

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
17 décembre 2013

CONCLUSIONS

GENESIS, système implantable non rechargeable de neurostimulation médullaire

Demandeur : St Jude Medical France SAS (France)

Fabricant : Advanced Neuromodulation Systems Inc. (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	▶ 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 Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : ▶ l'intérêt thérapeutique dans certaines douleurs chroniques irréductibles. ▶ l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	Systèmes implantables non rechargeables de neurostimulation médullaire ITREL 3 et ITREL 4.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge des systèmes implantables de neurostimulation médullaire de la gamme St Jude Medical (EON, EON C et EON Mini).

Données analysées :	► Lors de la demande d'inscription, une étude non comparative spécifique à GENESIS était fournie. L'objectif était de démontrer la faisabilité d'implantation du neurostimulateur GENESIS chez 150 patients. Cinq études non spécifiques à GENESIS et une revue systématique de la littérature étaient également fournies afin de documenter l'intérêt de la neurostimulation médullaire. Au vu de ces données, la Commission avait octroyé un service attendu suffisant et avait assorti son avis d'une demande d'étude post-inscription. Pour la première demande de renouvellement d'inscription, une analyse intermédiaire du registre demandé par la Commission était présentée (51 patients inclus et 30 patients revus à la première visite de suivi). Étaient également fournies quatre études prospectives non comparatives spécifiques à GENESIS ou à son modèle dérivé GENESIS XP. La Commission avait assorti son avis d'une demande de poursuite du registre post-inscription. Pour la seconde demande de renouvellement, une analyse intermédiaire du registre demandé par la Commission était fournie. Les données portaient sur 333 patients et seulement 26 patients ont été revus à 12 mois de suivi. Aucun résultat à 2 ans n'était disponible. La Commission avait assorti son avis d'une demande de poursuite du registre post-inscription. ► Pour cette troisième demande de renouvellement, l'argumentaire repose sur une revendication d'équivalence technique du système GENESIS par rapport aux systèmes ITREL 3 et ITREL 4. De plus, quatre études cliniques ont été fournies. Ces études ne permettent pas de répondre aux interrogations de la CNEDiMTS en termes de suivi de l'efficacité et de la tolérance à long terme du système GENESIS. Par rapport au dernier avis de renouvellement d'inscription rendu par la CNEDiMTS, les résultats de l'étude post-inscription demandée n'ont pas été fournis.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	► Une prise en charge médicale multidisciplinaire : • dans le cadre d'une consultation douleur pour la validation de l'indication, l'évaluation des résultats de la stimulation-test et le suivi post-implantation, • implantation du système par une personne différente formée à ce type de geste. ► Suivi à long-terme dans le cadre de la consultation douleur, permettant l'adaptation des paramètres de stimulation, des traitements médicamenteux et l'atteinte des objectifs de diminution de la douleur. ► Une validation de l'indication qui implique : • une évaluation des différents facteurs psycho-somatiques pouvant influencer sur l'état du patient et pouvant justifier son exclusion, • l'adhésion du patient aux objectifs du traitement, • le contrôle des conditions organiques permettant la mise en place du dispositif notamment l'intégrité satisfaisante des cordons postérieurs (Potentiels Evoqués Somesthésiques satisfaisants), • la réalisation d'un test de stimulation épidurale préalable à l'implantation définitive, d'une durée minimale de 10 jours avec « retour au domicile souhaité », préalable à l'implantation, avec prise en charge médicale en ambulatoire des patients. L'amélioration de la douleur doit être égale à au moins 50 %.

Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la présentation des résultats complets de l'étude post-inscription en cours analysant l'ensemble des patients implantés, portant notamment sur l'efficacité à long terme, les complications, les taux de révision et d'explantation définitive du système. L'état d'avancement de cette étude doit être soumis à la CNEDiMTS une fois par an.
Population cible :	La population cible du système GENESIS ne peut être déterminée avec précision. Le nombre total d'implantations de neurostimulateurs médullaires est estimé entre 550 et 1 100 par an.

Avis 1 définitif

La HAS procède à la réévaluation de tous les neurostimulateurs médullaires implantables, rechargeables ou non, indiqués dans le traitement de la douleur. Cette révision porte notamment sur la définition des indications des dispositifs et de la population cible concernée.

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription et de modification des conditions 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
Stimulateur GENESIS et ses accessoires	3608
Extensions	
Simple 8 canaux	3383 / 3386
Double 2 x 4 canaux	3341 / 3343 / 3346
Electrodes percutanées	
Quattrode 7 mm	3143 / 3146 / 3149
Quattrode 9 mm	3153 / 3156 / 3159
Octrode	3183 / 3186 / 3189
Electrodes semi-chirurgicales	
S-Series S-4	3243 / 3246 / 3266
S-Series S-8	3283 / 3286 / 3268
Electrodes chirurgicales	
Lamitrode 4	3240
Lamitrode 44	3244 / 3262
Lamitrode 44C	3245
Exclaim	3224
Programmateur patient	3850 / 3860

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

Stérile pour les éléments implantables.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

► 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.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Autres stimulateurs médullaires implantables non rechargeables à niveau d'énergie délivrée équivalent (ITREL 3 et ITREL 4).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le système GENESIS a été évalué par la Commission en 2005¹. La Commission avait demandé la mise en place d'un registre analysant l'ensemble des patients implantés, portant notamment sur l'efficacité à long-terme, les complications, les taux de révision et d'explantation définitive du système. Le renouvellement d'inscription était subordonné à l'analyse des résultats intermédiaires du registre.

Le système GENESIS a bénéficié d'un premier renouvellement d'inscription par l'avis de la Commission en 2008² pour une durée de 2 ans avec une demande de poursuite du registre mis en place. De même, en 2011³, GENESIS a bénéficié d'un second renouvellement d'inscription par l'avis de la Commission pour une durée de 3 ans avec une demande de poursuite du registre mis en place.

Le système GENESIS est inscrit au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale par arrêté du 19 juillet 2011 (date de fin de prise en charge : 1^{er} juin 2014).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le système implantable de neurostimulation médullaire GENESIS comporte des éléments à usage individuel implantables (générateur d'impulsions, électrodes, extension si nécessaire), des éléments à usage individuel non implantables (programmateur patient, aimant de contrôle) et des éléments de programmation utilisés par le médecin (système de programmation, stimulateur externe).

Quels que soient les paramètres de stimulation utilisés, la durée de vie minimale du générateur d'impulsions est estimée par le fabricant à 3,2 ans.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Stimulation électrique à visée antalgique des fibres sensitives β des cordons postérieurs de la moelle épinière, induisant une paresthésie locale.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 31, 01/07/2013), les actes associés à la pose d'un système implantable de neurostimulation médullaire sont référencés sous le chapitre « Système nerveux central, périphérique et autonome ».

¹ [Avis de la CEPP du 25 janvier 2006, modifié le 22 mars 2006 et le 5 septembre 2007.](#)

² [Avis de la CEPP du 16 septembre 2008.](#)

³ [Avis de la CNEDIMTS du 11 janvier 2011.](#)

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.
AEGB001	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 RENDU

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 DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Lors de la demande d'inscription, une étude non comparative spécifique à GENESIS était fournie. L'objectif était de démontrer la faisabilité d'implantation du neurostimulateur chez 150 patients. Cinq études non spécifiques à GENESIS et une revue systématique de la littérature étaient également fournies afin de documenter l'intérêt de la neurostimulation médullaire. Sur la base de ces études, la Commission avait attribué un service attendu suffisant et avait assorti son avis d'une demande d'étude post-inscription.

Pour la première demande de renouvellement d'inscription, une analyse intermédiaire du registre demandé par la Commission était présentée (51 patients inclus et 30 patients revus après l'implantation). Etaient également fournies quatre études prospectives non comparatives spécifiques à GENESIS ou à son modèle dérivé GENESIS XP ainsi qu'une analyse systématique de la littérature. La Commission avait attribué un service rendu suffisant et avait assorti son avis d'une demande de poursuite du registre post-inscription.

Pour la seconde demande de renouvellement d'inscription, une nouvelle analyse intermédiaire du registre demandé par la Commission était fournie. Le protocole présenté était succinct, les résultats parcellaires sans présentation de résultats à long terme. Le registre portait sur 333 patients implantés dans 36 centres. En termes de qualité de suivi, les résultats étaient disponibles pour 275/333 patients en post implantation, 87/333 patients à 5 mois et 26/333 patients à 12 mois. Les complications rapportées concernaient principalement des reprises ou remplacements d'électrodes (8 patients), des changements de stimulateur pour cause d'épuisement de pile (recours permanent à la stimulation, 12 patients) et des infections (6 patients). La Commission avait attribué un service rendu suffisant et avait assorti son avis d'une demande de poursuite du registre post-inscription. L'analyse devait porter sur l'ensemble des patients implantés avec l'évaluation de l'efficacité à long-terme, des complications, des taux de révision et d'explantation définitive du système.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

L'argumentaire développé par le fabricant s'articule sur une démonstration d'équivalence technique entre GENESIS, ITREL 3 et ITREL 4 :

	GENESIS	ITREL 3	ITREL 4
Fabricant	Advanced Neuromodulation Systems	Medtronic	
Dimensions (mm x mm x mm)	50 x 54 x 14	55 x 60 x 10	55 x 60 x 10-11
Volume (cm³)	29	22	27-28
Poids (g)	53	42	44-45
Voltage ou courant constant	Courant	Voltage	
Nombre maximal de sorties	8	4	
Amplitude ou intensité de stimulation	0 – 25,5 mA	0 – 10,5 V	
Fréquence (Hz)	2 – 200	2 – 130	
Durée d'impulsion (µs)	52 - 507	60 – 450	
Nombre de programmes de stimulation	1 - 24	1	
Capacité de la pile	3,7 Ah	2,7 Ah	4,5 Ah

La CNEDiMTS ne formule pas d'objection particulière au sujet de l'équivalence technique revendiquée par le fabricant entre GENESIS et les neurostimulateurs ITREL 3 et ITREL 4.

De plus, quatre nouvelles études cliniques sont fournies :

- ▶ deux études spécifiques aux électrodes pour déterminer leurs performances. Ces études ne peuvent être retenues compte tenu de leur dessin.
- ▶ Une étude comparant les technologies courant constant vs voltage constant, 6 jours après l'implantation du neurostimulateur en termes de sensation du patient. Cette étude ne peut être retenue compte tenu de l'objectif ne permettant pas d'évaluer l'efficacité des dispositifs et de la durée de suivi très courte.
- ▶ Une publication regroupant 4 études spécifiques à GENESIS. L'objectif est de montrer la non infériorité des résultats d'efficacité suite à l'implantation de GENESIS par rapport à un seuil de réduction de la douleur d'au moins 50% à 3 mois de suivi. Cette étude ne répond pas à la question du suivi à long terme posé par la CNEDiMTS. Dans ces conditions, cette étude ne peut être retenue.

Concernant la demande de registre post-inscription, la collecte des données menée depuis 2006 a été interrompue compte tenu de la faible qualité méthodologique. Dans la mesure où une étude post-inscription était demandée par la CNEDiMTS pour le suivi du neurostimulateur médullaire implantable rechargeable EON, St Jude Medical a décidé de mettre en place une étude post-inscription visant à suivre tous les neurostimulateurs de sa gamme (dont GENESIS) inscrits sur la LPPR. Seul le protocole est actuellement disponible.

04.1.1.3. DONNEES MANQUANTES

Aucune donnée clinique à long terme spécifique à GENESIS n'est disponible en termes d'efficacité et d'événements indésirables. La Commission souligne également l'absence de résultats concernant le registre post-inscription demandé depuis 2006. Seul le protocole d'une nouvelle étude post-inscription visant à suivre tous les neurostimulateurs commercialisés par St Jude et inscrits sur la LPPR est disponible. Ce protocole a été analysé par la HAS. Il pourrait permettre de répondre à la demande de la Commission sous réserve de la prise en compte de commentaires méthodologiques.

Malgré l'absence de ces données, la Commission souligne l'intérêt du système GENESIS dans le traitement de certaines douleurs chroniques irréductibles et maintient sa demande de disposer de données permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme.

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 et la chirurgie de section des afférences.

Au vu des données, la Commission estime que le système implantable non rechargeable de neurostimulation médullaire GENESIS a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée à la prise en charge de certaines douleurs chroniques irréductibles.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système implantable non rechargeable de neurostimulation médullaire GENESIS.

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 GENESIS 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.

Néanmoins l'intérêt spécifique du système GENESIS pour la santé publique ne peut être établi en l'absence de données spécifiques.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations 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 :

- ▶ **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.**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- ▶ Une prise en charge médicale multidisciplinaire :
 - dans le cadre d'une consultation douleur pour la validation de l'indication, l'évaluation des résultats de la stimulation-test et le suivi post-implantation,
 - implantation du système par une personne différente formée à ce type de geste.
- ▶ Suivi à long-terme dans le cadre de la consultation douleur, permettant l'adaptation des paramètres de stimulation, des traitements médicamenteux et l'atteinte des objectifs de diminution de la douleur.
- ▶ Une validation de l'indication qui implique :
 - une évaluation des différents facteurs psycho-somatiques pouvant influencer sur l'état du patient et pouvant justifier son exclusion,
 - l'adhésion du patient aux objectifs du traitement,
 - le contrôle des conditions organiques permettant la mise en place du dispositif notamment l'intégrité satisfaisante des cordons postérieurs (Potentiels Evoqués Somesthésiques satisfaisants),
 - la réalisation d'un test de stimulation épidurale préalable à l'implantation définitive, d'une durée minimale de 10 jours avec « retour au domicile souhaité », préalable à

l'implantation, avec prise en charge médicale en ambulatoire des patients. L'amélioration de la douleur doit être égale à au moins 50 %.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Systèmes implantables non rechargeables de neurostimulation médullaire ITREL 3 et ITREL 4.

06.2. NIVEAU D'ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison du système GENESIS avec d'autres systèmes implantables de neurostimulation médullaire inscrits sur la LPPR. Néanmoins, l'intérêt du système impliquant le système GENESIS n'est pas remis en cause.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux autres systèmes implantables non rechargeables de neurostimulation médullaire ITREL 3 et ITREL 4.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement sera subordonné à la présentation des résultats complets de l'étude post-inscription en cours (registre analysant l'ensemble des patients implantés, portant notamment sur l'efficacité à long terme, les complications, les taux de révision et d'explantation définitive du système). L'état d'avancement de cette étude doit être soumis à la CNEDiMTS une fois par an.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge des systèmes implantables de neurostimulation médullaire de la gamme St Jude Medical (EON, EON C et EON Mini).

08 POPULATION CIBLE

Il n'existe pas de données épidémiologiques précises sur les indications du système ITREL 4.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) recensent, dans l'ensemble des établissements privés ou publics :

	2007	2008	2009
AELB002 - Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par voie transcutanée.	764	821	757
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.	227	266	216
AELA001 - Implantation d'électrode de stimulation de la moelle épinière à visée thérapeutique, par abord direct.	575	598	615
AEGB001 - Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par voie transcutanée	Inexistant ou non classant		
AEGA001 - Ablation d'électrode de stimulation de la moelle épinière, par abord direct.	248	264	271
AELA002 - Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation de la moelle épinière.	666	743	814
AZGA001 - Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central.	307	326	345
AEKA001 - Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation de la moelle épinière.	345	442	520
AZMP002 - Réglage secondaire ou reprogrammation transcutanés d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central.	Inexistant ou non classant		

Au total, la population cible du système GENESIS ne peut être déterminée avec précision. Le nombre total d'implantations de neurostimulateurs médullaires est estimé entre 550 et 1 100 par an.