

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDIMTS

23 avril 2013

CONCLUSIONS

SENZA, Système de neurostimulation médullaire implantable rechargeable

Demandeur : NEVRO CORPORATION (Etats-Unis)

Fabricant : NEVRO CORPORATION (Etats-Unis)

*Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)*Indications
revendiquées :

Les patients nécessitant un niveau élevé de stimulation, se traduisant par :

- ▶ Une durée de vie inférieure à 30 mois après primo-implantation d'un neurostimulateur médullaire implantable non rechargeable,
- ▶ ou un seuil de stimulation d'une amplitude supérieure à 3,5 V ou 4,7 mA à l'issue de la phase de stimulation test (patients naïfs après qu'un bilan électrophysiologique approfondi comportant en particulier une étude de potentiels évoqués somesthésiques ait exclu toute déafférentation sensitive majeure) ;

dans les indications suivantes :

- ▶ douleurs chroniques neuropathiques irréductibles, après échec des autres moyens thérapeutiques, secondaires à :
 - des radiculalgies chroniques (sciatalgies, cruralgies, cervico-brachialgies) ;
 - une lésion nerveuse périphérique, post-traumatique ou post-chirurgicale ;
 - une amputation (algo-hallucinoïse) ;
 - un syndrome régional douloureux complexe (dystrophies sympathiques réflexes, causalgies périphériques) ;
- ▶ douleurs ischémiques périphériques type artérite de stade III, IV.

Service Attendu
(SA) :**Insuffisant**

L'intérêt du stimulateur SENZA ne peut être établi au vu des données fournies.

Données
analysées :

Les données retenues sont de nature clinique (1 série de cas) et technique.

Etude Van Buyten (40 patients inclus)

Cette étude prospective, bicentrique, non comparative, en ouvert, avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du neurostimulateur SENZA chez des patients ayant des douleurs dorsales d'intensité ≥ 5 sur l'échelle EVA. Le critère de jugement principal était l'évaluation des événements indésirables.

Données de nature technique

A titre de démonstration d'équivalence, le demandeur propose une comparaison des principaux paramètres techniques du dispositif SENZA et de certains neurostimulateurs médullaires implantables inscrits sur la LPPR.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

La demande concerne les références suivantes :

	Référence
Neurostimulateur médullaire implantable	NIPG 1000
Kit électrode 30 cm	LEAD 1058-30 LEAD 1058-30B
Kit électrode 50 cm	LEAD 1058-50 LEAD 1058-50B
Kit électrode 70 cm	LEAD 1058-70 LEAD 1058-70B
Kit électrode 90 cm	LEAD 1058-90 LEAD 1058-90B
Kit d'extension d'électrode 25 cm	LEAD 2008-25 LEAD 2008-25B
Kit d'extension d'électrode 35 cm	LEAD 2008-35 LEAD 2008-35B
Kit d'extension d'électrode 60 cm	LEAD 2008-60 LEAD 2008-60B
Kit d'essai patient	PTTK 1000
Télécommande patient	PTRC 1000 PTRC 2000
Chargeur externe	CHGR 1000
Kit de programmation	CLPG 1000 CLPG 2000
Joystick de programmation	CLPW 1000

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

Stérile pour les éléments implantables.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Les indications revendiquées concernent :

Les patients nécessitant un niveau élevé de stimulation, se traduisant par :

- Une durée de vie inférieure à 30 mois après primo-implantation d'un neurostimulateur médullaire implantable non rechargeable ;

- ▶ ou un seuil de stimulation d'une amplitude supérieure à 3,5 V ou 4,7 mA à l'issue de la phase de stimulation test (patients naïfs après qu'un bilan électrophysiologique approfondi comportant en particulier une étude de potentiels évoqués somesthésiques ait exclu toute déafférentation sensitive majeure) ;

dans les indications suivantes :

- ▶ douleurs chroniques neuropathiques irréductibles, après échec des autres moyens thérapeutiques, secondaires à :
 - des radiculalgies chroniques (sciatalgies, cruralgies, cervico-brachialgies) ;
 - une lésion nerveuse périphérique, post-traumatique ou post-chirurgicale ;
 - une amputation (algo-hallucinose) ;
 - un syndrome régional douloureux complexe (dystrophies sympathiques réflexe, causalgies périphériques) ;
- ▶ douleurs ischémiques périphériques type artérite de stade III, IV.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les autres neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables déjà inscrits sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la LPPR. La CNEDiMTS a vu une première fois le dispositif SENZA le 12 juin 2012 et a rendu un service attendu insuffisant.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III / Dispositif Médical Implantable Actif.

Les marquages CE des différents composants du dispositif ont été délivrés par l'Organisme Notifié BSI Product Services (n°0086).

03.2. DESCRIPTION

Le système de neurostimulation médullaire implantable rechargeable SENZA est composé d'éléments individuels implantables (générateur d'impulsions multicanaux, électrodes percutanées à huit contacts, extensions d'électrodes), d'éléments à usage individuel non implantables (télécommande, chargeur) et d'éléments utilisés par le clinicien (système de programmation, stimulateur externe). En fonction du type de la télécommande délivrée au patient, jusqu'à trois programmes de stimulation peuvent être enregistrés et activés.

Le fabricant cite dans la notice d'utilisation que les accumulateurs contenus dans stimulateur ont une longévité d'au moins 10 ans. Cependant, aucune garantie commerciale n'a été identifiée.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Stimulation électrique des fibres sensibles β des cordons postérieurs de la moelle épinière induisant des paresthésies locales. Le fabricant revendique que l'utilisation d'une certaine fréquence permettrait l'élimination des paresthésies locales.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 29, 14/12/2012), les actes associés à la pose d'un système implantable de neurostimulation médullaire sont référencés sous le chapitre « Système nerveux central, périphérique et autonome ».

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-cutané 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.
AZMP002	Réglage secondaire ou reprogrammation transcutanés d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PAR LA COMMISSION

Le 12 juin 2012, la CNEDiMTS a rendu un service attendu insuffisant au motif de l'insuffisance de preuves cliniques soutenant la demande.

Pour rappel, une étude prospective, bicentrique, non comparative et non publiée spécifique au dispositif SENZA était fournie. Cette étude avait permis l'inclusion de 83 patients avec une durée de suivi prévisionnelle de 6 mois. Les résultats inhérents au critère de jugement principal rapportaient des effets indésirables pour 33 patients (39,8%). Les principales complications retrouvées étaient des cas de douleur au site d'implantation (14 événements chez 13 patients – 15,7%), de migration d'électrode (11 cas - 13,3%) et d'infection (6 cas – 7,2%). Les critères de jugement secondaires étaient multiples et portaient sur l'évaluation de l'efficacité du dispositif. Les nombreuses limites méthodologiques de l'étude ne permettaient pas de tirer de conclusions sur l'efficacité clinique spécifique du dispositif SENZA.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

L'argumentaire s'articule en deux temps. D'une part, une étude clinique spécifique au dispositif SENZA est fournie et d'autre part, une démonstration d'équivalence technique par rapport à certains neurostimulateurs médullaires implantables rechargeables inscrits sur la LPPR est revendiquée.

Données cliniques

Les données cliniques fournies sont issues de l'étude fournie en 2012. Cependant, depuis l'avis rendu par la CNEDiMTS, l'étude a été publiée¹ et le suivi complété à 6 mois pour tous les patients de la cohorte.

Pour rappel, il s'agit d'une étude prospective, bicentrique (Belgique et Royaume-Uni), non comparative, en ouvert spécifique au dispositif SENZA.

L'objectif est de confirmer la sécurité et l'efficacité du dispositif SENZA. Les événements indésirables constituent le critère de jugement principal. Les critères de jugement secondaires sont la diminution de la douleur (selon l'échelle de visualisation analogique cotée de 1 à 10 - EVA), l'évolution de la consommation de traitements antalgiques, l'évaluation de l'incapacité fonctionnelle selon l'échelle d'Oswestry, l'évolution de la qualité de vie selon le questionnaire SF-36, les troubles du sommeil, la satisfaction globale du patient et du personnel soignant. Cependant, en fonction du centre implanteur, le recueil des données était différent.

Pour être inclus les patients devaient ressentir des douleurs dorsales d'une intensité d'au moins 5 points sur l'échelle EVA. Au total, 83 patients ont été inclus et 82 ont bénéficié de l'implantation d'un stimulateur externe pour la phase d'essai. Parmi ces 82 patients, 72 patients répondeurs à l'issue de la phase test ont reçu un stimulateur implantable (48 en Belgique et 24 au Royaume-Uni). Les visites de suivi étaient prévues à 1, 3 et 6 mois. Dans le centre belge, une visite supplémentaire à 12 mois était prévue pour évaluer la satisfaction globale des patients.

Les résultats inhérents au critère de jugement principal rapportent des événements indésirables pour 38 patients. Les principales complications retrouvées sont des cas de douleur au site d'implantation (16 événements chez 15 patients), de migration d'électrode (11 cas), d'infection (5 cas), de crampe (5 cas) et d'hématome (5 cas).

Les résultats liés aux critères de jugement secondaires rapportent à 6 mois de suivi une réduction :

- ▶ de la douleur dorsale : 8,4 à l'inclusion vs 2,7 à 6 mois selon l'échelle EVA (déviations standard non rapportées) ;
- ▶ de la douleur au niveau des jambes : 5,4 à l'inclusion vs 1,4 à 6 mois selon l'échelle EVA (déviations standard non rapportées) ;
- ▶ de l'incapacité fonctionnelle : 55 à l'inclusion vs 37 à 6 mois selon l'échelle d'Oswestry (déviations standard non rapportées) ;
- ▶ des perturbations du sommeil : $-2,4 \pm 2,9$ (nombre de réveils par nuit) ;
- ▶ des prises d'opiacés : réduction pour 62% des patients et arrêt pour 38% des patients (effectifs non rapportés).

Durant le suivi, les patients n'ont pas rapporté de paresthésies intempestives. Cependant, la fréquence de stimulation utilisée n'est pas précisée.

¹ Van Buyten JP, Al-Kaisy A, Smet I, Palmisani S, Smith T. High-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back pain patients: results of a prospective multicenter European clinical study. *Neuromodulation*. 2013;16(1):59-66.

Cette étude sponsorisée par NEVRO CORPORATION est de faible qualité méthodologique compte tenu de son dessin :

- ▶ le nombre de sujets nécessaires à inclure n'a pas été défini a priori ;
- ▶ la durée de suivi est limitée ;
- ▶ selon les centres, la durée de suivi et les critères de jugement sont différents ;
- ▶ l'étude n'est pas construite de façon à démontrer l'efficacité du neurostimulateur médullaire implantable SENZA (l'évaluation de la douleur est évaluée secondairement, à plusieurs temps de suivi et sur des critères multiples) ;
- ▶ l'indépendance du recueil de la mesure d'intensité de la douleur vis-à-vis de l'équipe responsable de l'implantation n'est pas assurée ;
- ▶ les posologies des traitements antalgiques concomitants et le nombre de prises ne sont pas décrites.

Données techniques

A titre de démonstration d'équivalence, le demandeur propose une comparaison des principaux paramètres techniques du dispositif SENZA et de certains neurostimulateurs médullaires implantables inscrits sur la LPPR :

Caractéristiques	SENZA	RESTOREADVANCED	EON	PRECISION
Rechargeable ?	oui	oui	oui	oui
Télémétrie par radiofréquence ?	oui	oui	oui	oui
Dimensions	69 x 47,5 x 12,5 mm	65 x 49 x 15 mm	59 x 58 x 16 mm	55 x 45 x 11 mm
Volume	33 cm³	39 cm ³	42 cm ³	22 cm ³
Poids	59 g	72 g	75 g	33 g
Type de batterie	Li-ion			
Type d'alimentation	Courant constant	Voltage constant	Courant constant	
Amplitude	0 – 15 mA	0 – 10,5 V	0 – 25,5 mA	0 – 20 mA
Forme d'onde	Charge bi-phasique équilibrée			
Durée de l'impulsion	2 – 1 000 µs	40 – 450 µs	10 – 1 000 µs	20 – 1 000 µs
Fréquence d'impulsion	2 – 10 000 Hz	2 – 130 Hz	2 - 1 200 Hz	0 – 1 200 Hz
Densité de charge	< 30µC/cm²			

Il est noté une différence de facteur 10 à 100 entre SENZA et les autres systèmes en termes de fréquence d'impulsion. A ce titre, la FDA a donné son accord à NEVRO CORPORATION pour mener une étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique portant sur approximativement 300 patients (n° d'identification sur le site ClinicalTrials.gov : NCT01609972). L'objectif de cette étude est de comparer les données de sécurité et d'efficacité du système SENZA par rapport aux systèmes de neurostimulation conventionnels à basse fréquence. Les résultats inhérents au critère de jugement principal (évaluation de la douleur dorsale et de l'état neurologique) devraient être disponibles pour mars 2014.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Trois incidents ont été rapportés depuis le début de la commercialisation de SENZA en 2010. Il s'agissait d'infections ayant mené à l'explantation des dispositifs et des électrodes. Une antibiothérapie a également été mise en place. Rapportés au nombre d'unités vendues (663),

le taux de signalement de matériovigilance de puis le début de la commercialisation est de 0,45%.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, une étude clinique publiée a été fournie ainsi que des données de nature technique.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE / DIAGNOSTIQUE / DE COMPENSATION DU HANDICAP

Dans l'indication de la douleur chronique irréductible, la neurostimulation médullaire est indiquée après échec (par contre-indication, mauvaise tolérance ou inefficacité) des moyens thérapeutiques suivants :

- ▶ antalgiques de niveau I
- ▶ kinésithérapie ;
- ▶ physiothérapie ;
- ▶ myorelaxants ;
- ▶ analgésiques de niveau II ;
- ▶ anesthésie par blocage nerveux ;
- ▶ antiépileptiques ;
- ▶ antidépresseurs tri-cycliques ;
- ▶ neurostimulation transcutanée couplée à la kinésithérapie et à un abord comportemental
- ▶ dans le cas de la maladie de Buerger, la prostacycline.

Les alternatives pouvant être envisagées après échec de la neurostimulation médullaire sont la stimulation cérébrale profonde, les pompes implantables permettant l'injection intrathécale d'antalgiques, la chirurgie de section des afférences.

Les données cliniques et techniques fournies ne permettent pas d'établir la place du système de neurostimulation médullaire implantable rechargeable SENZA dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la douleur chronique réfractaire.

Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies et dans l'attente des résultats de l'étude clinique en cours visant à comparer SENZA à d'autres neurostimulateurs médullaires implantables, l'intérêt de SENZA ne peut être établi, dans les indications revendiquées.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La neurostimulation médullaire est indiquée dans des pathologies d'étiologie multiple. Aucune donnée épidémiologique correspondant à l'ensemble des indications du système SENZA n'a été retrouvée dans la littérature.

04.2.3. 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.

Cependant, au vu des données fournies, l'intérêt de santé publique du stimulateur SENZA ne peut être établi.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription du système de neurostimulation médullaire implantable rechargeable SENZA sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.