

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****ETERNA****Système implantable et rechargeable de
stimulation médullaire**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 9 avril 2024**

Faisant suite à l'examen du 9 avril 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 9 avril 2024.

Demandeur : ABBOTT MEDICAL France SAS (France)

Fabricant : ST. JUDE MEDICAL Inc. (Etats-Unis)

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

L'essentiel

Indications retenues	– Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaire à : • Un syndrome douloureux chronique radiculaire persistant depuis au moins un an en post-opératoire ; • Un syndrome douloureux chronique tronculaire (d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale) persistant depuis au moins un an ; • Un syndrome douloureux régional complexe de type I ou II persistant depuis au moins 6 mois. – Douleur chronique d'origine ischémique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaires à une maladie de Buerger.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	PRODIGY MRI, système implantable et rechargeable de stimulation médullaire, de génération antérieure
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Une étude clinique spécifique intitulée GEMINI a été retenue (protocole et rapport d'étude fournis). Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, multicentrique à simple bras visant à confirmer le bon fonctionnement d'ETERNA en pratique clinique. Cette étude a inclus 24 patients suivis 6 semaines. Par ailleurs, la demande repose sur une revendication d'équivalence technique entre ETERNA et PRODIGY MRI, système implantable et rechargeable de stimulation médullaire de précédente génération.
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable ETERNA est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population cible susceptible de recevoir le système ETERNA ne peut être estimée au vu des données épidémiologiques insuffisamment robustes. À titre informatif, le nombre de patients distincts ayant bénéficié d'un neurostimulateur rechargeable (primo-implantation + renouvellement) au titre de l'année 2022 est de l'ordre de 1 670 patients. Néanmoins, au regard de la difficulté d'accès au diagnostic et aux soins pour les patients douloureux chroniques, ces valeurs sous-estiment la population cible des patients pouvant bénéficier d'un stimulateur médullaire.
Informations relatives aux données personnelles	Protection des données à caractère personnel Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles. Conformité au référentiel d'interopérabilité et de sécurité des dispositifs médicaux numériques. Un dossier de reconnaissance de cette conformité a été déposé auprès de l'ANS. L'instruction est en cours. Hébergement des données de santé Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical ETERNA 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 et 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	5
1.1	Qualification de la demande	5
1.2	Modèles et références	5
1.3	Conditionnement	5
1.4	Revendications du demandeur	5
2.	Historique du remboursement	6
3.	Caractéristiques du produit	6
3.1	Marquage CE	6
3.2	Description	6
3.3	Fonctions assurées	7
3.4	Actes associés	8
4.	Service attendu (SA)	8
4.1	Intérêt du produit	8
4.2	Intérêt de santé publique	13
4.3	Conclusion sur le Service attendu (SA)	14
5.	Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	15
5.1	Spécifications techniques minimales	15
5.2	Modalités de prescription et d'utilisation	15
6.	Amélioration du Service attendu (ASA)	17
6.1	Comparateurs retenus	17
6.2	Niveau d'ASA	17
7.	Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	17
8.	Durée d'inscription proposée	17
9.	Population cible	17

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 – avril 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

Modèles	Descriptif des produits	Références	IUD-ID de base	IUD-ID
ETERNA	Système implantable et rechargeable de stimulation médullaire	32400	5415067SCS0001L4	5415067040763
Système de charge	Chargeur	16000	5415067ACC000254	5415067040756
	Ceinture lombaire pour chargeur	16750		5415067045652
	Ceinture pectorale pour chargeur	16760		5415067045676
Télécommande patient	Application mobile téléchargée sur un smartphone bridé (iPHONE SE)	55500 (application) 15500 (hardware)	5415067APP0001ES (application)	05415067034977

Le kit de stimulation ETERNA contient les éléments suivants (en plus du boîtier de stimulation) :

- 1 bouchon de connecteur (« port plug ») (12170) ;
- 1 calibre de poche ;
- 1 clé dynamométrique (modèle 1101).

Pour le système de charge les éléments fournis en sus de ceux précités sont les suivants :

- 1 kit adaptateur d'alimentation + cordon d'alimentation (16740) ;
- 1 antenne de chargeur ;
- 1 ceinture ;
- 1 étui de transport (16730) ;
- 1 kit de recharge lombaire (36000).

Enfin, un aimant de contrôlé est également fourni (1210).

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile (oxyde d'éthylène) pour le système implantable.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- « Douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaire à :

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

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est « *PRODIGY MRI* », système de stimulation médullaire implantable et rechargeable de précédente génération.

1.4.3 ASA revendiquée

Il est revendiqué « une amélioration du service attendu de niveau V par rapport à *PRODIGY MRI* ».

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

DMIA, notification par The British Standards Institution (BSI, n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le système ETERNA comprend un stimulateur multi-canaux et une source d'alimentation rechargeable. Le stimulateur se connecte sur une ou deux sondes-électrodes avec, le cas échéant, des extensions d'électrodes (implantation par laminectomie ou par voie percutanée) pour un maximum de 16 contacts thérapeutiques. ETERNA est IRM compatible (1,5 T) sous conditions (technologie TOTALSCAN). Les caractéristiques techniques du système ETERNA sont reprises dans le tableau suivant :

Dimensions (mm x mm x mm)	39 x 48 x 9
Volume	13,8 cm ³
Poids	26,4 g
Source d'alimentation	Pile rechargeable lithium-ion
Matériau du stimulateur	Titane non allié
Spécifications des connecteurs	Deux connecteurs à 8 canaux Espace de 2,54 mm
Capacité de stockage des programmes de stimulation	16 groupes avec 8 programmes de stimulation par groupe

Il possède les modes de stimulation tonique et du mode de stimulation par salves (BurstDR) dont les caractéristiques sont les suivantes :

Paramètres	Stimulation tonique	Stimulation par salves (BurstDR)
Amplitude	0 – 25,5 mA	0 – 12,75 mA
Largeur d’impulsions	20 – 1000 µs	1000 µs
Fréquence	2 – 1200 Hz	-
Fréquence des salves	-	40 Hz
Fréquence intra-salves	-	500 Hz

Selon le demandeur, avec la nouvelle batterie sur ETERNA, le nombre de charges nécessaires est estimé à 5 recharges annuelles d’une durée de 3 heures ou d’une recharge mensuelle d’une durée d’1 heure (technologie Xtend Energy).

Informations relatives aux données personnelles

Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.

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

Un dossier de reconnaissance de cette conformité a été déposé auprès de l’ANS. L’instruction est en cours.

Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l’utilisation du dispositif médical ETERNA 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 et 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

En mode tonique, stimulation électrique des fibres sensitives β des cordons postérieurs de la moelle épinière induisant des paresthésies locales. L’utilisation du mode par salves ou du mode de stimulation en fréquence « élevée » permettrait de diminuer voire de s’affranchir des paresthésies locales.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), les actes associés à la pose d'un stimulateur médullaire sont référencés sous les chapitres « Système nerveux central, périphérique et autonome » :

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

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la Commission

Dans son avis du 18/04/2017¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant pour l'inscription du système PRODIGY MRI, avec une ASA de niveau IV par rapport aux autres systèmes implantables et rechargeables de stimulation médullaire inscrits sur la LPPR, sur la base de l'étude SUNBURST (rapport d'étude détaillé fourni), prospective, multicentrique, comparative, randomisée réalisée en cross over et en ouvert. Cette étude visait à comparer deux modalités de stimulation (salves versus tonique) sur 4 critères selon une méthode séquentielle hiérarchique après 3 mois d'utilisation :

- Le score global de la douleur (testé en non-infériorité) ;
- Le taux de répondeurs (au moins 30% de soulagement de la douleur par rapport à l'état basal) ;
- L'étendue des paresthésies ;
- Le score global de la douleur (testé en supériorité).

Soixante-seize patients devaient être inclus dans l'étude. Cette étude était spécifique à PRODIGY, la version antérieure de PRODIGY MRI dont la Commission a validé l'extrapolation des résultats au bénéfice du dispositif PRODIGY MRI (la seule différence entre les deux systèmes étant l'IRM compatibilité conditionnelle).

¹ Avis de la Commission du 18/04/2017 relatif à PRODIGY MRI, système de neurostimulation médullaire implantable et rechargeable. HAS; 2017. [\[lien\]](#)

Dans son avis du 16/05/2023², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASR de niveau V par rapport aux autres systèmes implantables et rechargeables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR pour le renouvellement d'inscription du système PRODIGY MRI, sur la base des éléments suivants :

- Données non spécifiques :
Une revue Cochrane (2023) dont l'objectif était d'évaluer les avantages et les inconvénients de la neurostimulation médullaire chez 699 patients souffrant de lombalgie.
- Données spécifiques :
 - La publication de Deer *et al.* (2018)³ de l'étude contrôlée randomisée SUNBURST avec des résultats jusqu'à 1 an de suivi chez 100 patients qui visait à comparer deux modalités de stimulation (salves *versus* tonique).
 - Les résultats à 1 an (Falowski *et al.* 2021⁴) et à 2 ans (Deer *et al.* 2022⁵) de l'étude post-commercialisation TRIUMPH qui avait pour objectif d'évaluer l'effet de la stimulation en salves sur le comportement psychosocial, la douleur et la qualité de vie chez 269 patients.
 - Le protocole et le rapport de l'étude post-inscription demandée par la Commission lors de l'inscription de PRODIGY MRI et attendue pour le renouvellement d'inscription (142 patients implantés avec ce stimulateur).

4.1.1.2 Données non spécifiques

Les résultats de l'étude SUNBURST à 2 ans de suivi sont disponibles. Le protocole et le rapport d'étude sont fournis. La méthode de cette étude a été décrite dans les précédents avis de la Commission relatifs aux systèmes de stimulation médullaire de la gamme ABBOTT / ST JUDE. Pour rappel, il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert et en cross-over visant à comparer les modes de stimulation en salves et toniques du neurostimulateur non rechargeable PRODIGY (génération antérieure à PRODIGY MRI) chez des patients avec des douleurs chroniques réfractaires du tronc ou des membres. Les résultats à 2 ans de suivi ne sont pas rapportés compte tenu du nombre important de données manquantes et de l'impossibilité de conclure en découlant. En effet, seuls 42 patients sur les 100 randomisés disposent d'un suivi à 2 ans.

4.1.1.3 Données spécifiques

Une étude spécifique est fournie. Il s'agit de l'étude GEMINI dont le protocole et le rapport d'étude sont fournis. Cette étude est détaillée dans le tableau ci-dessous :

² Avis de la Commission du 16/05/2023 relatif à PRODIGY MRI, système implantable rechargeable de neurostimulation médullaire. HAS; 2023. [\[lien\]](#)

³ Deer T, Slavin K, Amirdelfan K, North R, Burton A, Yearwood T, *et al.* Success using neuromodulation with burst (SUNBURST) study: results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform. *Neuromodulation*. 2018;21(1):56-66.

⁴ Falowski S, Moore G, Cornidez E, Hutcheson J, Candido K, Pena I, *et al.* Improved psychosocial and functional outcomes and reduced opioid usage following burst spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2021;24(3):581-590.

⁵ Deer T, Falowski S, Moore G, Hutcheson J, Pena I, Candido K, *et al.* Passive recharge burst spinal cord stimulation provides sustainable improvements in pain and psychosocial function: 2-year results from the TRIUMPH study. *Spine*. 2022 ;47(7) :548-556.

Etude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion	Principaux résultats	Commentaires																																
Etude GEMINI Recueillir des données cliniques confirmant que le système GEMINI (identique à ETERNA) fonctionne comme prévu dans un contexte clinique.	Etude observationnelle, prospective, multicentrique (6 centres en Australie), à simple bras. Principaux critères d'inclusion : patients majeurs répondant aux indications de la neurostimulation en primo-implantation ou en remplacement de boîtier. Score d'intensité de la douleur : ≥ 6 sur l'échelle numérique pendant au moins 5 jours sans stimulation ou ≤ 4 avec un boîtier fonctionnel. Inclusion des patients entre septembre et décembre 2022. Etude devant rapporter les données cliniques de 20 patients avec un suivi de 6 semaines. Inclusion jusqu'à 25 patients pour pallier les sorties d'étude. Les sites ne peuvent inclure plus de 50% des sujets.	<table><tr><th>Caractéristiques</th><th>n=24</th></tr><tr><td>Age moyen (ans)</td><td>64 ± 15,8</td></tr><tr><td>Femmes</td><td>9</td></tr><tr><th>Indication</th><td></td></tr><tr><td>Douleur lombaire</td><td>6</td></tr><tr><td>Syndrome d'échec de chirurgie du rachis avec fusion</td><td>6</td></tr><tr><td>Syndrome d'échec de chirurgie du rachis sans fusion</td><td>3</td></tr><tr><td>SDRC de type I</td><td>2</td></tr><tr><td>Autre</td><td>7</td></tr><tr><td>Nb moyen d'année depuis l'apparition de la douleur chronique (ans)</td><td>15,9 ± 13,4</td></tr></table>	Caractéristiques	n=24	Age moyen (ans)	64 ± 15,8	Femmes	9	Indication		Douleur lombaire	6	Syndrome d'échec de chirurgie du rachis avec fusion	6	Syndrome d'échec de chirurgie du rachis sans fusion	3	SDRC de type I	2	Autre	7	Nb moyen d'année depuis l'apparition de la douleur chronique (ans)	15,9 ± 13,4	Aucun événement indésirable grave lié au stimulateur et/ou au système de charge rapporté pendant l'étude. <table><tr><th>Douleur (échelle numérique)</th><th>Etat basal (n=24)</th><th>6 semaines (n=24)</th><th>Différence (n=24)</th></tr><tr><td>Après 5 jours sans stimulation à l'état basal</td><td>7,2 ± 1 (n=19)</td><td>4,5 ± 2,1 (n=19)</td><td>2,7 ± 1,8 (n=19)</td></tr><tr><td>Avec un boîtier fonctionnel à l'état basal</td><td>3,8 ± 0,4 (n=5)</td><td>4,6 ± 1,3 (n=5)</td><td>-0,8 ± 1,1 (n=5)</td></tr></table>	Douleur (échelle numérique)	Etat basal (n=24)	6 semaines (n=24)	Différence (n=24)	Après 5 jours sans stimulation à l'état basal	7,2 ± 1 (n=19)	4,5 ± 2,1 (n=19)	2,7 ± 1,8 (n=19)	Avec un boîtier fonctionnel à l'état basal	3,8 ± 0,4 (n=5)	4,6 ± 1,3 (n=5)	-0,8 ± 1,1 (n=5)	Absence d'hypothèses formulées a priori pour le calcul du nombre de sujets nécessaires. Faible effectif et durée de suivi courte. Faible qualité méthodologique. Conditions de charge de l'étude (recharge hebdomadaire) différentes de celles recommandées (voir paragraphe description du produit).
		Caractéristiques	n=24																																	
Age moyen (ans)	64 ± 15,8																																			
Femmes	9																																			
Indication																																				
Douleur lombaire	6																																			
Syndrome d'échec de chirurgie du rachis avec fusion	6																																			
Syndrome d'échec de chirurgie du rachis sans fusion	3																																			
SDRC de type I	2																																			
Autre	7																																			
Nb moyen d'année depuis l'apparition de la douleur chronique (ans)	15,9 ± 13,4																																			
Douleur (échelle numérique)	Etat basal (n=24)	6 semaines (n=24)	Différence (n=24)																																	
Après 5 jours sans stimulation à l'état basal	7,2 ± 1 (n=19)	4,5 ± 2,1 (n=19)	2,7 ± 1,8 (n=19)																																	
Avec un boîtier fonctionnel à l'état basal	3,8 ± 0,4 (n=5)	4,6 ± 1,3 (n=5)	-0,8 ± 1,1 (n=5)																																	
		Remplacement de boîtier chez 12 patients	1 événement indésirable non grave a été recensé : une fuite de liquide céphalo-rachidien au cours de l'implantation. Résolution spontanée.																																	

L'industriel revendique une équivalence technique entre ETERNA et PRODIGY MRI, système de précédente génération. Les principales caractéristiques techniques et les principales évolutions apportées sont reprises dans le tableau suivant :

	PRODIGY MRI	ETERNA
Site d'implantation	Bas du dos, ligne médiane, flanc ou abdomen	
Profondeur de l'implant (cm)	Jusqu'à 2,25	Entre 0,5 et 2,5
Dimensions (mm x mm x mm)	48 x 53 x 11	39 x 48 x 9
Poids (g)	29	26
Volume (cm ³)	18	13,8
Nombre de sorties	16	
Forme d'onde	Monophasique, biphasique	
Courant	Courant constant	
Amplitude (mA)	0 – 25,5 (mode tonique), 0 – 12,75 (mode en salves)	
Fréquence (Hz)	2 – 1200	
Durée d'impulsions plage tonique (µs)	50 – 500	20 – 1000
Durée d'impulsions mode salves (µs)	50 - 1000	1000
Stockage des programmes de stimulation	Jusqu'à 24 programmes stockés sur le programmeur médecin	16 groupes avec 8 programmes de stimulation par groupe
Capacité (mAh)	125	133,7
Type	Pile Lithium-ion	
Durée de vie estimée de la batterie	10 ans	
Type de communication	Télémetrie inductive	Bluetooth Low Energy (BLE)
IRM compatibilité	1,5 T conditionnelle tête et membres (sauf épaule et hanche) dans les conditions techniques recommandées par le fabricant.	1,5 T conditionnelle tête et membres (sauf épaule et hanche) + corps entier dans les conditions techniques recommandées par le fabricant.
Mode chirurgie	Non applicable	Manuel et auto (mode permettant la protection du boîtier des perturbations électriques)
Interface du chargeur	Indicateurs visuels et sonores, batterie, état de la recharge, statut de la batterie et indicateur de remplacement	Indicateurs visuels et sonores, batterie, état de la recharge, dysfonctionnement, statut de la liaison avec les dispositifs externes (télécommande patient et programmeur médecin)

L'interface utilisateur (patient ou médecin) a également fait l'objet de modifications.

ETERNA est une évolution technologique de PRODIGY MRI avec des paramètres de stimulation superposables. En conséquence, les données cliniques précédemment décrites dans les avis spécifiques à PRODIGY MRI sont extrapolables à ETERNA.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude GEMINI sont détaillés dans les paragraphes relatifs aux données cliniques (cf. supra).

Matériorivigilance

Les données de matériovigilance fournies concernent la période 2022 – 2023 au niveau mondial (hors Europe) depuis la mise à disposition d'ETERNA. L'incidence rapportée était de 1,2% et les principales occurrences observées concernent des infections (n=32), des douleurs persistantes au site d'implantation (n=24) et des mauvaises cicatrises de la plaie (n=11). N'étant pas ou peu disponible sur cette période en Europe et en France (marquage CE obtenu en décembre 2023), aucune donnée de matériovigilance n'est disponible dans ces territoires.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, une étude spécifique a été retenue. Elle porte sur un nombre réduit de patients et permet de documenter la sécurité d'ETERNA uniquement sur du très court-terme.

La demande repose principalement sur une demande d'équivalence technique entre ETERNA et PRODIGY MRI, de précédente génération. Considérant que les paramètres de stimulation sont superposables entre les deux générations et que les évolutions techniques apportées sont de nature incrémentale, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données cliniques précédemment décrites pour PRODIGY MRI en faveur d'ETERNA.

En outre, la Commission souligne l'absence de données d'efficacité et de sécurité de bonne qualité méthodologique à 24 mois post-implantation et au-delà avec une incertitude sur le bénéfice de la neurostimulation sur le long terme.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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

Les recommandations de la SFETD et de la SFN de 2020 établissent la stratégie thérapeutique de la prise en charge de la douleur neuropathique⁶. Cette prise en charge fait appel en première intention à la prescription d'un emplâtre à la lidocaïne et à la stimulation électrique transcutanée pour les douleurs d'origine neuropathique périphérique focales ou d'un antidépresseur tricyclique ou d'un antiépileptique quelle que soit l'origine de la douleur neuropathique. Le choix entre ces classes thérapeutiques est fonction du contexte, des comorbidités associées et de leur sécurité d'emploi.

En deuxième ligne, pour les douleurs neuropathiques focales, des patches de capsaïcine et la prescription de toxine botulique de type A⁷ sont recommandés. Quelle que soit l'origine de la douleur neuropathique, des antalgiques de palier 2, des antidépresseurs et des antiépileptiques de la classe des gabapentinoïdes peuvent être prescrits seuls ou en association.

La troisième ligne fait intervenir la stimulation magnétique transcrânienne à haute fréquence ainsi que la stimulation médullaire. En cas d'échec et d'absence d'alternative, la prescription d'opiacés forts est

⁶ Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alcharr H, Conradi S, Delmotte MH, *et al.* Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325-352.

⁷ Indication non admise au remboursement.

recommandée (seul ou en association) et ce après une évaluation minutieuse du risque d'abus et d'addiction.

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

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

- Le caractère rechargeable ou non des stimulateurs. Les indications d'implantation restent inchangées, seules les conditions d'implantation diffèrent.
- Le nombre de contacts thérapeutiques disponibles.
- La possibilité de pouvoir disposer de plusieurs modalités de stimulation (parmi lesquelles peuvent être citées la stimulation tonique, en salves ou à fréquence élevée).

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

En conclusion, la neurostimulation médullaire a un intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles. Le produit ETERNA se positionne comme une option supplémentaire dans l'arsenal des systèmes implantables de stimulation médullaire.

Conclusion sur l'intérêt du produit

La stimulation médullaire a un intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Une enquête épidémiologique met en évidence que 5,55% (IC_{95%} [2,89% ; 19,0%]) à 7,30% (IC_{95%} [6,40% ; 8,41%]) des Français expriment des douleurs chroniques d'origine neuropathique⁸.

L'enquête épidémiologique réalisée par Breivik *et al.*⁹ en 2006 dans 16 pays européens (plus de 46 000 patients), dont la France, rapporte que 40% des patients traités pour la douleur chronique sont insatisfaits de l'efficacité des différentes thérapies reçues. En France, cette population est estimée à 46%. Plus précisément, le soulagement de la douleur par les traitements médicamenteux est jugé insuffisant pour 64% des patients (67% en France). Pour 15% des patients les traitements médicamenteux sont inefficaces.

⁸ Chenaf C, Delorme J, Delage N, Ardid D, Eschaliér A, Authier N. Prevalence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in France using the capture-recapture method: a population-based study. *Pain*. 2018;159(11):2394-2402.

⁹ Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006 ;10(4) :287-333

L'enquête EPSIDONE (Enquête, Patients, Soins, et Intervenants de la Douleur Neuropathique)¹⁰, réalisée en 2008 chez 2 000 patients, rapporte que les principales causes de douleur chronique d'origine neuropathique sont :

- Une hernie discale (22,7%) ;
- Une discopathie (16%) ;
- Une intervention chirurgicale (9,3%) ;
- Une lésion nerveuse périphérique (9,3%) ;
- Un syndrome douloureux régional complexe (6,7%).

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

Concernant la maladie de Buerger, la prévalence parmi les patients atteints d'artériopathie périphérique oscille entre 0,5 et 5,6% en Europe de l'Ouest¹¹.

4.2.3 Impact

La neurostimulation médullaire présente un intérêt pour la santé publique au vu de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients concernés en impasse thérapeutique. En raison de l'existence d'autres systèmes de stimulation médullaire (boîtier et électrodes) inscrits sur la LPPR, le système implantable et rechargeable ETERNA répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par les douleurs chroniques, notamment celles d'origine neuropathique, et de la réduction de ces douleurs, le système implantable et rechargeable de stimulation médullaire, a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription d'ETERNA sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

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

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

¹¹ Arkkila P. "Maladie de Buerger". Encyclopédie Orphanet, Avril, 2006 [Lien] [consulté le 09/04/2024]

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

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

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

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

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

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

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

IRM compatibilité

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

En cas de primo-implantation d'un système de neurostimulation médullaire (boîtier + électrodes), l'électrode TRICENTRUS devrait être implantée qu'avec le stimulateur ETERNA pour garantir son IRM compatibilité conditionnelle.

Selon la notice d'utilisation, afin qu'un patient soit admissible à des examens IRM corps entier, le stimulateur doit être implanté au niveau supérieur de la fesse, du flanc, de l'abdomen ou du bas du dos. Concernant la localisation des électrodes, les extrémités doivent être implantées au niveau de l'espace épidural rachidien C1 – S2.

Les IRM réalisées chez un patient porteur d'un boîtier ETERNA doivent être pratiquées dans les conditions de sécurité émises par le fabricant et après activation du mode IRM spécifique à l'aide de la

télécommande remise au patient. Le patient ne doit pas être porteur d'une extension et doit être positionné en décubitus dorsal avec les bras le long du corps. Les conditions techniques recommandées par le fabricant sont les suivantes :

- Intensité fournie par l'aimant de l'appareil d'IRM de 1,5 T uniquement, dans un système fermé selon un axe horizontal ;
- Systèmes à gradient avec une vitesse de balayage maximale par axe de ≤ 200 T/m/s ;
- Gradient de champ magnétique spatial maximal ≤ 30 T/m (3 000 G/cm) ;
- Type d'antenne RF :
 - Transmission : antenne de transmission
 - Réception : tout type
 - Antennes locales émettrices-réceptrices
- Mode de fonctionnement / conditions RF :
 - Pour la sonde 3228¹² : $B1+rms \leq 2,1$ μ T. Si $B1+rms$ n'est pas signalé, limite DAS corps entier $\leq 0,5$ W/kg. En cas d'utilisation d'une antenne locale émettrice-réceptrice et d'un balayage de la tête, du genou et du dessous, ou du coude et du dessous, il est possible d'utiliser le mode de fonctionnement normal sans restriction supplémentaire.
 - Pour la sonde 3189¹³ : $B1+rms \leq 3,2$ μ T. Si $B1+rms$ n'est pas signalé, limite DAS corps entier $\leq 0,6$ W/kg. En cas d'utilisation d'une antenne locale émettrice-réceptrice et d'un balayage de la tête, du genou et du dessous, ou du coude et du dessous, il est possible d'utiliser le mode de fonctionnement normal sans restriction supplémentaire.
 - Pour les sondes 3186¹⁴, 3219¹⁵, 3292¹⁶ : mode de fonctionnement normal sans restriction supplémentaire.
- Zone explorée :
 - Avec antenne de transmission et toute antenne réceptrice : toute partie du corps ou repère est autorisé
 - Avec une antenne locale émettrice-réceptrice : tête, bras (coude et dessous) ou jambe (genou et dessous)
- Temps total d'acquisition active (temps de transmission RF) :
 - 30 minutes au total d'acquisition active par session ;
 - Attente de 30 minutes entre les sessions.

Une distorsion de l'image peut se produire autour de l'électrode ou du boîtier (sans plus de précision).

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

¹² Electrode PENTA, 60 cm

¹³ Electrode OCTRODE, 90 cm

¹⁴ Electrode OTRODE, 60 cm

¹⁵ Electrode TRIPOLE 16, 60 cm

¹⁶ Electrode TRICENTRUS, 60 cm

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)¹⁷.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

ETERNA est une évolution du système implantable et rechargeable de stimulation médullaire PRODIGY MRI, qui est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS.

6.2 Niveau d'ASA

La Commission souligne l'absence de données cliniques permettant de recommander l'utilisation préférentielle d'un dispositif rechargeable par rapport à un autre avec des caractéristiques techniques semblables.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) d'ETERNA par rapport à PRODIGY MRI, système implantable et rechargeable de stimulation médullaire, de précédente génération.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

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

Dans le cas des stimulateurs médullaires implantables, il n'existe pas de donnée épidémiologique spécifique et suffisamment robuste dans la littérature relative aux indications retenues. La population cible peut être approchée à partir des données issues de bases de données médico-administratives.

¹⁷ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts [consulté le 09/04/2023]

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été exploitées à partir du programme national DIAMANT¹⁸ piloté par l'ARS Ile-de-France. La sélection a porté sur le nombre de patients distincts bénéficiaires d'un système de stimulation médullaire :

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

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

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

¹⁸ DIAMANT : Décisionnel Inter-ARS pour la Maîtrise et l'ANT est un outil d'analyse de l'offre de soins, selon trois axes : activité hospitalière, finances et ressources humaines. Il s'appuie sur différentes bases de données dont celle du PMSI.