

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

25 février 2014

CONCLUSIONS

AXIUM, système implantable non rechargeable de stimulation du ganglion spinal

Demandeur : SPINAL MODULATION (Etats-Unis)

Fabricant : SPINAL MODULATION (Etats-Unis)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indications revendiquées :	▶ Douleurs chroniques neuropathiques irréductibles, bilatérales ou étendues, 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, bilatérales ou étendues, type artérite de stade III, IV.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant L'intérêt du système implantable non rechargeable de stimulation du ganglion spinal AXIUM ne peut être établi au vu des données fournies.

Données analysées :	Les données retenues sont de nature clinique. Les données issues des études non spécifiques n'ont pas été retenues. <u>Etude Deer (10 patients implantés)</u> Cette étude prospective, multicentrique, non comparative, en ouvert avait pour objectif d'évaluer la sécurité et la réduction de la douleur du stimulateur externe AXIUM chez des patients douloureux chroniques. <u>Etude Liem (32 patients implantés)</u> Il s'agit d'une publication regroupant deux études observationnelles indépendantes. Ces études étaient prospectives, multicentriques, non comparatives et en ouvert. L'objectif était de déterminer la sécurité et l'efficacité du dispositif AXIUM.
---------------------	---

Avis 1 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

	Référence
Système de neurostimulation	
Kit neurostimulateur implantable	MN20200
Kit sonde-électrode implantable	
50 cm	MN20450-50
90 cm	MN20450-90
Kit d'extension	MN20550-50
Kit instrument de tunnellisation	
30 cm	MN21900
51 cm	MN22200
Kit programmeur patient	MN20600
Accessoires	
Kit neurostimulateur externe (test)	MN20100
Kit programmeur clinique	MN20700
Kit accessoire des électrodes	MN22050
Kit introducteur à faible courbure de 22 cm	MN22150
Kit introducteur à grande courbure de 22 cm	MN23650
Kit aimant auxiliaire	MN23300
Kit chargeur du programmeur	MN23400
Kit étui de transport du programmeur	MN23500
Introducteur à faible courbure	MN23850
Introducteur à grande courbure	MN23950

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

Stérile pour les éléments implantables.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

- ▶ Douleurs chroniques neuropathiques irréductibles, bilatérales ou étendues, 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, bilatérales ou étendues, type artérite de stade III, IV.

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Les autres neurostimulateurs médullaires non rechargeables actuellement commercialisés en France.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

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 stimulateur est raccordé à des électrodes placées dans l'espace épidural à proximité du ganglion de la racine dorsale. Au maximum quatre électrodes peuvent être placées et raccordées au stimulateur.

Les principales spécifications techniques du stimulateur implantable non rechargeable de stimulation du ganglion spinal AXIUM sont répertoriées dans le tableau suivant (issu de la notice d'utilisation du dispositif) :

	AXIUM
Dimensions	65,2 mm x 47,7 mm x 11 mm
Volume	31 cm ³
Stockage de l'énergie	Pile CFx, lithium – monofluorure de carbone
Capacité	Non renseigné
Boîtier	Titane hermétiquement scellé
Nombre de canaux	4
Nombre de programmes	Non renseigné
Forme d'onde	Non renseigné
Amplitude ou intensité de stimulation	0 – 6 000 µA
Fréquence	4 – 80 Hz
Durée d'impulsion	40 – 1 000 µs

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Stimulation électrique du ganglion spinal induisant des paresthésies locales.

03.4. ACTES

Actes inscrits à la CCAM :

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. DONNEES NON SPECIFIQUES

Des données générales non spécifiques au système AXIUM sont fournies. Ces données ont pour objectif d'analyser les techniques de neurostimulation des nerfs périphériques ou de neurostimulation médullaire où les électrodes sont positionnées en regard des cordons postérieurs de la moelle, dans ce dernier cas. La spécificité revendiquée par le fabricant pour AXIUM concerne le mode d'action qui vise non pas à stimuler les cordons postérieurs de la moelle ou les nerfs périphériques mais le ganglion spinal. Ainsi, l'ensemble des données non spécifiques fournies sur les autres techniques de neurostimulation ne peuvent être retenues car elles ne permettent pas d'objectiver l'efficacité et la sécurité des techniques de stimulation du ganglion spinal.

Les seuls éléments de preuve fournis dans le cadre de la stimulation du ganglion spinal étaient :

- ▶ deux études ayant fait l'objet d'une communication affichée dans un congrès. Compte tenu du format, ces éléments de preuve ne peuvent être retenus.
- ▶ deux publications portant sur des cas cliniques^{1,2}. Ces deux publications de très faible niveau de preuve ne permettent pas de conclure sur l'efficacité ou la sécurité de la stimulation du ganglion spinal.

¹ Lynch P.J., McJunkin T., Eross E., Gooch S., Maloney J. Case report: successful epidural peripheral nerve stimulation of the C2 dorsal root ganglion for postherpetic neuralgia. *Neuromodulation* 2011;14(1):58-61.

² Yearwood T.L. Neuropathic extremity pain and spinal cord stimulation. *Pain Medicine* 2006;7(S1):S97-S102.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Au total, 2 études spécifiques publiées ont été fournies.

Deer et al. 2013³

Cette étude pilote est multicentrique, prospective et non comparative. L'objectif était d'évaluer la sécurité et la réduction de la douleur du stimulateur externe AXIUM (phase de test de stimulation épidurale avant l'implantation définitive). Dix patients ayant des douleurs d'étiologies multiples ont été inclus. Cette étude sponsorisée par Spinal Modulation est de faible qualité méthodologique et ne peut être retenue pour les motifs suivants :

- ▶ étude non comparative ;
- ▶ les patients ont reçu un stimulateur externe ;
- ▶ durée de suivi limitée : de 3 à 7 jours ;
- ▶ aucun critère de jugement principal défini a priori ni calcul du nombre de sujets nécessaires ne sont renseignés ;
- ▶ effectif réduit ;
- ▶ 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 ne sont pas décrites.

Au final, il s'agit d'une étude qui ne permet pas d'évaluer l'efficacité spécifique revendiquée par le demandeur pour le dispositif AXIUM.

Liem et al. 2013⁴

Il s'agit d'une publication regroupant deux études observationnelles indépendantes (01-SMI-2010 et 02-SMI-2010). Ces études étaient prospectives, multicentriques, non comparatives, en ouvert et ont permis l'obtention du marquage CE au bénéfice du dispositif AXIUM. L'une a été menée en Europe, l'autre en Australie. L'objectif était de déterminer la sécurité et l'efficacité du dispositif AXIUM. Les patients ont été suivis jusqu'à 6 mois. Les auteurs ont regroupé les résultats de ces deux études au motif que les critères d'inclusion, de non-inclusion et de jugement étaient identiques pour les deux études. Cinquante et un patients ayant des douleurs chroniques du tronc ou des membres depuis au moins 6 mois ont réalisé la période de test de stimulation obligatoire à l'issue de laquelle 32 patients ont reçu l'implant de façon définitive. L'étude 01-SMI-2010 devait permettre à elle seule l'implantation définitive du dispositif AXIUM chez au moins 60 patients. Ces études sponsorisées par Spinal Modulation sont de faible qualité méthodologique et ne peuvent être retenues pour les motifs suivants :

- ▶ regroupement d'études indépendantes. Les protocoles des deux études sont fournis et seul le rapport de l'étude 02-SMI-2010 est disponible ;
- ▶ études non comparatives ;
- ▶ absence d'unicité du critère de jugement principal et absence de calcul du nombre de sujets nécessaires ;
- ▶ effectif réduit ;
- ▶ durées d'observation multiples ;
- ▶ analyse en per protocole ;
- ▶ 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 ne sont pas décrites.

Au final, cette publication ne permet pas d'évaluer l'efficacité du dispositif AXIUM.

³ Deer TR., Grigsby E., Weiner RL., Wilcosky B., Kramer JM. A prospective study of dorsal root ganglion stimulation for the relief of chronic pain. *Neuromodulation* 2013;16:67-72.

⁴ Liem L., Russo M., Huygen F., Van Buyten JP., Smet I., Verrills P., et al. A multicenter, prospective trial to assess the safety and performance of the spinal modulation dorsal root ganglion neurostimulator system in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation* 2013 [available online]

En outre, le demandeur décline son argumentaire en réalisant une « comparaison indirecte » des résultats de la publication de Liem (décrite précédemment) regroupés avec les résultats d'une autre étude (04-SMI-2012) avec l'étude PROCESS⁵ (essai contrôlé randomisé réalisé avec des neurostimulateurs médullaires implantables des cordons postérieurs de la moelle). Etant donné que le protocole et les résultats de l'étude 04-SMI-2012 ne sont pas disponibles et qu'il s'agit d'une simple mise en parallèle de résultats sans méthodologie, cette analyse n'est pas recevable et ne permet pas de tirer de conclusions.

La Commission note qu'un certain nombre d'études spécifiques au dispositif AXIUM sont actuellement en cours :

- ▶ Une étude multicentrique contrôlée randomisée sponsorisée par le fabricant Spinal Modulation visant à comparer AXIUM aux systèmes de neurostimulation cordonnale conventionnels a débuté en août 2013⁶. Cette étude nommée ACCURATE vise à comparer les données d'efficacité et de tolérance d'AXIUM aux neurostimulateurs classiques chez des patients ayant des douleurs chroniques au niveau des membres inférieurs imputables à un syndrome régional douloureux complexe ou à des causalgies (nombre estimé de patients à inclure : 152). Le critère de jugement principal est la réduction de la douleur d'au moins 50% et l'absence de stimulation liée à un déficit neurologique à trois mois de suivi. Les résultats liés à l'évaluation du critère de jugement principal devraient être disponibles pour décembre 2014 et la date prévisionnelle de fin de l'étude est fixée à décembre 2018.
- ▶ Trois études observationnelles prospectives non comparatives post-commercialisation sont en cours en Europe (Pays-Bas - 04-SMI-2012, Royaume-Uni – 08-SMI-2012 PREDICT, Suède - 11-SMI-2012 BINGO).

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Le fabricant présente une synthèse de tous les événements indésirables retrouvés dans les études spécifiques à AXIUM (terminées ou en cours) ainsi que les événements hors études cliniques. Le tableau suivant répertorie ces événements :

⁵ Kumar *et al.* The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery*. 2008;63(4):762-70.

⁶ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01923285?term=axium&rank=3> [consulté le 19 février 2014]

	Nombre de patients inclus / implantés	Nombre et type d'évènements
Etude de faisabilité : 08-SMI-2000	10	19 évènements indésirables mineurs
Etude de marquage CE : 01-SMI-2010 et 02-SMI-2010	60 (note : 51 patients inclus dans l'étude de Liem) 32 patients implantés définitivement	77 évènements indésirables 9 évènements indésirables graves non liés au dispositif 7 explantations Evènement fréquent : stimulation motrice temporaire (16%)
Etudes post-marquage CE : 04-SMI-2012, 08-SMI-2012 et 11-SMI-2013	91 (études en cours)	34 évènements indésirables chez 22 patients dont 12 graves. 3 évènements liés au dispositif. Evènements fréquents : infection (n=6), céphalées (n=5) 1 migration d'électrode et 2 pertes d'efficacité
Hors étude	Non renseigné	Entre le 1 ^{er} juillet 2012 et le 30 juin 2013 : 109 réclamations qualité avec 31 évènements indésirables dont 11 ruptures d'électrode, 4 infections, 4 migrations d'électrode, 4 douleurs post-opératoires et 3 perte d'efficacité.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 les pompes implantables permettant l'injection intrathécale d'antalgiques, la chirurgie de section des afférences.

Les données cliniques ne permettent pas d'établir ni la place d'AXIUM ni la place de la technique de stimulation du ganglion spinal dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des douleurs chroniques irréductibles.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données cliniques fournies ne permettent pas d'établir la place du système implantable non rechargeable de stimulation du ganglion spinal AXIUM 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 AXIUM à d'autres neurostimulateurs médullaires implantables, l'intérêt d'AXIUM 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

Aucune donnée épidémiologique correspondant à l'ensemble des indications revendiquées du système AXIUM n'a été retrouvée dans la littérature.

04.2.3. IMPACT

Le système implantable non rechargeable de stimulation du ganglion spinal AXIUM répond à un besoin déjà couvert par les techniques de stimulation médullaire.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique du système implantable non rechargeable de stimulation du ganglion spinal AXIUM ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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 implantable non rechargeable de stimulation du ganglion spinal AXIUM sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.