : numéro du modèle, numéro de version de l'application A820, numéro de série de la télécommande portative et la version du système d'exploitation sont indiqués.
- Informations relatives à la pompe : numéro du modèle et numéro de série de la pompe.

Informations relatives aux données personnelles

Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les exigences du règlement général sur la protection des données (RGPD)⁶.

Conformité au référentiel d'interopérabilité et de sécurité des dispositifs médicaux numériques

Le certificat délivré par l'ANS attestant de cette conformité est fourni.

Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical SYNCHROMED II n'implique pas un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. En conséquence, le certificat de conformité prévu à cet article n'est pas produit.

L'application des règles relatives à la protection des données de santé, au référentiel d'interopérabilité et de sécurité des dispositifs médicaux numériques ainsi que des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMTS. L'avis de la CNEDiMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

3.3 Fonctions assurées

Les pompes implantables permettent une injection directe de médicament dans les espaces sous-arachnoïdiens par l'intermédiaire d'un cathéter spinal afin d'obtenir une distribution médullaire sélective.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), les actes associés à l'utilisation d'une pompe implantable à débit variable permettant l'administration intrathécale de médicaments sont référencés sous les chapitres 1.3.2.1 « Pose de cathéter d'accès aux espaces méningés spinaux », 1.3.2.2 « Injection épidurale et intrathécale spinale » et 17.3.6 « Autres actes thérapeutiques, sans précision topographique » :

Code	Libellé de l'acte
AFLA003	Pose d'un cathéter intrathécal ou intrakystique spinal, avec pose d'un système diffuseur ou d'une pompe implantable sous-cutané
AFGA001	Ablation d'un système diffuseur ou d'une pompe implantée sous-cutané et du cathéter péri-dural [épidural] ou intrathécal spinal
AFKB001	Changement d'un cathéter intrathécal spinal relié à un système diffuseur ou une pompe implanté sous-cutané
QZMP004	Remplissage secondaire ou reprogrammation d'une pompe sous-cutanée à infusion continue du système nerveux central
QZKA001	Changement d'un système diffuseur ou d'une pompe implanté sous-cutané sans changement du cathéter péri-dural [épidural] ou intrathécal spinal
QZKA007	Changement d'un système diffuseur ou d'une pompe sous-cutané implanté
QZGA010	Ablation d'un système diffuseur ou d'une pompe sous-cutanée implantée

⁶ Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016

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 des avis précédemment émis par la commission

L'ensemble des références de SYNCHROMED II (pompe, cathéters et télécommandes) a déjà été évalué à 3 reprises :

	Avis du 27/05/2008 ²	Avis du 28/01/2014 ⁷	Avis du 04/06/2019 ⁴
Type d'avis	Inscription	1 ^{er} renouvellement	2 ^{ème} renouvellement et inscription d'une nouvelle référence de télécommande (ref TH90T02)
Indications retenues	– Administration intrathécale de baclofène dans le traitement des spasticités sévères dans le cas d'infirmités motrices cérébrales, et de lésions médullaires post-traumatiques ou secondaires à une sclérose en plaques, après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central. – Administration intrathécale d'antalgiques dans le traitement des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique. La prise en charge est assurée pour l'administration d'antalgiques ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché pour cette voie d'administration et sous réserve de l'inscription de ces spécialités sur la liste des spécialités remboursables. La prise en charge est assurée selon les conditions d'utilisation et de prescription du médicament définies par la Commission de la Transparence. La prise en charge de SYNCHROMED est assurée lors de la primo-implantation et lors du changement d'une pompe programmable.		
ASA/ASR et comparateurs	– ASA/ASR de niveau II en l'absence d'alternative thérapeutique dans le traitement des spasticités sévères après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central. – ASA/ASR de niveau II en l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients avec des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.		- Pour l'inscription de la télécommande : ASA de niveau V par rapport à la télécommande MyPTM inscrite sur la LPPR (référence 8835)
Données fournies dans la spasticité	Données non spécifiques – Six recommandations internationales sur l'efficacité de l'administration intrathécale de baclofène pour le traitement des spasticités (Trent Institute 2000, Medical Advisory Secretariat 2005, British Pain society 2006, Conférence de consensus de l'ANAES 2001, NICE 2004, NHS-Health Technology Assessment 2003) ;	Nouvelles données non spécifiques – Deux recommandations sur les traitements pharmacologiques de la spasticité (Afssaps 2009 et American Academy of Neurology de 2010). – Schiess <i>et al.</i>, 2011 : Étude prospective, observationnelle, dont l'objectif était d'évaluer pendant 12 mois chez 26 patients ayant une spasticité, les	Nouvelles données non spécifiques – Huit recommandations sur l'administration intrathécale de baclofène (4 recommandations américaines, 2 italiennes et 2 allemandes) ; – Borrini <i>et al.</i>, 2014 : Cohorte observationnelle évaluant les

⁷ Avis de la Commission du 28/01/2014 relatif à SYNCHROMED II, pompe implantable programmable à débit variable. HAS ; 2014. [Lien](#) [consulté le 15/03/2024]

	Avis du 27/05/2008 ²	Avis du 28/01/2014 ⁷	Avis du 04/06/2019 ⁴
	– Creedon <i>et al.</i>, 1997 : méta-analyse sur l'efficacité de l'injection intrathécale de baclofène incluant 27 études pour 490 patients. Données spécifiques – Middel <i>et al.</i>, 1997 : Étude prospective évaluant l'intérêt de SYNCHROMED avec administration de baclofène en intrathécal (IT) chez 22 patients atteints de spasticité pendant 13 à 52 semaines.	effets d'un traitement par baclofène administré par voie intrathécale avec la pompe SYNCHROMED EL et SYNCHROMED II ; – Borowski <i>et al.</i>, 2010 : Étude rétrospective, monocentrique évaluant pendant 3 ans chez 174 enfants (âge moyen de 12,2 ± 4,7 ans) infirmes moteurs cérébraux atteints de spasticité les complications d'une administration de baclofène par voie intrathécale avec une pompe SYNCHROMED I/II. Nouvelles données spécifiques Aucune nouvelle donnée spécifique	complications d'une administration de baclofène par voie intrathécale avec la pompe SYNCHROMED EL ou SYNCHROMED II et avec un suivi de 1 an chez 158 patients. Nouvelles données spécifiques Aucune nouvelle donnée spécifique
Données fournies dans la douleur	Données non spécifiques – Cinq recommandations internationales sur la prise en charge de la douleur (ANAES 2002, FNCLCC 2002, conférence de consensus américaine 2007, British Pain society 2006, recommandations de Boswell 2005) ; – Turner <i>et al.</i>, 2007 : revue systématique de la littérature évaluant l'efficacité des pompes programmables pour l'administration intrathécale d'antalgiques chez des patients avec douleurs chroniques non cancéreuses ; – Burton <i>et al.</i>, 2004 : étude ayant comparé l'administration par voie intrathécale (n = 56) et par voie épidurale (n = 23) d'analgésie chez des patients avec douleurs chroniques rebelles d'origine cancéreuse suivis 28 mois. Données spécifiques – Trois études portant sur le ziconotide (Wallace <i>et al.</i>, 2006, Staats <i>et al.</i>, 2004 et Rauck <i>et al.</i>, 2006) : études contrôlées comparant l'administration de ziconotide au placebo	Nouvelles données non spécifiques – Deux recommandations sur la prise en charge de la douleur (SFAR 2013 et KCE 2012) ; – Ilias <i>et al.</i>, 2008 : Registre prospectif multicentrique (17 centres) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une auto-administration de morphine (via l'utilisation d'une télécommande patient) par voie intrathécale chez 119 patients suivis 12 mois et implantés avec SYNCHROMED EL ou SYNCHROMED II. Nouvelles données spécifiques – Hamza <i>et al.</i>, 2012 : Étude de cohorte, prospective, qui incluait 58 patients avec douleur chronique sévère d'origine non cancéreuse rebelle à plusieurs lignes de traitement	Nouvelles données non spécifiques – Trois recommandations relatives à l'administration intrathécale de médicament dans la douleur (AFSOS 2014, British Pain Society 2015 et PACC 2017) ; – Une évaluation technologique sur l'administration par voie intrathécale dans le traitement de la douleur d'origine cancéreuse (Health Quality Ontario, 2016) ; – Carvajal <i>et al.</i>, 2018 : Étude observationnelle, monocentrique menée chez 93 patients atteints d'un cancer du pancréas traités par antalgiques par voie intrathécale par pompe SYNCHROMED II ou ISOMED. La médiane de survie globale de cette cohorte a été de 82 jours.

	Avis du 27/05/2008 ²	Avis du 28/01/2014 ⁷	Avis du 04/06/2019 ⁴
	chez 589 patients ayant des douleurs chroniques intenses. Durée de suivi de 5-6 jours pour 2 études et de 3 semaines pour la dernière étude ; – Une étude portant sur la morphine (Smith <i>et al.</i>, 2002 et 2005) : étude prospective, randomisée chez 202 patients atteints de cancer comparant à 4 et 12 semaines l'efficacité sur la douleur de la prise en charge médicale conventionnelle non invasive à l'administration intrathécale de morphine avec SYNCHROMED associée à la prise en charge médicale conventionnelle.	conservateurs et invasifs et dont la durée de suivi était de 3 ans.	Nouvelles données spécifiques – Grider <i>et al.</i>, 2016 : Étude observationnelle, monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de faibles doses d'opiacés administrées par voie intrathécale avec la pompe SYNCHROMED II chez 57 patients souffrant de douleurs chroniques rebelles d'origine non cancéreuse, suivis pendant 36 mois.
Données fournies pour la télécommande	-		Aucune donnée clinique spécifique à la télécommande (TH90T02) n'est disponible.
Conditions de renouvellement	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations		

Par ailleurs, 2 avis complémentaires ont concerné une partie des références de SYNCHROMED II :

- L’avis du 15 janvier 2013⁸, avis complétant, concernait l’inscription de 2 nouvelles références de cathéter intrathécal (cathéter ASCENDA, références 8780 et 8781). Un service attendu suffisant dans les mêmes indications que les autres références a été octroyé ainsi qu’une ASA de niveau V par rapport aux cathéters inscrits à la LPPR (8731SC et 8709SC). Aucune nouvelle donnée n’a été fournie pour cette évaluation ;
- Dans son avis du 20 novembre 2018⁹, la Commission a émis un avis favorable quant à la radiation d’une référence d’un des cathéters (référence 8709SC) de la pompe SYNCHROMED II.

4.1.1.2 Dans la spasticité

→ Nouvelles données non spécifiques

La demande s’appuie sur 2 nouvelles études non spécifiques sur l’utilisation du baclofène par voie intrathécale dans le traitement de la spasticité :

- Dietz *et al.*, 2023¹⁰ : revue systématique ayant pour objectif d’étudier l’efficacité du baclofène par voie orale ou intrathécale dans le traitement de la spasticité liée à une lésion médullaire, sur la base de 98 études publiées entre 1970 et 2018, incluant 1 923 patients avec une lésion médullaire. Elle n’est pas retenue compte tenu de ses nombreuses limites :
 - Forte hétérogénéité dans la nature des études incluses : tout type d’étude pouvait être inclus hors méta-analyse ou revue systématique, dès lors qu’un patient au moins présentait une spasticité en lien avec une lésion médullaire. Par ailleurs, parmi les 98 études, 26 étaient des études de cas ;
 - Hétérogénéité des indications de traitement : pour être incluse, au moins un patient dans l’étude devait avoir une lésion médullaire, quelle que soit la proportion de patients avec une autre pathologie. Parmi les 98 études, 19 portaient exclusivement sur les patients avec lésion médullaire ;
 - Hétérogénéité des modes de traitement : voie orale ou intrathécale, durée de traitement variable.

Au final, les auteurs concluent que si des améliorations modérées sur la spasticité sont avérées avec un traitement par baclofène, les effets sur la fonction motrice résiduelle ne sont pas correctement étudiés dans la littérature. Ils recommandent la mise en place de nouvelles études de bonne qualité méthodologique, dont des essais randomisés en double aveugle, afin de comparer le baclofène aux méthodes alternatives.

- Biering-Sorensen *et al.*, 2022¹¹ : consensus d’experts européens sur la sélection des patients éligibles à un traitement de la spasticité par baclofène par voie intrathécale et/ou toxine botulique de type A.

⁸ Avis de la Commission du 15/01/2013 complétant l’avis du 27/05/2008, relatif à ASCENDA, cathéter intrathécal pour le système SYNCHROMED II. HAS ; 2013. [Lien](#) [consulté le 15/03/2024].

⁹ Avis de la Commission du 20/11/2018 relatif à SYNCHROMED II, pompe implantable programmable à débit variable. HAS ; 2018. [Lien](#) [consulté le 15/03/2024]

¹⁰ Dietz N, Wagers S, Harkema SJ, D’Amico JM. Intrathecal and Oral Baclofen Use in Adults With Spinal Cord Injury: A Systematic Review of Efficacy in Spasticity Reduction, Functional Changes, Dosing, and Adverse Events. *Arch Phys Med Rehabil* 2023;104(1):119-131.

¹¹ Biering-Soerensen B, Stevenson V, Bensmail D, Grabljevec K, Martínez Moreno M, Pucks-Faes E, *et al.* European expert consensus on improving patient selection for the management of disabling spasticity with intrathecal baclofen and/or botulinum toxin type A. *J Rehabil Med* 2022;54:jrm00241.

Biering-Sorensen et al., 2022¹¹

Il s'agit consensus d'experts européens portant sur la sélection des patients éligibles à un traitement de la spasticité par baclofène par voie intrathécale et/ou toxine botulinique de type A. Une revue de la littérature sur les deux traitements a été réalisée par 4 neurologues et 4 médecins de médecine physique et de réadaptation avant de proposer des recommandations soumises à relecture externe.

Il ressort un accord de 87,0 % des professionnels sur le fait que les patients avec spasticité généralisée (plus de 2 membres) et multiples localisations (sites anatomiquement distincts et au moins 2 membres concernés dont le tronc) rebelle à la prise par voie orale sont les meilleurs candidats pour le traitement par baclofène par voie intrathécale. Les patients avec une spasticité motrice bilatérale des membres inférieurs et du dos et/ou des muscles abdominaux (consensus de 96,1 %), une spasticité motrice bilatérale des membres inférieurs exclusivement (consensus de 83,1 %) ou une spasticité motrice unilatérale ou bilatérale des membres inférieurs et du dos et/ou des muscles abdominaux (consensus de 67,5 %) sont également de bons candidats à l'administration intrathécale de baclofène.

Il est à noter que le niveau de preuve de la littérature ayant permis l'élaboration de ces recommandations n'est pas indiqué dans cette publication.

➔ Nouvelles données spécifiques

La demande s'appuie sur 3 nouvelles études spécifiques sur l'utilisation du baclofène par voie intrathécale dans le traitement de la spasticité :

- Abbatemarco et al., 2021¹² : étude monocentrique (États-Unis) à collecte rétrospective des données chez 87 patients atteints de sclérose en plaques, en capacité de se déplacer, et suivis pendant 5 ans maximum ;
- Schiess et al., 2020¹³ : étude sur registre de suivi prospectif post-commercialisation, multicentrique, incluant 1 743 patients adultes et pédiatriques traités par baclofène par voie intrathécale pour spasticité sévère avec un suivi moyen de 44,6 mois. Cette étude portant sur l'évaluation de la sécurité et la durabilité du dispositif, ses résultats sont décrits dans le paragraphe dédié à la description des événements indésirables (4.1.1.4).
- Creamer et al., 2018¹⁴ : étude SISTERS, contrôlée, randomisée, en ouvert, multicentrique, de phase 4, évaluant l'administration par voie intrathécale de baclofène par rapport à la prise en charge médicale conventionnelle avec médicaments antispastiques oraux chez 60 patients atteints de spasticité post accident vasculaire cérébral après 6 mois de traitement actif. Cette publication correspond aux résultats des critères secondaires sur la douleur et la qualité de vie. Cette publication n'a pas été retenue car elle ne porte pas sur une indication faisant l'objet de la demande (spasticité post accident vasculaire cérébral, alors que les indications revendiquées limitent à la spasticité dans le cas de paralysies cérébrales, de lésions médullaires post-traumatiques ou secondaire à une sclérose en plaques).

Abbatemarco et al., 2021¹²

Il s'agit d'une étude monocentrique (États-Unis) à collecte rétrospective des données dont l'objectif était d'évaluer sur 5 ans l'efficacité et les complications de l'administration de baclofène par voie

¹² Abbatemarco JR, Griffin A, Jones NG, Hartman J, McKee K, Wang Z, et al. Long-term outcomes of intrathecal baclofen in ambulatory multiple sclerosis patients: A single-center experience. *Mult Scler* 2021;27(6):933-941.

¹³ Schiess MC, Eldabe S, Konrad P, Molus L, Spencer R, Stromberg K, et al. Intrathecal Baclofen for Severe Spasticity: Longitudinal Data From the Product Surveillance Registry. *Neuromodulation* 2020;23(7):996-1002.

¹⁴ Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, Yochelson M, Francisco GE, Ward AB, et al. Effect of Intrathecal Baclofen on Pain and Quality of Life in Poststroke Spasticity. *Stroke* 2018;49(9):2129-2137.

intrathécale chez des patients avec sclérose en plaques en capacité de se déplacer pendant 25 pas, avec ou sans assistance.

Parmi les 256 patients testés pour administration intrathécale de baclofène, 87 étaient en capacité de marcher et ont été implantés entre janvier 2001 et décembre 2016 avec la pompe SYNCHROMED II. Parmi eux, 78 disposaient d'un suivi à 6 mois et 48 d'un suivi à 5 ans.

Les résultats rapportent une diminution de la spasticité à 6 mois (score modifié d'Ashworth (MAS)¹⁵ : $6,84 \pm 5,73$), persistant à 5 ans (MAS = $4,54 \pm 4,18$) par rapport à l'inclusion (MAS = $13,5 \pm 6,96$). De même, le score de douleur liée à la spasticité (échelle d'évaluation numérique) a diminué entre l'inclusion ($3,91 \pm 3,30$) et 6 mois ($2,50 \pm 3,12$) ou 5 ans ($2,66 \pm 3,56$). La fréquence des spasmes a également diminué à ces deux échéances (pas de données chiffrées disponibles). En termes de capacité de marche, 85,9 % des patients étaient encore en capacité de réaliser le test de marche à 6 mois et 77,8 % à 1 an. La vitesse de marche n'était pas significativement diminuée à 1 an.

En termes de complications nécessitant une intervention chirurgicale, 11 patients ont déclaré un problème en lien avec la pompe et 18 en lien avec le cathéter.

Les résultats de cette étude sont néanmoins fournis à titre exploratoire en raison de ses limites méthodologiques, notamment son caractère rétrospectif et monocentrique, le nombre important de perdus de vue à 5 ans (en partie dû au fait que les patients n'étaient pas tous suivis dans le centre implanteur), et l'absence de hiérarchisation des critères de jugement. Par ailleurs, les complications n'impliquant pas de reprise chirurgicale n'ont pas été comptabilisées.

4.1.1.3 Dans la douleur

→ Nouvelles données non spécifiques

La demande s'appuie sur 3 nouvelles études non spécifiques sur l'administration d'antalgiques par voie intrathécale dans le traitement de la douleur :

- Moisset *et al.*, 2020¹⁶ : recommandations françaises de la SFEDT, SFN et APNET relatives aux traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique ;
- Aman *et al.*, 2021¹⁷ : recommandations américaines de l'ASPN relatives à la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse ;
- Perruchoud *et al.*, 2023¹⁸ : méta-analyse ayant pour objectif d'étudier la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse avec administration de médicaments par voie intrathécale, sur la base de 29 études publiées entre 1990 et 2019, pour un total de 1 355 patients inclus. Elle n'est pas retenue compte tenu de ses nombreuses limites :
 - Très forte hétérogénéité entre les études ($I^2 > 70\%$) sur plusieurs aspects : taille d'échantillon, type d'étude (série de cas à essai randomisé), caractéristiques de la population, durées de suivi et d'exposition ;

¹⁵ Score MAS (Ashworth modifié) : échelle de mesure de la spasticité de 0 à 5 [analyse du score : un score élevé indique une hypertonie majeure, des mouvements passifs impossibles ; un score de 0 indique une absence d'hypertonie]. Ici, le score a été appliqué sur plusieurs muscles des membres inférieurs et les scores pour chaque muscle ont été additionnés, l'échelle s'étend donc de 0 à 32.

¹⁶ Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar 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.

¹⁷ Aman MM, Mahmoud A, Deer T, Sayed D, Hagedorn JM, Brogan SE, *et al.* The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Best Practices and Guidelines for the Interventional Management of Cancer-Associated Pain. *J Pain Res* 2021;14:2139-2164.

¹⁸ Perruchoud C, Dupoirion D, Papi B, Calabrese A, Brogan SE. Management of Cancer-Related Pain With Intrathecal Drug Delivery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Neuromodulation* 2023;26(6):1142-1152.

- En raison du faible nombre d'études randomisées, il n'a pas été possible de réaliser d'analyse poolée *versus* bras témoin mais uniquement une comparaison à différentes échéances *versus* l'inclusion ;
- L'administration par voie intrathécale pouvait être réalisée par une pompe implantable ou une pompe externe. Une analyse a tenté de dichotomiser les études en deux sous-groupes en considérant d'une part celles incluant plus de 50 % des patients traités par une pompe implantable et d'autre part, celles incluant plus de 50 % des patients traités avec une pompe externe. Ainsi, les résultats des patients avec pompe implantable ne peuvent être isolés de ceux des patients avec pompe externe.

En complément, la Commission a identifié les recommandations de la HAS relatives à la prise en charge médicamenteuse de l'antalgie des douleurs rebelles et la mise en œuvre des pratiques sédatives, en situations palliatives jusqu'à la fin de vie, publiées en 2020¹⁹.

Recommandations de la SFEDT, SFN et APNET, 2020 : Moisset *et al.*, 2020¹⁶

Il s'agit de recommandations françaises de la Société française pour l'étude et le traitement de la douleur (SFEDT), de la Société française de neurologie (SFN) et de l'Association nationale pédagogique des enseignants en thérapeutique (APNET) publiées en 2020 et relatives aux traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique. Ce travail est basé sur une revue des études randomisées publiées entre 1966 et juillet 2018. Les recommandations ont été élaborées par un groupe d'experts pluridisciplinaire avec relecture externe.

Concernant les traitements par voie intrathécale, deux études concernant l'administration de méthylprednisolone par voie intrathécale, de qualité méthodologique faible à modérée ont été décrites. En revanche, les auteurs mentionnent qu'aucune étude ne satisfait à leurs critères d'inclusion concernant le ziconotide et la morphine car la totalité des études en double aveugle sur ces molécules ont porté sur la douleur chronique rebelle en général et non spécifiquement sur les douleurs neuropathiques. Le niveau de preuve a donc été considéré comme insuffisant et l'administration de ziconotide ou morphine par voie intrathécale n'est par conséquent pas positionnée dans ces recommandations.

Recommandations de l'ASPN, 2021 : Aman *et al.*, 2021¹⁷

Il s'agit de recommandations américaines de l'American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) publiées en 2021 et relatives à la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse. Ce travail est basé sur une revue de la littérature publiée jusqu'en 2021. Les recommandations ont été élaborées par un groupe d'experts pluridisciplinaire avec relecture externe.

Concernant les traitements par voie intrathécale, les recommandations sont les suivantes :

L'administration par voie intrathécale de médicament par l'intermédiaire d'une pompe implantable doit être fortement envisagée pour les patients souffrant de douleurs d'origine cancéreuse rebelles aux traitements médicaux conventionnels (Niveau de preuve I, Grade A).

Le test avant implantation de pompe pour administration intrathécale en cas de douleur d'origine cancéreuse devrait être optionnel et le choix laissé à la discrétion du médecin et de son patient (Niveau de preuve III, Grade C).

¹⁹ HAS, Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie - Recommandations de bonnes pratiques. Janvier 2020. [Lien](#) [consulté le 13/05/2024]

Recommandations de la HAS, 2020¹⁹

Il s'agit de recommandations de la HAS relatives à la prise en charge médicamenteuse de l'antalgie des douleurs rebelles et la mise en œuvre des pratiques sédatives, en situations palliatives jusqu'à la fin de vie. Ce travail est basé sur une revue de la littérature publiée entre janvier 2005 et juillet 2019. Les recommandations ont été élaborées par un groupe d'experts pluridisciplinaire avec relecture externe.

Dans ces recommandations, une définition a été donnée pour les douleurs rebelles et réfractaires comme suit :

- « Une douleur rebelle est définie comme une douleur n'ayant pas répondu aux thérapeutiques habituelles mais pour laquelle des solutions antalgiques peuvent encore exister.
- Cette douleur est qualifiée de réfractaire lorsque tous les traitements antalgiques qui font l'objet de cette recommandation ne sont pas efficaces ou ne sont pas utilisables. »

D'après ces recommandations, une douleur rebelle est une douleur qui résiste à un premier traitement opioïde (antalgique de palier III). En situation palliative, cette douleur rebelle sera alors traitée selon la stratégie suivante :

1. Changement d'opioïde : changement de molécule ou de voie d'administration ;
2. Co-antalgie : par exemple l'association kétamine et opioïde ;
3. Analgésie locorégionale : blocs périphériques, antalgie intrathécale, analgésie péridurale.

Si la douleur rebelle résiste à toutes ces tentatives de traitement, on peut alors la qualifier de douleur réfractaire. Dans ce cas, on devra mettre en œuvre une sédation profonde, qui restera proportionnée et transitoire si le patient n'est pas en fin de vie, ou qui sera continue, maintenue jusqu'au décès si le patient est en fin de vie (décès attendu dans les quelques heures ou quelques jours).

Il est à noter que les définitions de douleurs rebelles et réfractaires sont également celles qui ont été retenues dans le guide parcours de soins de la HAS relatif au parcours de santé d'une personne présentant une douleur chronique, publiées en janvier 2023²⁰.

Ainsi, les douleurs concernées dans les indications revendiquées pour le présent dossier seraient plutôt rebelles que réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.

➔ Nouvelles données spécifiques

La demande s'appuie sur 3 nouvelles études spécifiques sur l'administration d'antalgiques par voie intrathécale dans le traitement de la douleur :

- Étude EMBRACE, non publiée : étude post-commercialisation observationnelle, multicentrique portant sur 50 patients atteints de douleurs lombaires chroniques rebelles non cancéreuses et passant d'une utilisation d'opioïdes par voie systémique à une administration de morphine par voie intrathécale avec SYNCHROMED II, suivis 6 mois.
- Stearns *et al.*, 2020²¹ : étude sur registre de suivi prospectif post-commercialisation, multicentrique, incluant 1 403 patients traités par antalgiques par voie intrathécale avec SYNCHROMED II pour douleur d'origine cancéreuse avec un suivi moyen de 3,2 mois.

²⁰ HAS, Parcours de santé d'une personne présentant une douleur chronique – Guide parcours de soins. Janvier 2023. [Lien](#) [consulté le 13/05/2024]

²¹ Stearns LM, Abd-Elseyed A, Perruchoud C, Spencer R, Hammond K, Stromberg K, *et al.* Intrathecal Drug Delivery Systems for Cancer Pain: An Analysis of a Prospective, Multicenter Product Surveillance Registry. *Anesth Analg* 2020;130(2):289-297.

- Schultz *et al.*, 2021²² : étude sur registre de suivi prospectif post-commercialisation, multicentrique, incluant 4 646 patients traités par antalgiques par voie intrathécale avec SYNCHROMED II pour douleur chronique d'origine non cancéreuse avec un suivi moyen de 44 mois. Cette étude portant exclusivement sur l'évaluation de la sécurité et la durabilité du dispositif, ses résultats sont décrits dans le paragraphe dédié à la description des événements indésirables (4.1.1.4).

Étude EMBRACE, non publiée

Le rapport et le protocole datés et signés de cette étude ont été fournis²³.

Il s'agit d'une étude post-commercialisation observationnelle, multicentrique (16 centres aux États-Unis), à recueil prospectif des données dont l'objectif principal était d'évaluer le contrôle de la douleur et des événements indésirables chez des patients atteints de douleurs lombaires chroniques rebelles non cancéreuses et passant d'une utilisation d'opioïdes par voie systémique (à une dose ≤ 120 mg équivalent de morphine orale) à une administration de morphine par voie intrathécale avec SYNCHROMED II.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients avec succès clinique à 6 mois. Le succès clinique était atteint si l'une des 3 conditions suivantes au moins était remplie :

- Diminution des événements indésirables liés aux opioïdes (mesurés avec l'échelle NOSE²⁴) avec maintien de la douleur (mesurée par échelle visuelle analogique) au même niveau ;
- Diminution de la douleur avec maintien des événements indésirables liés aux opioïdes au même niveau ;
- Diminution des événements indésirables liés aux opioïdes ainsi que de la douleur.

Plusieurs critères de jugement secondaires ont été définis : (1) évolution de la douleur à 6 mois avec une hypothèse de non-infériorité (pas d'aggravation), (2) évolution des événements indésirables liés aux opioïdes à 6 mois et (3) proportion de patients en sevrage d'opioïdes par voie systémique à 6 mois.

Un nombre de 93 patients a été calculé comme nécessaire afin de disposer de données sur 50 patients à 6 mois de suivi. Concernant les données manquantes, les analyses principales ont été réalisées per protocol, sans remplacement des données manquantes ; des analyses de sensibilité avec imputation multiples ont été réalisées par la suite.

Parmi les 93 patients inclus, 52 patients ont été implantés avec la pompe SYNCHROMED II entre mars 2019 et juin 2021 et 42 patients, d'âge moyen $63,0 \pm 11,8$ ans, disposaient de données à 6 mois tout en ayant continué l'utilisation de l'administration intrathécale jusqu'à cette échéance. Pour la moitié des patients, l'origine de la douleur lombaire était secondaire à une chirurgie ($n = 21$; 50,0 %).

Les résultats rapportent, parmi ces 42 patients, un succès clinique à 6 mois chez 25 patients, soit 59,5 % (IC95% = 43,3-74,4), avec la répartition suivante entre les 3 conditions :

- Pour 12 patients, les douleurs et les EI ont été améliorés ;
- Pour 8 patients, les EI ont été améliorés sans aggravation des douleurs ;

²² Schultz DM, Abd-Elseyed A, Calodney A, Stromberg K, Weaver T, Spencer RJ. Targeted Drug Delivery for Chronic Nonmalignant Pain: Longitudinal Data From the Product Surveillance Registry. *Neuromodulation* 2021;24(7):1167-1175.

²³ Protocole version 3.0 signé et daté du 26/01/2021, rapport d'étude version 1.0 signé et daté du 14/04/2022.

²⁴ Score NOSE (Numerical Opioid Side Effect Assessment Tool) : échelle auto-administrée de mesure des événements indésirables liés à la prise d'opioïdes. Échelle en 11 points (0 à 10) pour 10 EI évalués ce qui génère un score total de 0 à 100 [analyse du score : un score de 0 indique une absence d'EI ; un score de 100 indique de nombreux EI].

- Pour 5 patients, les douleurs ont été améliorées sans aggravation des EIs ;

Concernant les critères de jugement secondaires, les résultats rapportent une non-infériorité statistiquement significative à 6 mois de la douleur par rapport à l'inclusion, et une diminution du score NOSE des événements indésirables liés aux opioïdes :

Critère	À l'inclusion	À 6 mois	Évolution à 6 mois	p-value
Douleur (EVA), moy	76 ± 13,5	61 ± 27,1	-15 ± 25,0	< 0,001 (non-infériorité)
Score NOSE (EIs liés aux opioïdes), moy	19,0 ± 19,75	9,6 ± 11,25	-9,4 ± 19,19	Pas de test réalisé

Par ailleurs, 35 des 41 patients (85,4 %) pour lesquels l'information était disponible étaient sevrés d'opioïdes par voie systémique à 6 mois.

Sur le plan méthodologique, cette étude présente plusieurs limites. Bien qu'elle soit multicentrique, la totalité des centres étaient situés aux États-Unis. Ainsi, il est possible que les résultats présentés dans cet article ne reflètent pas la pratique française. Par ailleurs, le suivi à 6 mois est relativement court, il serait intéressant de disposer de données à plus long terme.

Stearns et al., 2020²¹

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique (64 centres en Europe, États-Unis et Amérique latine), à recueil prospectif des données, qui consiste en un registre de surveillance post commercialisation (registre PSR - Product Surveillance Registry) mis en place par l'industriel et qui vise à évaluer la sécurité et la durabilité de ses produits, dont la pompe SYNCHROMED II. La publication présente les données des patients traités par antalgiques (morphine ou ziconotide) par voie intrathécale avec une pompe SYNCHROMED II pour une douleur rebelle d'origine cancéreuse. Le suivi des patients a débuté à leur inclusion dans le registre (implantation de la pompe) et s'est poursuivi jusqu'au décès du patient, l'arrêt du traitement ou le fait d'être perdu de vue.

Entre août 2003 et juillet 2017, 1 403 patients d'âge moyen 59 ans ont été implantés (dans 37 des 64 centres du registre) avec une pompe SYNCHROMED II pour traitement de douleurs rebelles d'origine cancéreuse. Les cancers à l'origine des douleurs les plus fréquents étaient le cancer du poumon (n = 89, 15,0 %), du sein (n = 65, 11,0 %) et colorectal (n = 64, 10,8 %). Des données complémentaires sur l'état des patients à l'inclusion étaient disponibles pour une partie des patients seulement. Parmi les 283 patients pour lesquels l'information était disponible, le score de douleur à l'inclusion, mesuré par échelle numérique, était de $6,8 \pm 2,4$.

Parmi les 1 403 patients inclus, 1 311 (93 %) étaient sortis du registre au moment de l'analyse, néanmoins la date de décès était connue pour 1 141 d'entre eux (87 % des patients sortis). Les principales raisons de sortie autres que le décès étaient les suivantes : fermeture du centre, suivi du patient dans un autre centre, arrêt de traitement, patient perdu de vue ou non disponible pour le suivi (les effectifs pour chaque cause ne sont pas précisés dans l'article).

Parmi les 283 patients disposant d'une évaluation de la douleur à l'inclusion, les résultats rapportent une diminution statistiquement significative (p ajusté à 0,017 pour comparaisons multiples) à 6 mois (évolution : -1,1 ; IC95% = -0,5 - -1,7 ; p = 0,0007) et 12 mois (évolution : -1,4 ; IC95% = -0,5 - -2,3 ; p = 0,0026).

Le temps de suivi médian entre l'implantation de la pompe et la sortie de registre ou le décès était de 3,2 mois.

Du point de vue méthodologique, cette étude comporte plusieurs limites. La principale tient au fait que le recueil des PROs n'a été mis en place que récemment dans ce registre. Ainsi, les analyses sur la douleur et la qualité de vie (résultats non présentés car portant sur trop peu de patients, $n = 41$) reposent sur un faible effectif en comparaison de la cohorte totale. Par ailleurs, si le registre est multicentrique, les patients implantés avec SYNCHROMED II pour une douleur d'origine cancéreuse proviennent très majoritairement d'un unique centre américain (1 136 patients sur les 1 403 inclus, soit 81 %), alors que 29 des 37 centres ont implanté moins de 10 patients. Ainsi, il est possible que les résultats présentés dans cet article ne reflètent pas la pratique française.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

→ Dans la spasticité

Schiess *et al.*, 2020¹³

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique (64 centres en Europe, États-Unis et Amérique latine), à recueil prospectif des données, qui consiste en un registre de surveillance post commercialisation (registre PSR - Product Surveillance Registry) mis en place par l'industriel et qui vise à évaluer la sécurité et la durabilité de ses produits, dont la pompe SYNCHROMED II. La publication présente les données des patients traités par baclofène par voie intrathécale pour une spasticité sévère avec une pompe SYNCHROMED II. Le suivi des patients a débuté à leur inclusion dans le registre (implantation de la pompe) et s'est poursuivi jusqu'au décès du patient, l'arrêt du traitement ou le fait d'être perdu de vue.

Entre août 2003 et octobre 2017, 1 743 ont été implantés (dans 53 des 64 centres du registre) avec une pompe SYNCHROMED II pour traitement de spasticité sévère. Parmi eux, 1 350 étaient des adultes (77 %) et 393 des enfants. Dans la population pédiatrique, la cause principale de la spasticité était la paralysie cérébrale (307 enfants, 78 %). Dans la population adulte, les principales causes étaient la sclérose en plaques (446 patients, 33 %) puis une lésion médullaire (231 patients, 17 %). Le suivi moyen des patients dans le registre était de $44,6 \pm 40,2$ mois.

Parmi les 1 743 patients inclus, 1 202 (69 %) étaient sortis du registre au moment de l'analyse. Les principales raisons de sorties étaient les suivantes :

- Fermeture du centre (principalement car mutation ou retraite de l'investigateur principal) : $n = 357$ (29,7 %) ;
- Suivi du patient dans un autre centre : $n = 347$ (28,9 %) ;
- Décès : $n = 178$ (14,8 %), dont 9 considérés comme liés au dispositif ;
- Arrêt de traitement : $n = 124$ (10,3 %) ;
- Patient perdu de vue ou non disponible pour le suivi : $n = 112$ (9,3 %).

Un taux d'intervention chirurgicale par patient a été calculé en rapportant le nombre d'interventions chirurgicales au nombre de patients suivis dans l'année. Les interventions prises en compte concernaient les explantations de pompe ou cathéter et les interventions visant à modifier un composant implanté (repositionnement par exemple) mais pas celles liées à la fin de vie normale de la batterie. Ce taux a été calculé selon le délai depuis l'implantation de la pompe. Pour les adultes, comme pour les enfants, les 2 périodes avec le taux le plus élevé étaient la période 0-1 an après implantation (0,117

intervention par patient au global) et la période 6-7 ans après implantation (0,158 intervention par patient au global).

Au cours du suivi, 482 dispositifs ont été explantés pour une raison autre que la batterie, la durée moyenne d'implantation de ces dispositifs était de $72,0 \pm 9,7$ mois.

Du point de vue méthodologique, cette étude comporte plusieurs limites. La principale tient au nombre important de perdus de vue ou de patients sortis de l'étude pour lesquels l'information sur le devenir de la pompe n'est pas connu (816 patients soit 46,8 % des 1 743 patients inclus si on additionne les fermetures de centre, les patients suivis dans un autre centre et les réels perdus de vue). De ce fait, les informations apportées par cette étude ne sont que partielles.

Abbatemarco et al., 2021¹²

Les seuls événements indésirables renseignés dans cette étude correspondent aux complications nécessitant une intervention chirurgicale et sont présentés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

➔ **Dans la douleur**

Étude EMBRACE, non publiée

Dans cette étude, en termes d'événements indésirables :

- Un décès est survenu au cours de l'étude, sans lien avec l'intervention, la molécule ou le dispositif utilisé (arrêt cardiaque) ;
- Un total de 94 événements indésirables (dont 4 liés au dispositif, 23 liés à la molécule administrée par voie intrathécale, et 20 liés à l'intervention) ont été rapportés chez 44 patients. Parmi ceux-ci, 32 ont été qualifiés comme sévères (dont 1 lié au dispositif, 2 liés à la molécule administrée par voie intrathécale, et 4 liés à l'intervention) chez 20 patients ;
- Deux arrêts de traitement ont eu lieu en raison d'un événement indésirable : maux de tête en raison de la morphine par voie intrathécale et infection au niveau du site d'implantation ;
- Quatre interventions chirurgicales sur le dispositif ont eu lieu en cours d'étude : 1 repositionnement de la pompe, 1 remplacement/repositionnement de cathéter, 2 explantations de pompe en raison d'une infection.

Le détail des événements indésirables liés au traitement par voie intrathécale survenus en cours d'étude est présenté dans le tableau ci-dessous :

	Nombre d'événements	Nombre de patients
Événements liés au sevrage d'opioïde	6	6/85 (7,1 %)
Syndrome de sevrage des opioïdes	5	5 (5,9 %)
Anxiété	1	1 (1,2 %)
Événements liés au traitement par voie intrathécale	21	18/72 (25,0 %)
Réaction à la molécule	7	5 (6,9 %)
Prurit	5	5 (6,9 %)
Rétention urinaire	4	4 (5,6 %)
Nausée	2	2 (2,8 %)

	Nombre d'événements	Nombre de patients
Maux de tête	1	1 (1,4 %)
Vessie hypoactive	1	1 (1,4 %)
Vomissements	1	1 (1,4 %)
Événements liés au dispositif	41	24/52 (46,2 %)
Rétention urinaire	7	6 (11,5 %)
Événement indésirable lié à la molécule	7	5 (9,6 %)
Syndrome post ponction lombaire	3	3 (5,8 %)
Hyperhidrose	2	2 (3,8 %)
Douleur au site d'incision	2	2 (3,8 %)
Prurit	2	2 (3,8 %)
Prurit allergique	2	2 (3,8 %)
Problème de placement de la pompe	1	1 (1,9 %)
Maux de tête	1	1 (1,9 %)
Infection au site de l'implant	1	1 (1,9 %)
Complications au niveau du site d'implantation	1	1 (1,9 %)
Inconfort au niveau de l'implantation de la pompe	1	1 (1,9 %)
Érosion	1	1 (1,9 %)
Douleur au site d'implantation	1	1 (1,9 %)
Changements d'humeur	1	1 (1,9 %)
Spasmes musculaires	1	1 (1,9 %)
Nausées	1	1 (1,9 %)
Gonflement périphérique	1	1 (1,9 %)
Contusion post intervention	1	1 (1,9 %)
Somnolence	1	1 (1,9 %)
Occlusion vasculaire	1	1 (1,9 %)
Infection de la plaie	1	1 (1,9 %)
Infection par pseudomonas	1	1 (1,9 %)

Stearns *et al.*, 2020²¹

Dans cette étude, parmi les 1 403 patients implantés avec SYNCHROMED II pour traiter une douleur d'origine cancéreuse, 1 311 (93 %) sont décédés en cours d'étude. Parmi, ces décès, seuls deux étaient liés à l'intervention : une infection secondaire à une pneumonie post-opératoire après implantation de la pompe et une embolie pulmonaire secondaire à l'arrêt du médicament en raison d'un oubli de recharge de pompe.

En termes de complications, les résultats rapportent 3,2 % (IC95% = 2,4-4,3) d'infections nécessitant une intervention chirurgicale, dont une pneumonie en lien avec le dispositif ou l'intervention et ayant conduit au décès. Par ailleurs, les complications liées au dispositif sont les suivantes (seuls les pourcentages et IC95% associés sont fournis dans l'article) :

- 3,8 % (IC95% = 2,9-4,9) de délogement du cathéter ;
- 1,8 % (IC95% = 1,2-2,6) de calage de la pompe ;

- 1,5 % (IC95% = 0,98-2,3) d'occlusion du cathéter ;
- 1,5 % (IC95% = 0,98-2,3) de pliure du cathéter ;
- 1,2 % (IC95% = 0,8-1,9) de rupture du cathéter.

De manière générale, les complications les plus fréquentes étaient les événements indésirables liés à la molécule (24,5 %) et la douleur au niveau du site d'implantation (10,1 %).

Schultz *et al.*, 2021²²

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique (76 centres en Europe, États-Unis et Amérique latine), à recueil prospectif des données, qui consiste en un registre de surveillance post commercialisation (registre PSR - Product Surveillance Registry) mis en place par l'industriel et qui vise à évaluer la sécurité et la durabilité de ses produits, dont la pompe SYNCHROMED II. La publication présente les données des patients traités par antalgiques (morphine ou ziconotide, ou autres médicaments hors AMM) par voie intrathécale avec une pompe SYNCHROMED II pour une douleur chronique d'origine non cancéreuse. Le suivi des patients a débuté à leur inclusion dans le registre (implantation de la pompe) et s'est poursuivi jusqu'au décès du patient, l'arrêt du traitement ou le fait d'être perdu de vue.

Entre août 2003 et octobre 2019, 4 646 patients d'âge moyen 59 ans ont été implantés (dans 59 des 76 centres du registre) avec une pompe SYNCHROMED II pour traitement de douleurs chroniques d'origine non cancéreuse. Les pathologies à l'origine des douleurs les plus fréquentes étaient les douleurs lombaires, avec (n = 1 570, 33,8 %) ou sans (n = 1 263, 27,2 %) sciatique associée. Le suivi moyen des patients dans le registre était de 44 ± 39 mois.

Parmi les 4 646 patients inclus, 2 835 (61 %) étaient sortis du registre au moment de l'analyse. Les principales raisons de sorties étaient les suivantes :

- Fermeture du centre (principalement car mutation ou retraite de l'investigateur principal) : n = 655 (23,1 %) ;
- Décès : n = 655 (23,1 %) ;
- Suivi du patient dans un autre centre : n = 538 (19,0 %) ;
- Patient perdu de vue ou non disponible pour le suivi : n = 333 (11,7 %) ;
- Arrêt de traitement en raison d'un événement indésirable : n = 290 (10,2 %).

En termes d'événements indésirables, parmi les 3 845 patients pour lesquels l'information était disponible, ceux-ci ont concernés 1 657 patients au total (4 445 événements), dont 344 (8,9 %) ont eu au moins un événement considéré comme sévère (425 événements).

Les événements les plus fréquents étaient :

- Événement indésirable lié à la molécule : 1 089 EIs chez 580 patients (15,1 %) ;
- Douleur : 389 EIs chez 314 patients (8,2 %) ;
- Douleur au site d'implantation de la pompe : 442 EIs chez 305 patients (7,9 %) ;
- Syndrome de sevrage de la molécule : 300 EIs chez 233 patients (6,1 %) ;
- Fuite du médicament au site d'implantation de la pompe : 223 EIs chez 187 patients (4,9 %) ;
- Absence d'effet de la molécule : 200 EIs chez 176 patients (4,6 %) ;
- Infection au site d'implantation de la pompe : 108 EIs chez 62 patients (2,7 %) ;

Enfin, parmi les 1 384 patients avec un suivi disponible à 5 ans, 93,5 % n'ont pas eu de complication liée à la pompe.

Du point de vue méthodologique, cette étude comporte plusieurs limites. La principale tient au nombre important de perdus de vue ou de patients sortis de l'étude pour lesquels l'information sur le devenir de la pompe n'est pas connu (1 483 patients soit 31,9 % des 4 646 patients inclus si on additionne les fermetures de centre, les patients suivis dans un autre centre et les réels perdus de vue). De ce fait, les informations apportées par cette étude ne sont que partielles.

Matériorigilance

Les données de matériorigilance relatives à la **pompe SYNCHROMED II** transmises par le demandeur concernent la période 2018-11/2023 pour la France, l'Europe et le monde et rapportent :

- **France** : taux d'incidence cumulé de 1,65 % dont les causes principales sont un arrêt de la pompe (n = 46), une erreur de volume du réservoir de pompe (n = 18) et un message d'erreur non spécifié (n = 12) ;
- **Europe** (incluant la France) : taux d'incidence cumulé de 2,07 % dont les causes principales sont un arrêt de la pompe (n = 377), une erreur de volume du réservoir de pompe (n = 84), un message d'erreur non spécifié (n = 49), une erreur non spécifiée liée à la pompe (n = 37) et une difficulté d'injection / aspiration au site de remplissage de la pompe (n = 32) ;
- **Monde** (incluant l'Europe) : taux d'incidence de 11,7 % dont les causes principales sont un arrêt de la pompe (n = 3 959), une migration de la pompe (n = 1 954), un message d'erreur non spécifié (n = 1 670), une erreur non spécifiée liée à la pompe (n = 1 309), une erreur de volume du réservoir de pompe (n = 1 267), une erreur de remplissage (produit, dose) (n = 836) et une difficulté d'injection / aspiration au site de remplissage de la pompe (n = 635). Il est à noter que :
 - Pour 4 838 événements déclarés (pris en compte pour le calcul du taux global de 11,7 %), aucun dysfonctionnement n'a été identifié,
 - Le taux cumulé a continuellement diminué au cours des dernières années, passant de 18,2 % en 2018 à 9,8 % en 2022, dernière année complète disponible, et 1,6 % en 2023 (données disponibles jusqu'à fin novembre).

Les données de matériorigilance relatives **aux cathéters** transmises par le demandeur concernent la période 2018-11/2023 pour la France, l'Europe et le monde et rapportent :

- **France** : taux d'incidence cumulé de 0,4 % dont les causes principales sont un problème lors de l'intervention (n = 6), un cathéter endommagé (n = 3) et une fuite au niveau du port du cathéter (n = 3) ;
- **Europe** (incluant la France) : taux d'incidence cumulé de 0,46 % dont les causes principales sont un cathéter endommagé (n = 19), un problème lors de l'intervention (n = 12) et une fuite au niveau du port du cathéter (n = 12) ;
- **Monde** (incluant l'Europe) : taux d'incidence cumulé de 6,7 % dont les causes principales sont une difficulté d'injection / aspiration au site d'accès du cathéter (n = 1 150), une occlusion du cathéter (n = 944), un usage post date d'expiration (n = 944), un cathéter endommagé (n = 695), une anomalie non précisée (n = 695). Il est à noter que pour 1 073 événements déclarés (pris en compte pour le calcul du taux global de 6,7 %), aucune anomalie n'a été relevée lors de l'analyse.

Les données de matériovigilance relatives à la télécommande **MyPTM** transmises par le demandeur concernent la période 2018-11/2023 pour la France, l'Europe et le monde et rapportent :

- **France** : aucun événement ;
- **Europe** (incluant la France) : aucun événement ;
- **Monde** (incluant l'Europe) : taux d'incidence cumulé < 0,01 % dont la cause est un problème de programmation.

D'après le demandeur, 5 décès ont été rapportés (4 aux États-Unis en 2018, 2019, 2020 et 2023 et 1 en Russie en 2019) sur la période 2018-2023 et n'ont pas été liés au dispositif.

Par ailleurs, depuis la dernière évaluation par la Commission, trois informations de sécurité ont été transmises par le demandeur et relayées sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

- La première date d'octobre 2019 et est relative à un rappel de lot de pompe en raison de la possibilité de la présence de particules étrangères à l'intérieur du moteur de la pompe qui pourraient nuire à la rotation de l'engrenage du moteur et entraîner un arrêt permanent du moteur²⁵ ;
- La deuxième date de juillet 2020 et concerne une mise à jour logiciel visant à corriger un problème d'affichage (manque de séparateur virgule décimale)²⁶ ;
- La troisième date de novembre 2023 et concerne des directives relatives à l'IRM. En effet, alors que la pompe s'arrête normalement de manière temporaire en cas d'IRM, dans certains cas, il a été identifié que celle-ci ne reprenait pas son fonctionnement normal, pouvant engendrer une réapparition des symptômes des patients, voire des symptômes de sevrage avec le baclofène. MEDTRONIC a donc émis des recommandations pour éviter la survenue de ce problème²⁷.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, la demande de renouvellement s'appuie sur :

- Dans la spasticité :
 - Un consensus d'experts portant sur la sélection des patients éligibles au traitement par baclofène par voie intrathécale, qui ne remet pas en cause les précédentes conclusions de la Commission,
 - Deux études spécifiques :
 - Une étude monocentrique avec recueil rétrospectif des données incluant 87 patients atteints de sclérose en plaques suivis sur un maximum de 5 ans, de faible qualité méthodologique,
 - Une étude sur registre post-commercialisation avec recueil prospectif des données, multicentrique sur les données de sécurité et incluant 1 743 patients ayant été implantés par SYNCHROMED II pour traitement de la spasticité sévère par baclofène par voie intrathécale et suivi en moyenne 44,6 mois.

²⁵ Information de sécurité relative à la pompe implantable SYNCHROMED II, modèles 8637-20, 8637-40. Rappel. Octobre 2019. [Lien](#) [consulté le 13/05/2024]

²⁶ Information de sécurité relative à la mise à jour pour résoudre le problème de format numérique de la tablette de programmation médecin CT900 via la version 1.1.342 de l'application A810 SYNCHROMED II. Mise à jour de logiciel. Juillet 2020. [Lien](#) [consulté le 13/05/2024]

²⁷ Information de sécurité relative à la pompe implantable SYNCHROMED II modèles 8637. Directives relatives à l'IRM pour le système de perfusion SYNCHROMED II. Novembre 2023. [Lien](#) [consulté le 13/05/2024]

Aucune de ces études ne remet en cause les précédentes évaluations de la Commission.

– Dans la douleur :

• Trois recommandations :

- Les recommandations françaises de la SFEDT, SFN et APNET de 2020 relatives aux traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique qui ne positionnent pas l'administration intrathécale d'antalgiques par absence de données de bon niveau de preuve dans l'indication considérée,
- Les recommandations américaines de l'ASPN de 2021 relatives à la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse qui positionnent l'administration intrathécale d'antalgiques pour les patients avec douleurs rebelles aux traitements médicaux conventionnels,
- Les recommandations de la HAS de 2020 relatives à la prise en charge médicamenteuse de l'antalgie des douleurs rebelles et la mise en œuvre des pratiques sédatives, en situations palliatives jusqu'à la fin de vie, qui ont notamment défini la notion de douleurs rebelles et réfractaires et positionnent l'administration intrathécale d'antalgiques en dernière ligne de traitement,

• Trois études spécifiques :

- Deux études sur registre post-commercialisation prospectif multicentrique, essentiellement sur des données de sécurité, et portant sur des patients implantés avec SYNCHROMED II pour traitement de douleurs rebelles d'origine cancéreuse (n = 1 403 suivis en médiane 3,2 mois) ou pour traitement de douleurs chroniques d'origine non cancéreuse (n = 4 646 suivis en moyenne 44 mois),
- Une étude observationnelle, avec recueil prospectif des données, multicentrique ayant évalué l'intérêt et la sécurité de la transition de la prise d'opioïdes par voie systémique à une administration de morphine par voie intrathécale chez 50 patients souffrant de douleurs lombaires chroniques rebelles non cancéreuses suivis 6 mois.

Aucune de ces études ne remet en cause les précédentes évaluations de la Commission.

Par ailleurs, les éléments de matériovigilance ne remontent pas de signal particulier en France et en Europe. Au niveau mondial, le taux d'événements cumulés pour la pompe sur les 6 dernières années paraît important (11,7 %), mais celui-ci est en diminution constante entre 2018 et 2023 et plus faible que lors de la dernière évaluation.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

➔ Dans la spasticité

L'objectif thérapeutique dans la spasticité est d'induire une diminution localisée de l'activité musculaire afin d'améliorer le fonctionnement moteur, de réduire le handicap et la gêne fonctionnelle induits par la spasticité.

La prise en charge de la spasticité focale associe le traitement physique (techniques neuromotrices, cryothérapie) et/ou les traitements médicamenteux²⁸. Les différents traitements médicamenteux sont :

- l'injection musculaire de toxine botulinique ;

²⁸ AFSSAPS. Recommandations de bonnes pratiques : Traitements médicamenteux de la spasticité. Juin 2009. [Lien](#) [consulté le 13/05/2024]

- les blocs nerveux (alcool, phénol).

La prise en charge de la spasticité diffuse associe le traitement physique et les traitements médicamenteux par os (baclofène, clonazépam, diazépam).

Quand il subsiste une motricité résiduelle fonctionnelle, l'administration intrathécale de baclofène doit être envisagée. L'administration intrathécale de baclofène a un intérêt par rapport à la forme orale dans la prise en charge des spasticités : elle permet de s'affranchir de la barrière hémato-méningée et d'assurer une distribution sélective avec un risque moindre d'effets secondaires centraux.

Si le patient a une réponse positive au baclofène par voie intrathécale, l'implantation d'une pompe peut être envisagée. Les pompes externes présentent des risques d'infection sur le cathéter et donc de méningites.

L'implantation d'une pompe pour l'administration de baclofène intrathécal est une situation de dernier recours, après échec de l'administration par voie orale, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central.

Lors de la primo-implantation, une pompe programmable doit être implantée. Lors du changement de la pompe, se décidera alors la pose d'une pompe non programmable si le patient est équilibré.

➔ Dans la douleur

Le traitement des douleurs chroniques intenses fait appel aux opioïdes forts (antalgiques de palier 3 dans le cadre des douleurs cancéreuses) et aux analgésiques non opiacés dans le cadre des douleurs neuropathiques^{16,19}.

La morphine par voie orale est administrée en première intention dans le cas des douleurs chroniques.

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, ou en cas d'échec de la morphine par voie orale, il est recommandé d'effectuer un changement d'opioïdes (rotation des opioïdes) ou de modifier la voie d'administration (voie injectable ou transdermique).

En dernier recours, peuvent être proposés des traitements antalgiques plus spécifiques, incluant la neurostimulation médullaire.

En cas d'échec de la neurostimulation, l'administration par voie intrathécale peut être envisagée. Si le patient a une réponse positive aux antalgiques par voie intrathécale, il peut être envisagé l'implantation d'une pompe. Les pompes externes présentent des risques d'infection sur le cathéter et donc de méningites. Il sera administré en intrathécal au patient en première intention de la morphine et en cas d'échec de la morphine, du ziconotide²⁹. Ces deux molécules sont les seules ayant l'AMM.

L'implantation d'une pompe pour l'administration d'antalgiques par voie intrathécale est une situation de dernier recours chez les patients ayant des douleurs chroniques intenses rebelles aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.

S'il est décidé d'implanter une pompe, celle-ci doit être programmable afin de pouvoir s'adapter aux variations d'intensité de la douleur et d'ajuster la dose d'antalgiques en intrathécal.

L'autoanalgésie n'est recommandée que dans la douleur pour l'administration de morphine.

Au total, dans les deux indications faisant l'objet de la demande, les dernières recommandations internationales disponibles ne remettent pas en cause la place du dispositif en dernier

²⁹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 07/03/2018 relatif à PRIALT 100 mcg/ml, solution pour perfusion. [Lien](#) [consulté le 13/05/2024]

recours dans la stratégie thérapeutique. Les patients susceptibles d'être traités par cette voie sont ceux pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne s'est révélée efficace.

Par ailleurs, la prise en charge est assurée selon les conditions d'utilisation et de prescription du médicament administré par voie intrathécale.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au total, les patients susceptibles d'être implantés par SYNCHROMED II sont ceux pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne s'est révélée efficace. La voie intrathécale est d'indication rare car il s'agit d'un traitement invasif, qui implique la mise en place d'un matériel implantable et comporte des risques, notamment infectieux (méningite), ainsi que des contraintes.

La Commission considère que les nouvelles données ne remettent pas en cause l'intérêt de la pompe implantable SYNCHROMED II programmable :

- dans la prise en charge de la spasticité lors de la primo-implantation et lors du renouvellement de la pompe programmable lorsque le patient n'est pas équilibré ;
- dans la prise en charge des douleurs lors de la primo-implantation et lors du renouvellement de la pompe chez les patients ayant des douleurs chroniques intenses rebelles aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

→ Pour la spasticité

La spasticité apparaît à la suite d'une lésion du système nerveux central.

En cas de spasticité, le tonus musculaire est augmenté en permanence. En cas de spasticité spinale, sont observées des contractions incontrôlées, répétitives, involontaires et souvent douloureuses des muscles squelettiques.

La spasticité peut se limiter à quelques muscles ou à quelques groupes musculaires, mais elle peut également toucher l'ensemble du corps. Si elle n'est pas suffisamment traitée et/ou si elle est traitée tardivement, la spasticité peut entraîner un raccourcissement musculaire, une déformation des articulations, des douleurs, des escarres.

La spasticité est un symptôme particulièrement fréquent en cas d'hémiplégie, paraplégie ou de sclérose en plaques.

La spasticité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

→ Pour la douleur

La définition de la douleur selon l'International Association for the Study of Pain (IASP) est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires présentes ou potentielles, ou décrite comme relevant de telles lésions³⁰.

Les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.

³⁰ Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161(9):1976-1982.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Aucune nouvelle donnée épidémiologique spécifique n'est disponible en France depuis le précédent avis de 2019.

→ Concernant la spasticité

Les patients atteints de spasticité sont des patients atteints de paralysie cérébrale, tétraplégie, paraplégie ou sclérose en plaques.

L'incidence de la paralysie cérébrale varie, selon les pays de 1,5 à plus de 4 pour 1 000 nouveaux nés. Le réseau européen de surveillance de la paralysie cérébrale rapporte une prévalence de 1,77 pour 1 000 naissances vivantes, avec une réduction moyenne annuelle de 0,7 % observée sur une période de suivi de 23 ans. Les études de population diagnostiquée de paralysie cérébrale rapportent que les hommes ont une prévalence plus élevée que les femmes, avec des rapports de sexe allant de 1,1:1 à 1,5:1. Le handicap qui résulte d'une paralysie cérébrale semble varier d'une dépendance légère à totale. Il a été estimé qu'environ 80 % des personnes diagnostiquées de paralysie cérébrale sont de type spastique¹.

Selon les données du SNDS ciblant les personnes ayant une ALD avec le code CIM-10 de paraplégie, en 2021, le nombre de personnes prises en charge pour paraplégie était de 100 000³¹. Par ailleurs, selon ces mêmes données, entre 2015 et 2021, le nombre de personnes prises en charge pour paraplégie a augmenté de 1,48 %, alors que la prévalence est restée stable.

De même, selon les données du SNDS ciblant les personnes ayant une ALD avec le code CIM-10 de sclérose en plaques (SEP), en 2021, le nombre de personnes prises en charge pour SEP était de 122 800³². Entre 2015 et 2021, le nombre de personnes prises en charge pour SEP a augmenté de 2,96 %, alors que la prévalence a augmenté de 0,02. Il a par ailleurs été estimé que 30 à 40 % des patients atteints de sclérose en plaque souffrent de spasticité^{33,34}.

→ Concernant la douleur

Selon l'étude STOPNEP, la prévalence des douleurs chroniques chez les adultes de 18 ans et plus était de 31,7 % alors que celle des douleurs chroniques d'intensité modérée à sévère était de 19,9 %. Par ailleurs, la douleur neuropathique était également fréquente avec une incidence estimée à 6,9 %³⁵.

4.2.3 Impact

Il n'existe pas d'alternative à l'implantation de pompe dans la prise en charge de la spasticité sévère et de la douleur chronique intense rebelle. L'administration prolongée en intrathécal nécessite l'implantation d'une pompe.

Dans ce contexte, la pompe SYNCHROMED II répond à un besoin thérapeutique non couvert.

³¹ CNAM. Personnes prises en charge pour paraplégie en 2021. Fiche pathologie - mise à jour le 08/06/2023. [Lien](#) [consulté le 13/05/2024]

³² CNAM. Personnes prises en charge pour sclérose en plaque (SEP) en 2021. Fiche pathologie - mise à jour le 08/06/2023. [Lien](#) [consulté le 13/05/2024]

³³ Pappalardo A, Calabrese A, Castiglione A, Restivo DA, Cimino V, Patti F. Pharmacologic management of spasticity in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2006;27:S310-S315.

³⁴ Sköld C. Spasticity in Spinal Cord Injury: Self and clinically rated intrinsic fluctuations and intervention induced changes. *Arch Phys Rehabil* 2000; 81:144-149.

³⁵ Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136(3):380-7.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de l'impact sur la qualité de vie de la spasticité ou des douleurs chroniques non suffisamment prises en charge, l'implantation d'une pompe a un intérêt pour la santé publique au vu de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients concernés en impasse thérapeutique.

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 de la pompe SYNCHROMED II 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 :

- « Administration intrathécale de baclofène dans le traitement des spasticités sévères dans le cas de paralysies cérébrales, et de lésions médullaires post-traumatiques ou secondaires à une sclérose en plaques, après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central ;
- Administration intrathécale d'antalgiques dans le traitement des douleurs chroniques intenses rebelles aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique. La prise en charge est assurée pour l'administration d'antalgiques ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché pour cette voie d'administration et sous réserve de l'inscription de ces spécialités sur la liste des spécialités remboursables. La prise en charge est assurée selon les conditions d'utilisation et de prescription du médicament.

La prise en charge de SYNCHROMED II est assurée lors de la primo implantation et lors du changement d'une pompe programmable. »

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

Celles définies par la liste des produits et prestations (LPPR), à savoir :

Le suivi du patient doit être réalisé par une équipe multidisciplinaire comprenant notamment, dans la prise en charge de la spasticité, un chirurgien et un médecin de médecine physique et réadaptation et, dans la prise en charge de la douleur, un chirurgien et un médecin expert reconnu d'un centre anti-douleur.

La pompe est implantée après réalisation de tests permettant de montrer l'efficacité clinique de l'injection intrathécale de baclofène ou d'antalgiques.

La prise en charge de la télécommande MyPTM pour pompe implantable programmable SYNCHROMED II permettant une autoanalgésie contrôlée par le patient est assurée uniquement en cas d'administration de morphine en fonction des modalités d'utilisation du médicament.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, la pompe implantable SYNCHROMED II est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Système cylindrique horizontal de 1,5 tesla (T) et 3 T pour la résonance du noyau d'hydrogène ;
- Antennes de radiofréquence (RF) : tous types ;
- Gradient de champ spatial maximum de 19 T/m (1 900 gauss/cm) ;
- Vitesse maximale de montée du gradient : 200 T/m/s ou moins par axe ;
- Intensité maximum du champ RF : mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau ;
- Durée de balayage actif : le risque d'échauffement augmente pour les durées de balayage actif du torse de plus de 30 minutes.

La Commission souligne l'importance 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)³⁶.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Compte tenu de la place en dernier recours de l'administration intrathécale de baclofène ou d'antalgiques pour les patients en échec de traitement de la spasticité ou de douleurs chroniques respectivement, les comparateurs retenus sont :

- L'absence d'alternative thérapeutique dans le traitement des spasticités sévères après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central ;
- L'absence d'alternative thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques intenses rebelles aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique.

6.2 Niveaux d'ASR

La plupart des études disponibles sont de faible niveau de preuve. Néanmoins, l'ensemble des études publiées sont en faveur d'une amélioration de la spasticité ou des douleurs chez les patients en échec des traitements conventionnels.

Par ailleurs, les éléments de matériovigilance mis à jour font état d'une baisse du taux d'événements indésirables.

La Commission s'est prononcée :

- Dans le traitement des spasticités sévères après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central, pour une amélioration importante du Service rendu (ASR II) de SYNCHROMED II par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique
- Chez les patients avec des douleurs chroniques intenses rebelles aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique, pour une amélioration importante du Service rendu (ASR II) de SYNCHROMED II par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique

³⁶ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2023. [Lien](#) [consulté le 13/05/2024]

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

→ Dans la spasticité

La population cible correspond aux patients ayant une spasticité sévère dans le cas de paralysie cérébrale, de lésion médullaire post-traumatique ou secondaire à une sclérose en plaques, après échec de l'administration orale de baclofène, ou lorsque les doses efficaces provoquent des effets secondaires sur le système nerveux central et susceptibles de bénéficier de l'implantation de la pompe SYNCHROMED II.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ce dispositif et d'autre part, sa place dans la stratégie thérapeutique. Il n'existe pas de données épidémiologiques robustes et spécifiques de l'indication retenue (voir paragraphe 4.2.2), la population cible de la pompe SYNCHROMED II dans l'indication des spasticités sévères ne peut donc être estimée.

→ Dans la douleur

La population cible correspond aux patients souffrant de douleurs chroniques intenses rebelles aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique et susceptibles de bénéficier de l'implantation de la pompe SYNCHROMED II.

Il n'existe pas de données épidémiologiques robustes et spécifiques de l'indication retenue (voir paragraphe 4.2.2), la population cible de la pompe SYNCHROMED II dans l'indication des douleurs chroniques intenses ne peut donc être estimée.

→ Patients implantés

À titre informatif, une estimation du nombre de patients ayant été implantés avec la pompe SYNCHROMED II, toutes indications confondues, a été réalisée à partir des données issues de bases médico-administratives.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été exploitées à partir du SNDS afin d'identifier les patients ayant bénéficié d'un remboursement pour une pompe SYNCHROMED II (code LPPR 3402466) ou la télécommande (code LPPR 3422167) délivré en sus de leur séjour d'hospitalisation ou au cours d'une consultation externe.

	2018	2019	2020	2021	2022
	N bénéf	N benef	N benef	N benef	N benef
Pompe SYNCHROMED II (code LPPR 3402466)	990	900	850	904	870
Télécommande MyPTM (code LPPR 3422167)	316	338	284	322	273

Au total, entre 2018 et 2022, le nombre de bénéficiaires implantés avec une pompe implantable SYNCHROMED II en primo-implantation ou renouvellement (quelle que soit l'indication) est resté stable, à environ 900 patients par an.

Si on considère que tous les patients recevant ce type de traitement dans la douleur utilisent une télécommande, entre 273 et 338 patients ont été traités par cette stratégie pour la douleur. À noter que tous les patients traités pour la douleur ne reçoivent pas systématiquement une télécommande : seuls les patients traités par morphine sont éligibles à l'utilisation d'une télécommande (l'administration de ziconotide en bolus est contre-indiquée).

En l'absence de données épidémiologiques robustes et spécifiques aux indications retenues, la population cible de la pompe SYNCHROMED II ne peut être estimée avec précision.

À titre informatif, la population des patients ayant bénéficié d'une implantation de la pompe SYNCHROMED II, toutes indications confondues, était stable sur les 5 dernières années et d'environ 900 patients par an.