

AVIS SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX

VITALITENS

Appareil de neurostimulation électrique
transcutanée

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 22 juin 2021

Faisant suite à l'examen du 8 juin 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 22 juin 2021.

Demandeur / Fabricant : SUBLIMED SAS (France)

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

L'essentiel

Indications retenues	Traitement de la douleur chronique de l'adulte souffrant de gonarthrose, en cas d'échec du traitement antalgique médicamenteux de palier 1.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Les antalgiques de palier 2 de référence, indiqués pour la prise en charge de la douleur chronique de la gonarthrose d'intensité modérée à sévère.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V (Absence d'amélioration du service attendu)
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Avis de la Commission du 17/02/2009 et du 3/09/2019 relatifs aux appareils de neurostimulation électrique transcutanée.

Données spécifiques :

Une étude spécifique, non publiée, comparative, randomisée, multicentrique, en simple aveugle. Elle compare l'utilisation de VITALITENS à celle d'antalgiques de palier 2 chez 110 patients ayant des douleurs d'intensité modérée à sévère (≥ 4 sur une échelle numérique de 0 à 10) liées à une gonarthrose. Le suivi maximal est de 6 mois.

<p>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation 	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Celles mentionnées au chapitre 5.2.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>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.</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible de VITALITENS est au maximum de 230 000 patients par an.</p>

Avis 1 définitif

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 2021

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
VITALITENS	Coffret contenant le stimulateur, les câbles, les électrodes et les accessoires nécessaires à son fonctionnement initial.	8703648
Pack d'électrodes	Pack d'électrodes souples autocollantes : 2 électrodes de 50 x 50mm et 2 électrodes de 50 x 90mm	8703708
Pack de câbles	Pack de 2 câbles moyens de 40cm	8703712
	Pack de 2 câbles petits de 14cm	8703713
Brassard	Brassard de taille unique	8703697

1.3 Conditionnement

Coffret VITALITENS, unitaire. Les éléments suivants sont regroupés dans une trousse de soins :

- 1 Stimulateur VITALITENS : 8703703
- 1 Brassard VITALITENS taille Standard : 8703697
- 1 Pack de 2 câbles moyens de 40 cm : 8703712
- 1 Pack de 2 câbles petits de 14 cm : 8703713
- 1 Pack d'électrodes incluant 2 électrodes souples autocollantes 50 x 50 mm et 2 électrodes 50 x 90 mm : 8703708
- 1 système de recharge composé de
- 1 Boîtier de recharge VITALITENS : 8703704
- 1 Alimentation : SBM1AF200
- 1 Notice : EXP1AL001
- 1 Guide de démarrage : EXP1AL002

Pack d'électrodes, unitaire. Chaque pack contient 4 électrodes :

- 2 électrodes ayant pour dimension 50 x 50 mm
- 2 électrodes ayant pour dimension 50 x 90 mm

Pack de câbles, unitaire. Chaque pack contient deux câbles.

Brassard, unitaire.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Traitement de la douleur chronique de l'adulte souffrant de gonarthrose.

1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Les comparateurs revendiqués sont :

- Les antalgiques de palier 2 de référence, indiqués pour la prise en charge de la douleur chronique de la gonarthrose d'intensité modérée à sévère.

1.4.3 ASA revendiquée(s)

ASA de niveau IV (mineure)

2. Historique du remboursement

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

N. B. : Les appareils de neurostimulation électrique transcutanée sont inscrits sur la LPPR au Titre 1, Chapitre 1, Section 7, Sous-section 2 : Appareils de neurostimulation électrique transcutanée pour le traitement des douleurs rebelles et consommables.

Leur prise en charge actuelle est assurée pour les patients atteints de douleurs neurogènes d'origine périphérique, distincte de l'indication revendiquée pour VITALITENS.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIa, notification par British Standard Institute (n° 2797), Pays-Bas.

3.2 Description

VITALITENS est composé des éléments suivants :

- **Un stimulateur**, générateur d'impulsions électriques. Le courant délivré a une intensité comprise entre 0 mA à 60 mA \pm 10% avec un pas de 0,5 mA. Les ondes générées ont une fréquence comprise entre 1 et 120 Hz et la largeur des impulsions est techniquement possible dans la plage 50-400 μ s. Il dispose de deux canaux permettant chacun la connexion de deux électrodes.
Un dispositif spécifique permet la recharge de la batterie Ion-Li du stimulateur. Il communique avec l'application smartphone par liaison Bluetooth LE. Un **brassard** permet le maintien du stimulateur sur la jambe du patient.
- **Des électrodes souples autocollantes**. Deux électrodes carrées sont placées sur le trajet du nerf saphène et deux électrodes rectangulaires sont placées sur le quadriceps. Elles sont réutilisables : elles peuvent être ôtées et remplacées pendant 15 jours.
- **Des câbles**. Ils relient le stimulateur aux électrodes. Les deux câbles de 14 cm sont reliés aux électrodes rectangulaires. Ceux de 40 cm sont reliés aux électrodes carrées.

- **Une application installée sur le terminal mobile du patient.** Elle permet au patient de commander le stimulateur en sélectionnant les caractéristiques de la stimulation voulue et le temps de celle-ci. L'historique des séances de stimulation et celui des niveaux de douleur, avant et après les séances, si ceux-ci ont été enregistrés, sont conservés localement. Les données de l'application ne sont pas transmises à un tiers. Des mises à jour de l'application peuvent avoir lieu lorsque le terminal mobile a accès à internet.

Les garanties assurées par le fabricant sont les suivantes :

- Stimulateur, 2 ans
- Boîtier de recharge et d'alimentation, 2 ans

Les consommables (électrodes et câbles) ne sont pas garantis.

3.3 Fonctions assurées

La neurostimulation électrique transcutanée, ou TENS, exploite un courant électrique de faible tension transmis aux nerfs par des électrodes placées sur la peau.

Plusieurs paramètres de stimulation sont possibles, variables en fonction de la fréquence des impulsions, de l'intensité du courant électrique et de la largeur des impulsions. Deux modes de stimulation sont utilisés :

- le mode haute fréquence ou TENS conventionnelle (C-TENS), également appelé « à effet gate control ». Il associe une stimulation continue en haute fréquence (100 Hz), des largeurs d'onde 200 µs et de basses intensités. Ce mode permet de réaliser des paresthésies non douloureuses dans le territoire concerné. L'effet analgésique ne persiste pas après la stimulation ;
- le mode de stimulation discontinue « burst », également dit « acupuncture like » (AL-TENS) ou « endorphinique ». Il associe des basses fréquences (1 Hz), une largeur d'onde de 200 µs et de hautes intensités. Ce mode provoque de faibles secousses musculaires. Il procure une analgésie rapide qui augmente durant la stimulation et persiste après l'arrêt de celle-ci.

3.4 Acte(s) et prestation(s) associé(s)

Actes

Les modalités prévues par le demandeur ne prévoient pas l'intervention d'un professionnel de santé.

Prestations associées

Seule la mise à disposition par le distributeur des composants et consommables requis pour la phase d'essai puis, le cas échéant, au long cours, est nécessaire.

La formation des patients est assurée par le prescripteur ou par un professionnel de santé en relation avec ce dernier et l'assistance technique est assurée par le fabricant. (cf 5.2 Modalités de prescription et d'utilisation).

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 17/02/2009¹, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant des appareils de neurostimulation électrique transcutanée, sur la base des travaux du groupe de travail mandaté pour la réévaluation de ces produits.

La Commission :

- n'a pas déterminé d'amélioration du service rendu par rapport aux alternatives ou entre différentes modalités de TENS
- a retenu un élargissement des indications, qui étaient limitées aux douleurs neurogènes d'origine périphérique, à l'ensemble des douleurs chroniques, sans précision de l'étiologie, lorsqu'il y a insuffisance et/ou inadéquation des traitements médicamenteux
- a maintenu l'exigence d'un essai préalable à la prescription et d'une période de location de 6 mois avant la prise en charge à l'achat de l'appareil
- a proposé d'élargir la prise en charge à des prescripteurs exerçant hors des structures d'étude et de traitement de la douleur, sous réserve qu'ils bénéficient d'une formation spécifique à la technique et des capacités nécessaires pour assurer un suivi adapté du patient
- a proposé de maintenir l'inscription par description générique des appareils de TENS et de leurs accessoires
- a proposé de mettre à jour leurs spécifications techniques minimales.

Les spécifications techniques minimales recommandées sont

- Génération d'un courant constant avec des ondes biphasiques asymétriques compensées, double canal.
- Courant constant jusqu'à une résistance de 1 500 ohms.
- Intensité ajustable jusqu'à 60 mA.
- Durée de stimulation programmable.
- Disponibilité d'au moins un programme de chacun des 2 types suivants :
 - C-TENS (Conventionnel ou à effet « Gate control ») : stimulation continue dans des fréquences comprises entre 80 à 100 Hz, largeurs d'onde de 50 à 200 µs, basse intensité ;
 - AL-TENS (Acupunctural ou « Burst », générant des courants dits endorphiniques) : fréquences comprises entre 1 à 4 Hz, largeurs d'onde comprises entre 100 et 400 µs, haute intensité.
- Possibilité d'alterner ces courants en modulation sur un même programme, ou possibilité d'associer deux programmes différents.
- Programmes débutant en « rampe montante » (fonctionnalité permettant de limiter les sensations douloureuses lors du déclenchement de la stimulation).

¹ Avis de la Commission du 17/02/2009 relatif aux Appareils de neurostimulation électrique transcutanée (Titre 1 ; Chapitre 1 ; Section 7 ; Sous-section 2) de la liste des Produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale). HAS ; 2009. <http://www.has-sante.fr>

- Présence d'un dispositif de suivi d'observance, accessible au prescripteur (fichiers des codes actions et codes erreurs).
- Système de programmation de type « fermé » (pas de reprogrammation par le patient).
- Programmation spécifique possible par le prescripteur².
- Livraison avec un kit unique de 1^{ère} location, comprenant au moins :
 - brochure patient et mode d'emploi ;
 - chargeur et 2 jeux d'accumulateurs rechargeables standard (ou accumulateur rechargeable spécifique intégré au stimulateur) ;
 - 1 lot de consommables, comprenant 2 câbles de stimulation et 4 électrodes souples auto-collantes repositionnables, de dimensions adaptées à la zone stimulée ;
 - clip de ceinture et/ou autre système de port.

Un nouvel avis, faisant suite à la publication d'un avis de projet de modification de la LPPR³, a été rendu le 3/09/2019⁴ dans le cadre de la phase contradictoire de cet avis de projet. Il ne remet pas en cause l'intérêt des appareils de neurostimulation électrique transcutanée.

À ce jour, les modifications envisagées par l'avis de projet n'ont pas fait l'objet d'un arrêté modificatif de la LPPR. De ce fait, l'extension des indications recommandée par la commission depuis son avis de 2009 n'a pas été transposée.

4.1.1.2 Données spécifiques

VITALITENS ne peut pas être inscrit sous description générique existante et ne répond pas à l'ensemble des spécifications techniques pré-citées recommandées par la commission pour les TENS (notamment absence de programme en rampe montante). Dans tous les cas, la demande porte sur des indications distinctes de celles retenues pour les TENS relevant d'une description générique.

Comparaison fournie par le demandeur de VITALITENS aux spécifications techniques des dispositifs de stimulation électrique transcutanée proposées dans l'avis de projet du 16 avril 2019³ :

Spécifications techniques minimales attendues	VITALITENS
Génération d'un courant constant avec des ondes biphasiques asymétriques compensées, double canal comportant une possibilité de modulation et d'effet Burst	Oui
Courant constant jusqu'à une résistance de 1500 ohm	Oui (générateur de courant)
Intensité ajustable jusqu'à 60 mA	Oui (60mA-60V)
Durée de stimulation programmable ;	Oui (de 10 min à 12h)

² Pour certaines pathologies ; ex : stimulation dans le territoire S1 (projection sacrée) pour les pathologies du nerf honteux interne.

³ Avis de projet de modification des modalités de prise en charge des dispositifs médicaux et prestations associées pour la prise en charge de la neurostimulation électrique transcutanée visée à la sous-section 2 de la section 7 du chapitre 1er du titre I de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale publié au journal officiel le 16 avril 2019

⁴ Avis de la Commission du 3/09/2019 relatif aux Dispositifs médicaux et prestations associées pour la prise en charge de la neurostimulation électrique transcutanée visée à la sous-section 2 de la section 7 du chapitre 1er du titre I de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale (CSS). HAS ; 2019. <http://www.has-sante.fr>

Disponibilité d'au moins un programme de chacun des deux types suivants : <ul style="list-style-type: none"> - C-TENS (Conventionnel ou à effet « Gate control ») : stimulation continue dans des fréquences comprises entre 80 à 100 Hz, largeurs d'onde de 50 à 200 µs, basse intensité ; - AL-TENS (Acupunctural ou « Burst », générant des courants dits endorphiniques) : fréquences comprises entre 1 à 4 Hz, largeurs d'onde comprises entre 100 et 400 µs, haute intensité ; 	Oui : <ul style="list-style-type: none"> - Gonarthrose : Canal 1 fréquence 100Hz, largeur d'ondes 200µs et Canal 2 fréquence 2 Hz et largeur d'ondes 200µs), - Gate Control : Canal 1 et Canal 2 fréquence 100Hz, largeur d'ondes 200µs, - Endorphinique : Canal 1 et Canal 2 fréquence 100Hz, largeur d'ondes 250µs
Possibilité d'alterner ces courants en modulation sur un même programme, ou possibilité d'associer deux programmes différents ;	Oui, programme Gonarthrose
Programmes débutant en « rampe montante » (fonctionnalité permettant de limiter les sensations douloureuses lors du déclenchement de la stimulation)	Non
Présence d'un dispositif de suivi d'observance, accessible au prescripteur (fichiers des codes actions et codes erreurs)	Oui
Programmation spécifique possible par le prescripteur avec système de programmation verrouillable (type « fermé »).	Option permettant au prescripteur de configurer l'application smartphone pour ne rendre visible par le patient que le programme de son choix.
La garantie fabricant est de : <ul style="list-style-type: none"> - 5 ans pour le stimulateur - 24 mois pour les câbles - 30 mois minimum pour l'accumulateur rechargeable intégré 	La garantie fabricant est de : <ul style="list-style-type: none"> - 2 ans pour le stimulateur - 2 ans pour le boîtier de recharge et d'alimentation

Étude Sublimed-fr-2018-701

La demande repose sur une étude non publiée (Étude Sublimed-fr-2018-701) dont le protocole et le rapport d'étude sont fournis (cf. annexe).

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, multicentrique, en simple aveugle. Elle compare l'utilisation de VITALITENS à celle d'antalgiques de palier 2 chez 110 patients ayant des douleurs d'intensité modérée à sévère (≥ 4 sur une échelle numérique de 0 à 10) liées à une gonarthrose. Le suivi maximal est de 6 mois.

L'objectif est de montrer la non-infériorité de VITALITENS par rapport aux antalgiques de palier 2. Une analyse de supériorité était prévue au protocole dans ce cas.

Cette étude rapporte que l'utilisation d'ACTITENS (autre nom commercial de VITALITENS) permet par rapport aux antalgiques de palier 2 d'obtenir une réduction de la douleur mesurée à 3 mois à l'aide d'une échelle numérique en 11 points.

La différence de réduction de la douleur, mesurée en aveugle par un tiers, est de -0,788 +/- 0,435 points en analyse per protocole avec l'intervalle de confiance à 95% suivant : [-1,652 ; -0,076]. La

borne haute de l'intervalle de confiance étant inférieure à 0, l'hypothèse de non-infériorité est vérifiée et l'hypothèse de supériorité est valablement testée.

Une supériorité statistiquement significative est montrée. La différence intergroupe est de -0,915 +/- 0,402 points en moyenne (IC 95% : [-1,711 ; -0,119]). Cette valeur est inférieure au seuil jugé comme pertinent cliniquement pour la mesure d'une variation de la douleur par les investigateurs et par la conférence de consensus IMMPACT⁵, c'est dire une variation d'au moins un point (ou 10 mm) mesurée avec une échelle visuelle analogique.

Cet effet a été obtenu alors que la préconisation d'usage d'ACTITENS est de trois séances d'au moins 30 minutes par jour ; toutefois, la durée la fréquence réelle d'utilisation n'est pas disponible.

Les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe des utilisateurs d'antalgiques de Palier 2. Ceux-ci semblent liés à la prise d'opioïdes faibles (cf. 4.1.1.3 Événements indésirables).

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Dans l'étude fournie, aucun événement grave n'est survenu au cours des trois premiers mois de suivi. Un événement grave (lithiase du canal cholédoque) non imputable à ACTITENS est survenu durant la période postérieure à 3 mois. Le traitement par ACTITENS n'a alors pas été arrêté.

Les autres événements indésirables recensés sont les suivants.

	Groupe TENS	Groupe Palier 2
N	55	55
Nombre de patients ayant eu au moins un EI	19	22
Nombre d'EI	24	55
Nombre d'événements imputables au traitement	7	36
Troubles gastro-intestinaux (constipation, nausées, vomissements...)	0	19
Troubles du système nerveux (Vertiges, céphalées, somnolence...)	4	8
Troubles musculosquelettiques	2	2
Fatigue	0	3
Eczéma, prurit	0	3
Érythème	1	0

Matérovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent que, depuis le début de la commercialisation de VITALITENS (sous la dénomination ACTITENS) en 2018, aucun événement de matériovigilance n'a été signalé.

⁵ Dworkin RH et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain. 2008; 9(2):105-21

Selon la conférence de consensus IMMPACT sur la détermination des changements cliniques importants pour les critères de jugement des essais cliniques sur la douleur chronique, une réduction de 1 point ou de 10% à 20% représente la valeur seuil correspondant à un faible effet clinique. Une réduction de 2 points ou 30% représente un effet modéré.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, les résultats de l'étude clinique disponible montrent que l'utilisation de VITALITENS est non inférieure à celle d'antalgiques de palier 2. Les patients utilisateurs de VITALITENS ressentent une réduction de leurs douleurs de 20 mm à l'EVA (passant en ITT de 5,88 +/- 1,25 à 3,825 +/- 0,284, à 3 mois). Comparativement aux antalgiques de palier 2, la différence de réduction est significative mais inférieure à 10 mm. La facilité d'usage du dispositif n'a pas été évaluée en tant que telle.

Les événements indésirables sont plus nombreux chez les patients ayant recours aux antalgiques de paliers 2 que chez ceux utilisant VITALITENS.

Outre l'absence d'informations sur la facilité d'emploi du dispositif et de l'application, les informations sur les modalités de sélection des patients éligibles de l'étude et sur la fréquence d'utilisation de VITALITENS ne sont pas disponibles

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Selon l'ESCEO et l'OARSI^{6,7}, les premières mesures à mettre en œuvre lors d'un traitement de l'arthrose symptomatique des membres inférieurs sont d'ordre hygiéno-diététique (réduction d'un surpoids, activité physique régulière en dehors des poussées douloureuses ou congestives où la réduction de l'activité est nécessaire) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes...). Le traitement doit être individualisé en tenant compte des facteurs de risque propres au genou (obésité, contraintes mécaniques, activité physique) et des facteurs de risque généraux (âge, polymédication...), de l'intensité de la douleur et du handicap qu'elle entraîne, de la présence de signes inflammatoires (épanchements) et du degré d'atteinte structurelle.

Le traitement pharmacologique de la douleur comporte initialement du paracétamol et des antalgiques locaux (AINS topiques). En cas d'échec, la prise orale d'AINS peut être prescrite. Les injections intra articulaires peuvent aussi être utilisées.

En dernier recours avant la chirurgie, les recommandations internationales relatives à l'usage d'antalgiques de palier 2 selon la classification de l'OMS, incluant les opioïdes faibles, sont divergentes^{6,7}. VITALITENS constitue une alternative à l'utilisation de ces antalgiques de Palier 2 après échec du traitement antalgique de Palier 1.

La chirurgie (arthroplastie, mise en place d'une prothèse) est réservée aux arthroses évoluées radiologiquement, douloureuses et incapacitantes, réfractaires aux mesures thérapeutiques habituelles.

Au vu des données, la Commission estime que VITALITENS a une place dans la stratégie thérapeutique des douleurs liées à la gonarthrose en alternative à l'utilisation d'antalgiques de palier 2, en cas d'échec ou d'intolérance des antalgiques de palier 1.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à VITALITENS.

⁶ Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337-350.

⁷ Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578-1589.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. L'évolution de cette affection se caractérise principalement par les symptômes suivants : douleur, craquement et raideur.

Les lésions du cartilage ne régressent pas, mais leur progression n'est pas linéaire. L'arthrose peut conduire à une gêne fonctionnelle et à des déformations.

La gonarthrose peut être particulièrement invalidante en raison, lors de la marche, des sollicitations s'exerçant au niveau de l'articulation du genou. Des douleurs chroniques peuvent apparaître ; celles-ci ont alors un impact important sur la qualité de vie et leur retentissement psychologique est important.

Les douleurs chroniques causées par l'évolution de lésions de gonarthrose peuvent être à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, et plus fréquemment les femmes. Une enquête épidémiologique française sur l'arthrose⁸ a été réalisée entre 2007 et 2009 par questionnaire téléphonique auprès de 63 232 personnes. Au total, 9 621 patients arthrosiques âgés de 40 à 75 ont été sélectionnés. Le diagnostic a été confirmé pour 1 010 patients après consultation et analyse radiographique. En appliquant la prévalence de la gonarthrose, aux données INSEE de la population française au 1er janvier 2018, on estime que la population de patients atteints de gonarthrose de plus de 40 ans représenterait pour l'année 2017 près de 2,5 millions de personnes en France.

4.2.3 Impact

VITALITENS répond à un besoin partiellement couvert par les traitements antalgiques médicamenteux.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la fréquence de la maladie et du handicap et de la dégradation de la qualité de vie pouvant être causés par les douleurs liées à la gonarthrose, et au vu des résultats disponibles documentant une réduction de ces douleurs et une amélioration fonctionnelle, VITALITENS 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 de VITALITENS 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 :

- ➔ **Traitement de la douleur chronique de l'adulte souffrant de gonarthrose en cas d'échec du traitement antalgique médicamenteux de palier 1.**

⁸ Guillemin F, Rat AC, Mazieres B, Pouchot J, Fautrel B, Euller-Ziegler L et al. ; 3000 Osteoarthritis group. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1314-22

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

Modalités de prescription

La prescription initiale de VITALITENS implique une phase d'essai dont la durée est comprise entre 1 et 3 mois.

A l'issue de cette phase, l'efficacité de la technique est évaluée par le prescripteur sur la base des résultats d'une échelle d'évaluation de la douleur du patient ainsi que des données de suivi d'observance. Le prescripteur décide alors de la poursuite ou non du traitement.

Prescription initiale (Phase d'essai)

La prescription initiale des constituants du système et des consommables doit être réalisée par :

- un médecin exerçant dans une structure spécialisée dans la douleur chronique (SDC) appelée également structure d'étude et de traitement de la douleur chronique ;
- ou un médecin spécialiste : rhumatologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédique, neurochirurgien ou neurologue ;
- ou un médecin ayant validé un diplôme universitaire de prise en charge de la douleur ou une capacité d'évaluation et de traitement de la douleur.

Renouvellement de prescription

La prescription de renouvellement du stimulateur doit être réalisée par un médecin ayant l'une des compétences citées pour la prescription initiale.

La prescription de renouvellement des consommables (câbles, électrodes) est assurée :

- Pendant la phase d'essai, par le médecin prescripteur initial ;
- Après la phase d'essai, par le médecin ayant rédigé la prescription initiale ou de renouvellement du stimulateur ou par un médecin en relation avec ces derniers (médecin traitant ou autre médecin généraliste).

Les électrodes ont une durée d'utilisation d'au moins 15 jours. Les câbles ont une durée d'utilisation attendue d'au moins 3 mois.

Conditions de mise à disposition de VITALITENS

Lors de la phase d'essai, le distributeur met à disposition au minimum les produits suivants :

- Une brochure d'information sur la technique de neurostimulation électrique transcutanée à destination du patient et un mode d'emploi ;
- Un stimulateur VITALITENS
- Un chargeur

- Un brassard
- Un lot de consommables, comprenant au moins deux câbles de stimulation et deux lots de quatre électrodes souples autocollantes repositionnables, permettant de couvrir le premier mois d'essai.

Si le patient ne possède pas de terminal mobile permettant l'installation de l'application nécessaire au contrôle du générateur VITALITENS, le distributeur devra mettre à disposition du patient un terminal bloqué, c'est-à-dire ne permettant pas de passer d'appel, et sur lequel l'application aura été installée. Le paramétrage du terminal devra permettre les mises à jour via une connexion à internet.

Conditions d'utilisation

- ➔ Avant toute initiation de traitement, le patient devra bénéficier d'un apprentissage à l'utilisation de la technique, par le prescripteur ou par un professionnel de santé en relation avec ce dernier, ayant validé un diplôme universitaire de prise en charge de la douleur (masseur kinésithérapeute, ergothérapeute, infirmier diplômé d'Etat, pharmacien).
- ➔ Un support technique téléphonique est assuré le fabricant ; il est joignable du lundi au vendredi de 8h30 à 12h30 et de 13h30 à 18h.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur(s) retenu(s)

Comparateur : les antalgiques de palier 2 de référence, indiqués pour la prise en charge de la douleur chronique de la gonarthrose d'intensité modérée à sévère.

6.2 Niveau(x) d'ASA

La Commission reconnaît, au vu des données disponibles, une efficacité de VITALITENS au moins égale à celle des antalgiques de palier 2 dans le traitement de la douleur chronique de l'adulte souffrant de gonarthrose. Elle note qu'en raison des manipulations nécessaires à la mise en place des électrodes et de l'utilisation d'une application, VITALITENS pourrait ne pas être adapté à tous les patients pour lesquels il serait indiqué. De plus, les données sur le niveau d'observance ayant permis ce résultat ne sont pas disponibles. Pour ces raisons, les contraintes d'utilisation de VITALITENS ne peuvent pas être clairement estimées par rapport à la simplicité de la prise médicamenteuse et à ses conséquences en termes d'effets indésirables.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de VITALITENS par rapport aux antalgiques de palier 2 de référence, indiqués pour la prise en charge de la douleur chronique de la gonarthrose d'intensité modérée à sévère

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 VITALITENS.

Elle est celle des patients atteints de gonarthrose pour lesquels un traitement médicamenteux par antalgiques de palier 2 devrait être initié.

La population cible peut être approchée à partir des données de la population rejointe correspondant aux patients traités par des antalgiques de palier 2.

Une analyse des données de prise en charge réalisée en 2019⁹ sur les données issues de l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), représentant 1/97^{ème} de la population couverte par l'Assurance maladie, rapporte que 2376 personnes ont consommé des opioïdes faibles (codes ATC N02AA59, N02AC04, N02AC54, N02AA08, N02BE71, N02AX02 et N02AX52) en raison de douleurs arthrosiques (Code ICD-10 M15-M19), soit environ 230 000 personnes. En l'absence de précision sur la localisation de ces douleurs dans cette publication, ce nombre correspond à l'estimation haute des patients souffrant de gonarthrose et ayant eu recours à des antalgiques de palier 2.

La population cible de VITALITENS est au maximum de 230 000 patients par an.

⁹ Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. Eur J Pain. 2019;23(1):124-134.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude Sublimed-fr-2018-701 Étude non publiée, protocole et rapport d'étude fournis. Investigateur coordonnateur : Pr Bernard Cortet
Type de l'étude	Comparative, randomisée, multicentrique, en simple aveugle.
Date et durée de l'étude	Date de début des inclusions : décembre 2018. Date de sortie du dernier patient suivi : juin 2020. Durée totale de l'étude : 18 mois.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité antalgique et la tolérance d'ACTITENS par rapport celle des traitements antalgiques systémiques de palier 2 recommandés dans le traitement de la douleur nociceptive chronique d'intensité modérée à sévère dans la gonarthrose.
Méthode	
Critères de sélection	<p>Patients adultes présentant un diagnostic de gonarthrose entraînant une douleur nociceptive chronique, d'intensité modérée à sévère.</p> <p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">– Adulte > ou = 55 ans.– Suivi en consultation de rhumatologie ou de MPR à l'hôpital ou en libéral.– Présentant une douleur nociceptive :<ul style="list-style-type: none">– chronique (depuis au moins 3 mois),– secondaire à une gonarthrose radiologiquement confirmée: stade 2 et plus selon les critères de Kellgren & Lawrence– d'une intensité modérée à sévère supérieure ou égale à 4, sur une EN de 0 à 10, en moyenne au cours des 8 jours précédant la visite d'inclusion.– Patient qui, de l'avis de l'investigateur, est en situation d'échec thérapeutique à visée antalgique avec les antalgiques de palier 1: paracétamol et/ou AINS prescrits à dose thérapeutique.– Relevant de la prescription d'un palier 2. <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">– Allergie présente ou passée aux électrodes d'ACTITENS.– Douleur neuropathique avec un DN4 $\geq 4/10^{10}$ ou présentant une réponse positive à une ou plusieurs questions de l'examen clinique du DN4.– Poussée d'arthrose.– Chirurgie prévue dans les 6 mois à venir.– Antécédents de chirurgie avec un déficit sensitif (anesthésie, hypoesthésie...) séquellaire du genou concerné.– Traitements médicamenteux ou non médicamenteux, pouvant influencer la pathologie étudiée.– Modification des traitements médicamenteux ou non médicamenteux prévue dans les 6 mois à venir.– Présence d'une autre situation douloureuse pouvant perturber l'évaluation.
Cadre et lieu de l'étude	15 centres en France (Établissements de santé publics et privés, cabinets libéraux)
Produits étudiés	Groupe TENS : utilisation d'ACTITENS (autre nom commercial de VITALITENS) au moins trois fois par jour pendant 30 minutes. Groupe Palier 2 : <ul style="list-style-type: none">– Tramadol 4 fois par jour ou 2 fois par jour (forme LP) ; posologie maximale 400 mg/24h.– Dihydrocodéine : deux fois par jour ; posologie maximale 120 mg/24h.– Association paracétamol-codéine 4 fois par jour ; posologie maximale de codéine : 300 mg/24h.

¹⁰ L'échelle DN4 comporte 10 questions réparties en 4 groupes dont les réponses sont binaires (oui ou non). Chaque réponse positive vaut 1. La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10. Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif.

	<ul style="list-style-type: none"> - Association paracétamol-tramadol ; posologie maximale de tramadol : 300 mg/24h. <p>Dans les deux groupes, la prise de paracétamol était prévue au protocole pendant une durée maximum de 5 jours consécutifs par tranche de 30 jours. La dose cumulée de paracétamol, tous traitements confondus, ne pouvait pas dépasser 4g/24h.</p> <p>Un AINS à dose antalgique tel que l'ibuprofène à une dose maximale de 1200mg/24h ou un équivalent pouvait être prescrit pendant une durée maximale de 5 jours consécutifs par tranche de 30 jours.</p> <p>En cas de poussée inflammatoire, un AINS à dose anti-inflammatoire tel que l'ibuprofène à une dose supérieure à 1200mg, ou son équivalent, pouvait être proposé pendant la durée de la poussée sans dépasser une période de 5 jours consécutifs.</p> <p>En cas d'épanchement articulaire une ponction évacuation était autorisée. Une injection intra articulaire de corticoïdes était autorisée si elle était réalisée au moins 4 semaines avant l'évaluation de l'intensité de la douleur.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Deux critères de jugement principaux ont été définis par les investigateurs : l'un d'efficacité, l'autre de sécurité.</p> <p><i>Critère de jugement principal d'efficacité.</i></p> <p>A 3 mois, intensité moyenne de la douleur au cours des 8 derniers jours. L'évaluation est effectuée en simple aveugle par téléphone à l'aide d'une échelle numérique en 11 points (0, pas de douleur, à 10, maximum de douleur).</p> <p><i>Critère de jugement principal de tolérance</i></p> <p>A 3 mois, nombre d'événements indésirables ayant eu lieu durant les 3 mois précédant et imputables au traitement.</p>
<p>Critère(s) de jugement secondaire(s)</p>	<p><i>Critères secondaires d'efficacité</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Statut fonctionnel, évalué à l'aide du score WOMAC à 1, 3 et 6 mois. - Intensité minimale et maximale de la douleur au cours des 8 jours précédant l'évaluation a été évaluée à l'aide d'une échelle numérique en 11 points (0, pas de douleur, à 10, maximum de douleur). - Différence par individu d'intensité de la douleur à 1, 3 et 6 mois par rapport à l'origine. - Sommes des différences d'intensité de la douleur à 1, 3 et 6 mois par rapport à l'origine. - Soulagement de la douleur mesuré par échelle visuelle analogique de 100 mm (0-100 mm, 0 = pas de soulagement ; 10 = soulagement maximal) à 1, 3 et 6 mois. - Différence par individu du soulagement à 1, 3 et 6 mois par rapport à l'origine. - Pourcentage de patients répondeurs présentant une réduction d'au moins 30 et 50 % de l'intensité initiale de la douleur à 1, 3 et 6 mois. - Qualité de vie évaluée à l'aide de l'échelle EQ-5D à 1, 3 et 6 mois. - Impression globale de changement par le patient, évaluée à l'aide du PGIC à 1, 3 et 6 mois. - Nombre de sorties pour inefficacité dans chaque groupe. - Souhait de vouloir continuer le traitement à l'étude. <p><i>Critères secondaires de tolérance</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Type des événements indésirables (EI) - Nombre de sorties pour EI et EI graves - Traitements correcteurs prescrits <p><i>Estimation des coûts directs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Coût des traitements de l'étude. - Coût des Autres traitements à visée antalgique et/ou correcteurs des EI liés aux traitements à l'étude. <p>Coût des consultations supplémentaires et hospitalisations</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Calculée sur la base de l'analyse de non-infériorité du critère principal d'efficacité.</p> <p>Une marge de non-infériorité de 0,825 a été retenue, considérant qu'une différence, mesuré à l'échelle numérique, doit être d'au moins un point pour être cliniquement pertinente.</p>

	110 patients (55 par groupe) devaient être inclus dans cette étude afin d'obtenir 92 patients en per protocole (PP) sur la base d'une hypothèse de 15% de patients présentant des déviations ou perdus de vue, une puissance de 85% et un risque alpha bilatéral de 5 %.
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée en ligne et stratifiée par centre. L'évaluation par téléphone est effectuée en insu de l'investigateur.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Il s'agit d'une étude de non-infériorité, sur le critère principal d'efficacité, comparant les deux groupes de traitements (groupe TENS et groupe Palier 2) et complétée par une analyse de supériorité si l'intervalle de confiance de la différence TENS - Palier 2 est entièrement situé au-dessus de 0.</p> <p>Les hypothèses de l'analyse statistique sont les suivantes :</p> <p>H0 : $\Delta \geq 0,825$ (infériorité)</p> <p>H1 : $\Delta < 0,825$ (non-infériorité)</p> <p>Les analyses ont été effectuées en intention de traiter (ITT), en per protocole (PP) pour les patients présentant au moins une déviation majeure et en per protocole sensibilisé (PPS, au moins une évaluation d'efficacité après J0) pour les patients du groupe PP ayant au moins une évaluation d'efficacité après J0.</p> <p>Pour les critères quantitatifs : un test T ou un test de Wilcoxon-Mann-Whitney sont utilisés lorsque la normalité des données n'est pas démontrée ou un test de Shapiro-Wilk lorsque la taille de l'échantillon était inférieure à 50 dans un des deux groupes de traitement. Le risque alpha était de 5%</p> <p>Pour les critères qualitatifs : un test de Chi2 ou un test exact de Fisher sont utilisés lorsque la taille de l'échantillon était inférieure à 5 dans une des catégories.</p>

Résultats

Nombre de sujets analysés	<p>110 patients ont été randomisés (55 dans chaque groupe)</p> <p>L'analyse en ITT a porté sur 55 patients du groupe TENS et 55 du groupe Palier 2.</p> <p>L'analyse en PP a porté sur 52 patients du groupe TENS et 47 du groupe Palier 2. Deux patients du groupe TENS avaient un score DN4 ≥ 4 et un patient avait eu une durée d'antalgiques concomitante trop longue ; dans le groupe palier 2, deux patients du groupe TENS avaient également un score DN4 ≥ 4, 3 ont eu une durée de prescription d'antalgiques concomitante de durée excessive et 3 autres avaient une posologie d'antalgiques de palier 2 insuffisante.</p> <p>L'analyse en PPS a porté sur 51 patients du groupe TENS et 42 du groupe Palier 2.</p>																
Durée du suivi	<p>A 3 mois, 48/55 patients étaient encore suivis dans le groupe TENS et 44/55 dans le groupe Palier 2.</p> <p>Les causes d'absence de suivi sont respectivement : l'inefficacité (4 vs 3), le retrait de consentement (2 vs 3), la perte de vue (1 vs 2), la décision de l'investigateur (0 vs 1), l'impossibilité de poursuivre l'étude (0 vs 1) et l'erreur d'inclusion (0 vs 1).</p> <p>Dans le groupe TENS, 38/55 volontaires ont été suivis 6 mois.</p>																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe TENS</th> <th>Groupe Palier 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>55</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>Sexe féminin [n (%)]</td> <td>37 (67,3%)</td> <td>34 (61,8%)</td> </tr> <tr> <td>Poids [kg]</td> <td>77,4 +/- 14,4</td> <td>83,0 +/- 18,1</td> </tr> <tr> <td>BMI [kg/m²]</td> <td>28,0 +/- 5,0</td> <td>29,8 +/- 5,7</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les patients des deux groupes sont comparables à l'origine et lors des analyses</p>			Groupe TENS	Groupe Palier 2	Age	55	55	Sexe féminin [n (%)]	37 (67,3%)	34 (61,8%)	Poids [kg]	77,4 +/- 14,4	83,0 +/- 18,1	BMI [kg/m²]	28,0 +/- 5,0	29,8 +/- 5,7
	Groupe TENS	Groupe Palier 2															
Age	55	55															
Sexe féminin [n (%)]	37 (67,3%)	34 (61,8%)															
Poids [kg]	77,4 +/- 14,4	83,0 +/- 18,1															
BMI [kg/m²]	28,0 +/- 5,0	29,8 +/- 5,7															
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Analyse PP</th> <th>Groupe TENS</th> <th>Groupe Palier 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Douleur à J0 au cours des 8 jours précédents</td> <td>5,93 +/- 1,22</td> <td>5,93 +/- 1,31</td> </tr> <tr> <td>Douleur à 3 mois</td> <td>3,868 +/- 0,300</td> <td>4,656 +/- 0,315</td> </tr> <tr> <td>Différence</td> <td colspan="2">-0,788 +/- 0,435 IC 95% : [-1,652 ; -0,076]</td> </tr> </tbody> </table>		Analyse PP	Groupe TENS	Groupe Palier 2	Douleur à J0 au cours des 8 jours précédents	5,93 +/- 1,22	5,93 +/- 1,31	Douleur à 3 mois	3,868 +/- 0,300	4,656 +/- 0,315	Différence	-0,788 +/- 0,435 IC 95% : [-1,652 ; -0,076]				
Analyse PP	Groupe TENS	Groupe Palier 2															
Douleur à J0 au cours des 8 jours précédents	5,93 +/- 1,22	5,93 +/- 1,31															
Douleur à 3 mois	3,868 +/- 0,300	4,656 +/- 0,315															
Différence	-0,788 +/- 0,435 IC 95% : [-1,652 ; -0,076]																

Analyse ITT	Groupe TENS	Groupe Palier 2
Douleur à J0 au cours des 8 jours précédents	5,88 +/- 1,25	5,84 +/- 1,27
Douleur à 3 mois	3,825 +/- 0,284	4,740 +/- 0,284
Différence	-0,915 +/- 0,402 IC 95% : [-1,711 ; -0,119] p = 0,0124	

La non-infériorité du groupe utilisant ACTITENS par rapport au groupe utilisant des antalgiques de palier 2 est vérifiée pour la population analysée en per protocole et en ITT.

La supériorité d'ACTITENS est également montrée car l'intensité moyenne de la douleur est inférieure dans le groupe utilisant ce produit.

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Score fonctionnel de WOMAC

Analyse en ITT	Groupe TENS	Groupe Palier 2
N	55	54
WOMAC à J0	47,2 +/- 15,5	46,7 +/- 13,5
WOMAC à 3 mois	33,9 +/- 19,8	42,2 +/- 17,2
Différence entre les bras à M3	- 8,3	
Différence M3 – J0	-13,3	-4,5

Analyse en PP	Groupe TENS	Groupe Palier 2
N	52	46
WOMAC à J0	47,4 +/- 15,9	47,5 +/- 13,3
WOMAC à 3 mois	33,8 +/- 20,1	42,2 +/- 17,4
Différence entre les bras à M3	- 8,4	
Différence M3 – J0	-13,6	-5,3

Intensité de la douleur

Analyse ITT	Groupe TENS N=52	Groupe Palier 2 N=47
Douleur à J0 au cours des 8 jours précédents	5,88 +/- 1,25	5,84 +/- 1,27
Douleur à 3 mois	3,84 +/- 2,08	4,73 +/- 2,28
Différence entre les bras à M3	-0,89	
Différence M3 – J0	2,04	1,11

Analyse PP	Groupe TENS N=52	Groupe Palier 2 N=47
Douleur à J0 au cours des 8 jours précédents	5,93 +/- 1,22	5,93 +/- 1,31
Douleur à 3 mois	3,87 +/- 2,12	4,65 +/- 2,37
Différence entre les bras à M3	-0,78	
Différence M3 – J0	2,06	1,28

Qualité de vie, échelle EQ-5D-3L

La qualité de vie mesurée par l'échelle EQ-5D-3L¹¹ est, en analyse en ITT, en faveur du groupe ACTITENS à 3 mois (score global = 7,18 +/- 1,43 vs 7,53 +/- 1,63). Ces différences sont retrouvées pour les sous-scores "mobilité", "autonomie de la personne" et "activités courantes".

En l'absence de hiérarchisation des nombreux autres critères secondaires, ceux-ci ne sont pas décrits ici.

Effets indésirables

Aucun événement grave n'est survenu au cours des trois premiers mois de suivi. Un événement grave (lithiase du cholédoque) non imputable à ACTITENS est survenu durant la période postérieure à 3 mois. Le traitement par ACTITENS n'a alors pas été arrêté.

	Groupe TENS	Groupe Palier 2
N	55	55
Nombre de patients ayant eu au moins un EI	19	22
Nombre d'EI	24	55
Nombre d'événements imputables au traitement	7	36
Troubles gastro-intestinaux (constipation, nausées, vomissements...)	0	19
Troubles du système nerveux (Vertiges, céphalées, somnolence...)	4	8
Troubles musculosquelettiques	2	2
Fatigue	0	3
Eczema, prurit	0	3
Erythème	1	0

¹⁰ EQ-5D-3L : échelle incluant 15 items séparés en 5 groupes. Le score global est compris entre 5 (absence de problème de santé) et 15 (maximum de problèmes de santé).