



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

3 mai 2011

CONCLUSIONS	
Nom :	Système ACTIVA SC pour stimulation cérébrale profonde
Modèles et références:	Cf. page 3
Demandeur :	MEDTRONIC France SAS
Fabricant :	MEDTRONIC Inc.
Données disponibles :	▪ Aucune donnée spécifique au système ACTIVA SC n'est fournie. ▪ Les données disponibles portent sur le système ACTIVA, antérieur dans la gamme. Ces données montrent, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson une amélioration des symptômes dans les groupes traités par neurostimulation, en termes d'activités motrice et de la vie quotidienne. Sur la base de ces études, la Commission avait octroyé un service rendu suffisant pour le système ACTIVA (avis du 15 juin 2010) et recommandé sa prise en charge dans les indications retenues. ▪ Ces données sont extrapolables au système ACTIVA SC
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : ▪ l'intérêt thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde dans les indications visées ▪ l'intérêt de santé publique de la prise en charge de ces pathologies
Indications :	- Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (Stade de Hoehn & Yahr supérieur ou égal à 3) malgré un traitement médicamenteux optimisé; - Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel ; - Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus.
Eléments conditionnant le SA :	
- Conditions de prescription et d'utilisation :	Celles retenues par la Commission pour le système ACTIVA (avis du 15 juin 2010).
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Amélioration du SA :	Absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du système ACTIVA SC par rapport au système ACTIVA (comprenant le stimulateur SOLETRA).

Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'au terme prévu de l'inscription du système ACTIVA.
Conditions de renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations associée à la mise en place d'un suivi des patients ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer pour chaque indication les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde.
Population cible :	De l'ordre de 1 000 patients implantés par an (population rejointe) dont environ 500 au titre de remplacement de générateur.

ARGUMENTAIRE

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.

■ Modèles et références

- ACTIVA SC, stimulateur neurologique implantable simple canal, modèles 37602 (destiné au remplacement d'un stimulateur SOLETRA) et 37603 (en primo-implantation).
- Extension : connecteur proximal quadripolaire, modèle 37085 (associée à ACTIVA SC modèle 37603) ; modèle 7482A (associé à ACTIVA SC modèle 37602).
- Télécommande patient, modèle 37642

Remarque :

- le système ACTIVA comprenant le stimulateur ACTIVA SC utilise les électrodes quadripolaires implantables déjà inscrites pour le système ACTIVA comprenant les stimulateurs SOLETRA et KINETRA (modèles d'électrodes : 3387-28, 3387-40, 3389-28, 3389-40) ;
- le stimulateur ACTIVA SC a pour vocation de se substituer au stimulateur SOLETRA.

■ Conditionnement

Unitaire stérile

■ Applications

- Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, au stade des complications motrices invalidantes avec un traitement médicamenteux optimisé ;
- Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel ;
- Traitement de la dystonie primaire chronique rebelle (pharmaco-résistante), pouvant se présenter sous la forme d'une dystonie généralisée, segmentaire, hémicorporelle, ou cervicale, chez des patients âgés de 7 ans ou plus.

Historique du remboursement

Le système ACTIVA 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 23 décembre 2005, dans les indications relatives à la maladie de Parkinson et aux tremblements invalidants sévères (avis de la CEPP du 3 novembre 2004).

Cette inscription a été complétée par les avis :

- du 12 juillet 2006 et du 27 juin 2007, ajoutant de nouvelles références d'extensions d'électrode ;
- l'avis le 15 avril 2008, recommandant la prise en charge d'ACTIVA dans la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante ;
- l'avis du 15 juin 2010, recommandant le renouvellement d'inscription du système ACTIVA ;
- l'avis du 7 décembre 2010, concernant le stimulateur double-canal ACTIVA PC (destiné à se substituer au stimulateur KINETRA).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Dispositif médical implantable actif (DMIA), notification par TÜV Product Service (Allemagne).

■ Description

Le système ACTIVA utilisé en stimulation unilatérale ou bilatérale est composé des éléments suivants :

- ACTIVA SC : stimulateur neurologique implantable simple canal, modèle 37602 ou 37603 (un seul stimulateur en stimulation unilatérale ; deux stimulateurs en stimulation bilatérale ou utilisation du stimulateur double canal ACTIVA PC).
- Extension : connecteur proximal quadripolaire, modèle 37085 (associée à ACTIVA SC modèle 37603) ; modèle 7482A (associé à ACTIVA SC modèle 37602).
- Télécommande patient, modèle 37642
- 2 électrodes, modèles 3387-28, 3387-40, 3389-28, 3389-40

Le stimulateur ACTIVA SC se distingue du stimulateur SOLETRA, antérieur dans la gamme du fabricant, notamment par des possibilités de programmation plus étendues. Son poids et ses dimensions sont supérieures (44 à 45 g suivant le modèle contre 42g pour SOLETRA ; épaisseur de 11mm contre 10 mm pour SOLETRA ; longueur et largeur identiques, soit 55x60 mm pour les 3 stimulateurs).

Selon le fabricant, à paramètres de stimulation équivalents, les longévités respectives des piles des stimulateurs SOLETRA et ACTIVA SC sont similaires.

■ Fonctions assurées

Stimulation cérébrale profonde du pallidum.

■ Acte ou prestation associée

Actes :

AALB001	Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique
AAGB001	Ablation d'électrode intracérébrale, par voie transcutanée
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale
AZMP002	Réglage secondaire ou reprogrammation transcutanée d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central
AZGA001	Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Aucune donnée spécifique à ACTIVA SC n'est fournie.

Le système ACTIVA SC (incluant le stimulateur simple canal ACTIVA SC), est une évolution du système ACTIVA incluant le stimulateur simple canal SOLETRA (cf. avis du 15 juin 2010).

La demande d'inscription s'appuie sur les études préalablement examinées, réalisées pour le système ACTIVA. Ces données consistent en :

- 3 essais contrôlés randomisés dans la maladie de Parkinson, dont :
 - un essai sur 255 patients suivis 6 mois (121 implantés),
 - un essai sur 178 patients suivis 6 mois (78 implantés),
 - un essai sur 20 patients suivis 18 mois (10 implantés),
- 1 étude post-inscription française portant sur 123 patients atteints de la maladie de Parkinson ou de tremblements sévères invalidants avec un suivi sur 3 ans.

Sur la base de ces études, la Commission s'était prononcée pour un rapport effet thérapeutique / effets indésirables favorable de la stimulation intracérébrale profonde dans la maladie de Parkinson, les tremblements invalidants sévères et la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante (avis du 15 juin 2010).

La Commission estime que le système ACTIVA SC est une simple évolution technologique du système ACTIVA (incluant le stimulateur SOLETRA). En particulier, il n'est pas attendu d'impact sur le rapport effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation, consécutif au poids et à l'épaisseur légèrement supérieurs des deux modèles de stimulateurs ACTIVA SC. La Commission considère que ce rapport n'est pas modifié comparativement au système ACTIVA utilisant le stimulateur SOLETRA.

La Commission accepte donc l'extrapolation des données portant sur le système ACTIVA utilisant le stimulateur SOLETRA, au bénéfice des stimulateurs ACTIVA SC.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la maladie de Parkinson, la stimulation cérébrale profonde est un traitement réservé aux patients dont la qualité de vie est altérée du fait du mauvais contrôle médicamenteux de l'état moteur. La perte d'efficacité des médicaments antiparkinsoniens survient en moyenne après huit ans d'évolution de la maladie, avec la présence de dyskinésies invalidantes (mouvements anormaux incontrôlés) liées au traitement médicamenteux, de fluctuations d'effet thérapeutique (alternance d'une autonomie motrice et d'un handicap sévère lié à la réapparition des signes parkinsoniens), recouvrant entre 25 et 50 % du temps d'éveil. A ce stade de la pathologie et dans ce contexte de gravité, en l'absence de troubles des fonctions cognitives, de troubles psychiatriques spontanés ou liés à la prise des médicaments antiparkinsoniens, ou d'autres troubles moteurs ne répondant pas au traitement antiparkinsonien (instabilité posturale, chute, trouble de la marche avec enrayage cinétique), il n'y a pas d'alternative thérapeutique réelle à la chirurgie fonctionnelle. Le traitement par stimulation bilatérale du noyau sous thalamique est préféré à la chirurgie lésionnelle, dont les inconvénients majeurs sont l'irréversibilité et les effets indésirables majeurs observés en cas de lésion bilatérale, troubles cognitifs et/ou syndrome pseudobulbaire. Le traitement chirurgical est palliatif, ne protégeant pas de l'évolution de la pathologie.

Dans les tremblements invalidants sévères l'indication de la stimulation cérébrale profonde (système ACTIVA) concerne notamment les patients ayant une gêne fonctionnelle dans tous les

gestes de la vie quotidienne. La durée d'évolution au moment de l'indication chirurgicale est variable d'un patient à l'autre, souvent supérieure à 10 ans. A ce stade de handicap et après échec des traitements médicamenteux, il n'y a pas d'alternative thérapeutique au traitement chirurgical. La stimulation cérébrale profonde est plus généralement une alternative dans certains tremblements invalidants sévères d'étiologies variées (notamment traumatisme crânien, intoxication mercurielle, certains cas de sclérose en plaques).

En première intention, la prise en charge des dystonies primaires est pharmacologique (antidopaminergiques, anticholinergiques, antispasmodiques, lévodopa notamment).

La stimulation cérébrale profonde est l'alternative de seconde intention pour les dystonies primaires invalidantes¹. A ce titre elle a remplacé les gestes de neurochirurgie fonctionnelle de type thalamotomie ou pallidotomie, ayant des effets indésirables liés aux imprécisions de la cible stéréotaxique et à la nécessité d'effectuer un geste bilatéral.

La limite de l'indication chirurgicale est principalement liée à l'état physiologique du malade (autorisant ou non une implantation chirurgicale avec un bon rapport bénéfice/risque).

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative du système nerveux central caractérisée par une atteinte progressive des neurones dopaminergiques nigro-striés. Elle associe tremblement au repos, rigidité, akinésie ou bradykinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs s'associent, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloureuses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse et évolue sur un mode lentement progressif. Elle évolue vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie, et peut engager le pronostic vital.

Le tremblement essentiel invalidant est lié à une activité neuronale anormale d'une boucle cérébello-corticale passant par le thalamus et particulièrement le noyau ventral intermédiaire (VIM). Son origine est mal connue mais la pathologie a un caractère familial et génétique, à transmission autosomique dominante. L'évolution du tremblement essentiel est lente et progressive. Au début intermittent, le tremblement est majoré par les émotions, le stress, mais ne demande aucun traitement et reste compensé par le patient pour les actes habituels. Progressivement, il devient visible aux autres, invalidant dans les gestes de la vie courante. Les autres tremblements invalidants sont représentés notamment par les tremblements cérébelleux, dont les causes les plus fréquentes sont la sclérose en plaque et les traumatismes. L'évolution de la pathologie conduit à un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

La dystonie primaire (ou idiopathique) généralisée est un trouble moteur héréditaire caractérisé par des contractions musculaires soutenues et involontaires entraînant des mouvements de torsion répétitifs. Les contractions surviennent lors de mouvements volontaires et peuvent persister pendant le repos, entraînant des postures anormales. La dystonie primaire généralisée débute le plus souvent dès l'enfance et peut toucher tous les muscles de l'organisme. La première localisation et l'évolution sont variables : la dystonie peut rester focalisée ou segmentaire. Le handicap peut aller jusqu'à une paralysie générale. Dans ses formes les plus graves, la dystonie peut compromettre la respiration, la déglutition et mettre en jeu le pronostic vital.

Les pathologies visées sont associées à un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Dans certains cas elles sont susceptibles d'engager le pronostic vital.

¹ Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T et al, A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol 2006 13:433-44.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

En France, on estime qu'environ 100.000 personnes sont atteintes de la maladie de Parkinson². De plus une étude a estimé la prévalence de la maladie de Parkinson traitée à 143.000 patients pendant l'année 2000³. Ces données ne permettent cependant pas d'isoler la population correspondant aux critères de sélection de la stimulation cérébrale profonde⁴. D'après le Livre Blanc publié en 2010, 5 à 10% des patients parkinsoniens seraient concernés (avis d'expert non argumenté)⁵, soit de l'ordre de 5.000 à 14.300 patients prévalents.

Peu de données sont disponibles dans l'indication du tremblement invalidant sévère. Une étude fait état d'une prévalence de l'ordre de 4% du tremblement essentiel (quelque soit la gravité) dans une population caucasienne⁶.

Les données épidémiologiques disponibles au sujet de la dystonie mettent en évidence des prévalences variables selon les populations et pays étudiés. Une étude a estimé la prévalence globale de la dystonie en Europe, toutes formes confondues, à 152 (IC 142-162) par million d'habitants (dont dystonie focalisée : 117 par million ; dystonie segmentaire : 32 par million)⁷. Cette étude ne fournit pas de détails sur la prévalence de la dystonie primaire généralisée. Elle identifie néanmoins les prévalences des formes les plus fréquentes de dystonie focale : dystonie cervicale (57 par million, IC 51-63), blépharospasme (36 par million, IC 31-41) et crampe de l'écrivain (14 par million, IC 11-17). D'autres sources estiment qu'en Europe la prévalence de la dystonie généralisée est comprise entre 3 et 5 par million d'habitants⁸. La dystonie primaire généralisée est une maladie orpheline.

2.3 Impact

Le système ACTIVA SC répond à des besoins déjà couverts par le système ACTIVA, dont il dérive.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du système ACTIVA SC est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1.

Éléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

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

- Modalités d'utilisation et de prescription

Celles retenues par la Commission pour le système ACTIVA (avis du 15 juin 2010).

² Guides ALD n°16 – Maladie de Parkinson ; www.has-sante.fr

³ Bertin N, Chantelou ML, Vallier N, et al. Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'Assurance maladie en 2000 en France métropolitaine. *Rev Med Ass Maladie* 2005;36(2):113-122

⁴ Avis ACTIVA du 3 novembre 2004.

⁵ Premiers Etats Généraux des personnes touchées par la maladie de Parkinson. Livre blanc. Association France Parkinson. Avril 2010.

⁶ Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology*. 2003; 61 :1804-1806

⁷ Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000, 247, 787-92.

⁸ www.orpha.net Dystonie de torsion ; N°Orphanet : ORPHA256

Amélioration du Service Attendu

Les données disponibles documentent l'utilisation du système ACTIVA (version antérieure du système ACTIVA SC) dans la prise en charge la maladie de Parkinson, les tremblements invalidants sévères et la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante.

Ces données ne permettent pas de comparer les résultats cliniques obtenus par les deux types de système de neurostimulation cérébrale profonde.

Au total, compte tenu des données disponibles la commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du système ACTIVA SC (incluant le stimulateur ACTIVA SC), par rapport au système précédent ACTIVA incluant le stimulateur SOLETRA.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations associée à la mise en place d'un suivi des patients ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer pour chaque indication les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde.

Durée d'inscription:

Jusqu'au terme prévu de l'inscription du système ACTIVA.

Population cible

Aucune donnée épidémiologique ne permet une estimation précise de la population cible de la stimulation cérébrale profonde. Seul un avis d'expert a été identifié.

Lors des précédentes évaluations de la commission⁹, la population cible était estimée (avis d'experts) :

- dans l'indication retenue dans la maladie de Parkinson à environ 150 patients incidents par an et de l'ordre de 2 300 patients prévalents en France ;
- dans les tremblements invalidants sévères, à environ 100 patients incidents par an et de l'ordre de 400 patients prévalents en France ;
- dans le traitement de la dystonie primaire généralisée en retenant l'hypothèse que les indications de la technique concernent la majorité des dystonies primaires généralisées, compte tenu des estimations de prévalence disponibles (soit de 3 à 5 personnes par million), entre 180 à 300 personnes seraient atteintes de dystonie primaire généralisée en France ; toutefois le nombre de cas incidents n'a pas été estimé.

Au total à partir de ces données, la commission avait estimé à environ 250 à 300 patients par an le nombre de patients incidents concernés.

Ces données peuvent être confrontées avec les données d'activité d'implantation recensées par le PMSI (population rejointe). Au titre des années 2007-2008-2009 le PMSI fait état d'une activité d'implantation concernant la neurostimulation cérébrale profonde plus soutenue :

⁹ Avis ACTIVA du 3 novembre 2004 et du 15 avril 2008

Code Acte	Libellé	Activité 2007	Activité 2008	Activité 2009
AALB001	Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique	466	449	463
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale	549	540	483
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale	367	436	434

De l'ordre de 1.000 primo-implantations et changement de générateur de stimulation cérébrale sont pratiqués sur une année. D'après les experts cette activité est stabilisée, sans file d'attente dans l'indication de la maladie de Parkinson. Elle intègre déjà le recours à la stimulation cérébrale à un stade plus précoce de la maladie de Parkinson (notamment chez des patients au stade 3 de Hoehn & Yahr en phase OFF). En effet, cette pratique existe déjà depuis quelques années.

Au total, la population cible de la stimulation cérébrale profonde dans les indications retenues ne peut être estimée avec précision. Il existe des incertitudes sur le nombre total de cas incidents.

Le nombre de 1.000 patients implantés par an peut être proposé (population rejointe), dont environ 500 au titre de remplacement de générateur.