



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

15 novembre 2011

CONCLUSIONS	
Nom :	Système ACTIVA RC 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 RC (rechargeable) n'est fournie. ▪ Les données disponibles portent sur le système ACTIVA, antérieur dans la gamme (non rechargeable). ▪ La Commission considère que ces données sont extrapolables au système ACTIVA RC
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : ▪ l'intérêt thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde dans la dystonie ▪ l'intérêt de santé publique de la prise en charge de la pathologie
Indications :	- Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges.
Eléments conditionnant le SA :	- Conditions de prescription et d'utilisation : <u>Conditions d'environnement :</u> L'implantation exige une équipe multidisciplinaire et un plateau technique spécialisé. L'équipe associe un anesthésiste, un neurologue, un neurochirurgien, un neuroradiologue, un neurophysiologiste et un neuropsychologue, sous la responsabilité d'un coordinateur référent. L'indication est posée au terme d'un examen pluridisciplinaire, conduit à l'occasion d'une hospitalisation programmée en service de neurologie. Sont réalisés : ▪ Une évaluation du tremblement (clinique et/ou vidéo ou analyse du mouvement) ▪ Une IRM encéphalique évaluant l'atrophie cérébrale et recherchant des anomalies contre indiquant l'intervention ▪ Une évaluation neuropsychologique (pour éliminer une démence débutante et s'assurer que le patient a les capacités cognitives et/ou bénéficie d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges) ▪ Un examen clinique général ▪ Une évaluation psychiatrique le cas échéant L'équipe proposant l'intervention au patient lui doit une information complète et doit être en mesure d'assurer son suivi pendant plus de 5 ans.

- Spécifications techniques :	Le neurologue a un intérêt marqué (soit plus de 50 % de son activité) pour les mouvements anormaux. Il doit avoir préalablement participé à 10 interventions et pratiqué 20 réglages de stimulation dans une structure pratiquant ce type d'intervention. Le neurochirurgien doit avoir une formation de stéréotaxie et avoir été formé par compagnonnage à la chirurgie des mouvements anormaux pendant au moins 1 an et participation à 10 interventions dans un service de neurochirurgie stéréotaxique. Le neuroradiologue doit être formé à la stéréotaxie par compagnonnage, en particulier à l'IRM stéréotaxique (référentiel, calcul de trajectoire, etc.) par une formation d'une semaine à temps plein. Un manipulateur en radiologie doit être spécialement formé pour assurer la responsabilité du matériel de radiologie stéréotaxique. Le neurophysiologiste, déjà formé à l'électrophysiologie, doit avoir participé à cinq procédures avec un neurophysiologiste entraîné. L'équipe pluridisciplinaire doit assurer un minimum de 20 patients pris en charge par an. Le centre de stimulation cérébrale profonde doit posséder : ▪ un service d'hospitalisation intégrant une unité de pathologie du mouvement ▪ un service de neurochirurgie ▪ un service d'imagerie intégrant la neuroradiologie stéréotaxique ▪ un service d'explorations fonctionnelles neurophysiologiques ▪ La plate-forme technique nécessaire à l'intervention regroupe : ▪ un équipement de neurophysiologie pour la stimulation et/ou l'enregistrement per opératoire ▪ un système d'imagerie avec une IRM de plus de 1 Tesla ▪ un cadre de stéréotaxie en salle d'opération La téléradiologie peut être utile en cas d'imagerie supplémentaire par ventriculographie et peut donc faire partie de la plate-forme technique. Le système ACTIVA doit être implanté par un praticien ayant bénéficié d'une formation à la technique, dans des centres satisfaisant à l'ensemble des critères sus-décrits. Garantie de 9 ans : le délai de garantie débute à la date d'implantation de l'appareil. Le fabricant s'engage à rembourser à l'organisme, qui a supporté l'achat de l'appareil, la valeur d'achat de l'appareil explanté en cas de dysfonctionnement, pendant le délai de garantie, sans préjudice de tout autre recours. On entend par dysfonctionnement de l'appareil tout événement non lié à des conditions normales d'utilisation de celui-ci. Il existe une présomption normale d'utilisation de l'appareil en faveur de l'organisme qui en demande le remboursement.
Amélioration du SA :	Amélioration du Service Attendu Mineure (ASA IV) du stimulateur ACTIVA RC rechargeable par rapport à ACTIVA PC (stimulateur double canal non rechargeable, dont il dérive).
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'au terme prévu de l'inscription du système ACTIVA non rechargeable (soit le 9 janvier 2015).
Conditions de renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations associée au 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 (conformément aux conditions applicables aux versions non rechargeables).
Population cible :	Ne peut être estimée avec précision. Entre 180 et 300 personnes en France seraient atteintes de dystonie primaire généralisée, dont une majorité serait en mesure de réaliser les recharges avec le stimulateur ACTIVA RC.

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 RC, stimulateur neurologique implantable rechargeable double canal, modèle 37612
- Kit de recharge, modèle 37651
- Electrodes DBS, modèles 3387-28, 3387-40, 3389-28, 3389-40
- Extension : connecteur proximal quadripolaire, modèle 37085
- Adaptateurs (pour connexion aux extensions préalablement implantées, en cas de remplacement d'un stimulateur KINETRA ou SOLETRA), modèle 64001 ou 64002
- Télécommande patient, modèle 37642

■ Conditionnement

Unitaire stérile

■ Application

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 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 ;
- du 15 avril 2008, recommandant la prise en charge d'ACTIVA dans la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante ;
- du 15 juin 2010, recommandant le renouvellement d'inscription du système ACTIVA ;
- du 7 décembre 2010, concernant le stimulateur double-canal ACTIVA PC (destiné à se substituer au stimulateur KINETRA) ;
- du 3 mai 2011, concernant le stimulateur mono-canal ACTIVA SC (destiné à se substituer au stimulateur SOLETRA).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

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

■ Description

- ACTIVA RC, stimulateur neurologique implantable rechargeable double canal, modèle 37612
- Kit de recharge, modèle 37651
- Electrodes DBS, modèles 3387-28, 3387-40, 3389-28, 3389-40
- Extension : connecteur proximal quadripolaire, modèle 37085
- Adaptateurs (pour connexion aux extensions préalablement implantées, en cas de remplacement d'un stimulateur KINETRA ou SOLETRA), modèle 64001 ou 64002
- Télécommande patient, modèle 37642

Le stimulateur ACTIVA RC se distingue du stimulateur ACTIVA PC par son caractère rechargeable et des dimensions réduites.

La durée de vie de la pile bénéficie d'une garantie de 9 ans, indépendamment des paramètres de stimulation programmés.

■ Fonctions assurées

Stimulation cérébrale profonde du globus pallidus interne dans le cadre de la prise en charge de la dystonie.

La rechargeabilité de la pile est destinée à permettre la prise en charge de patients ayant besoin de réglages de stimulation impliquant une forte consommation électrique.

Remarque : la durée de vie annoncée de la pile du neurostimulateur Activa RC est de 9 ans. L'espacement maximal recommandé pour les recharges, fonction des réglages de stimulation adoptés, ne doit pas dépasser 10 jours afin de maximiser la durée de vie des piles. Cependant, dans un contexte de forte stimulation (cas de la dystonie) des recharges plus fréquentes sont attendues (fréquence réelle non estimée). La durée hebdomadaire consacrée à la recharge est estimée entre 1 et 12 heures par le fabricant, en fonction des réglages adoptés. De plus, des recharges plus fréquentes sont attendues avec le temps en fonction du vieillissement de la pile. En effet, la répétition des cycles de fonctionnement a pour effet de diminuer sa capacité de charge. Aucune garantie n'est annoncée concernant la capacité résiduelle de charge, qui conditionne l'autonomie et la fréquence des recharges.

■ 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 clinique spécifique à ACTIVA RC n'est fournie. Les données disponibles documentent l'utilisation du système ACTIVA (pour les versions antérieures du stimulateur, non rechargeables) dans la prise en charge de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante¹. La Commission accepte leur extrapolation au bénéfice du stimulateur ACTIVA RC.

Estimant que le système ACTIVA RC est une simple évolution technologique d'ACTIVA PC (stimulateur double canal non rechargeable), la Commission considère qu'il dispose du même rapport effet thérapeutique / effets indésirables et risques liés à l'utilisation, que le système ACTIVA non rechargeable.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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 invalidantes². A ce titre elle a remplacé les gestes de neurochirurgie fonctionnelle de type thalamotomie ou pallidotomie, ayant des effets indésirables liés aux d'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).

A la différence des versions non rechargeables, le système ACTIVA RC est réservé aux patients ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

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.

La pathologie visée est associées à un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Dans certains cas elle est susceptible d'engager le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

¹ Système ACTIVA, avis du 15 avril 2008.

² 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.

Les données épidémiologiques disponibles au sujet de la dystonie mettent en évidence des prévalences variables selon les populations et les 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)³. 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'habitants⁴. La dystonie primaire généralisée est une maladie orpheline.

2.3 Impact

Le stimulateur ACTIVA RC répond à des besoins déjà couverts par ACTIVA PC, 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 RC 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

Garantie de 9 ans : le délai de garantie débute à la date d'implantation de l'appareil. Le fabricant s'engage à rembourser à l'organisme, qui a supporté l'achat de l'appareil, la valeur d'achat de l'appareil explanté en cas de dysfonctionnement, pendant le délai de garantie, sans préjudice de tout autre recours. On entend par dysfonctionnement de l'appareil tout événement non lié à des conditions normales d'utilisation de celui-ci. Il existe une présomption normale d'utilisation de l'appareil en faveur de l'organisme qui en demande le remboursement.

- Modalités d'utilisation et de prescription

Conditions d'environnement :

L'implantation exige une équipe multidisciplinaire et un plateau technique spécialisé. L'équipe associe un anesthésiste, un neurologue, un neurochirurgien, un neuroradiologue, un neurophysiologiste et un neuropsychologue, sous la responsabilité d'un coordinateur référent.

L'indication est posée au terme d'un examen pluridisciplinaire, conduit à l'occasion d'une hospitalisation programmée en service de neurologie. Sont réalisés :

- Une évaluation du tremblement (clinique et/ou vidéo ou analyse du mouvement)
- Une IRM encéphalique évaluant l'atrophie cérébrale et recherchant des anomalies contre indiquant l'intervention
- Une évaluation neuropsychologique (pour éliminer une démence débutante et s'assurer que le patient a les capacités cognitives et/ou bénéficie d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges)
- Un examen clinique général
- Une évaluation psychiatrique le cas échéant

L'équipe proposant l'intervention au patient lui doit une information complète et doit être en mesure d'assurer son suivi pendant plus de 5 ans.

Le neurologue a un intérêt marqué (soit plus de 50 % de son activité) pour les mouvements anormaux. Il doit avoir préalablement participé à 10 interventions et pratiqué 20 réglages de stimulation dans une structure pratiquant ce type d'intervention. Le neurochirurgien doit avoir une formation de stéréotaxie et avoir été formé par compagnonnage à la chirurgie des mouvements anormaux pendant au moins 1 an et participation à 10 interventions dans un service de

³ Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000, 247, 787-92.

⁴ www.orpha.net Dystonie de torsion ; N° Orphanet : ORPHA256

neurochirurgie stéréotaxique. Le neuroradiologue doit être formé à la stéréotaxie par compagnonnage, en particulier à l'IRM stéréotaxique (référentiel, calcul de trajectoire, etc.) par une formation d'une semaine à temps plein. Un manipulateur en radiologie doit être spécialement formé pour assurer la responsabilité du matériel de radiologie stéréotaxique. Le neurophysiologiste, déjà formé à l'électrophysiologie, doit avoir participé à cinq procédures avec un neurophysiologiste entraîné.

L'équipe pluridisciplinaire doit assurer un minimum de 20 patients pris en charge par an.

Le centre de stimulation cérébrale profonde doit posséder :

- un service d'hospitalisation intégrant une unité de pathologie du mouvement
- un service de neurochirurgie
- un service d'imagerie intégrant la neuroradiologie stéréotaxique
- un service d'explorations fonctionnelles neurophysiologiques
- La plate-forme technique nécessaire à l'intervention regroupe :
 - un équipement de neurophysiologie pour la stimulation et/ou l'enregistrement per opératoire
 - un système d'imagerie avec une IRM de plus de 1 Tesla
 - un cadre de stéréotaxie en salle d'opération

La téléradiologie peut être utile en cas d'imagerie supplémentaire par ventriculographie et peut donc faire partie de la plate-forme technique.

Le système ACTIVA doit être implanté par un praticien ayant bénéficié d'une formation à la technique, dans des centres satisfaisant à l'ensemble des critères sus-décrits.

Amélioration du Service Attendu

La demande est argumentée à l'aide d'une analyse non publiée du délai de remplacement des stimulateurs non rechargeables au CHU de Montpellier, chez des patients dystoniques implantés (primo-implantation et/ou remplacement) entre 1996 et 2010. Sur cette période, 63 patients consécutifs âgés en moyenne de 30 ans ont reçu un stimulateur cérébral non rechargeable (Solettra, Kinetra ou Itrel 2). Sur l'ensemble des 117 implantations réalisées, 58 stimulateurs (50%) ont été remplacés après 1 051 jours, soit 2,9 ans.

Compte tenu de la forte consommation électrique caractérisant les réglages de neurostimulation utilisés dans la dystonie, il existe un intérêt potentiel pour un stimulateur rechargeable. Le bénéfice attendu pour ACTIVA RC est une diminution de la fréquence de renouvellement du stimulateur (tous les 9 ans contre tous les 3 ans en moyenne selon les données actuellement disponibles), corrélée avec des périodes d'hospitalisation et des procédures chirurgicales évitées. L'objectif est de diminuer les risques de complications infectieuses pouvant aboutir à l'explantation de l'ensemble du matériel et à l'abandon du traitement. Cette situation est redoutée notamment dans un contexte de changements successifs de stimulateurs, pouvant aboutir à des défauts de cicatrisation (avis d'expert).

Ce bénéfice potentiel est à mettre en balance avec les contraintes liées à la recharge régulière du dispositif, alors que l'autonomie entre deux recharges et l'évolution de cette autonomie dans le temps n'ont pas été évalués, notamment chez les patients dystoniques.

Au total, compte tenu des données disponibles, la commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Attendu mineure (ASA IV) du stimulateur ACTIVA RC par rapport au stimulateur non rechargeable ACTIVA PC (stimulateur double canal non rechargeable, dont il dérive).

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 au 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 (conformément aux conditions applicables aux versions non rechargeables).

Durée d'inscription:

Jusqu'au terme prévu de l'inscription du système ACTIVA non rechargeable (soit le 9 janvier 2015).

Population cible

Compte tenu des données épidémiologiques disponible, la population cible dans la dystonie primaire généralisée peut être estimée dans la fourchette de 3 à 5 personnes par million, soit 180 à 300 personnes concernées en France (le nombre de cas incidents n'a pas été estimé). Une majorité de ces personnes ne souffrent pas de déficit cognitif et seraient capables de réaliser correctement le rechargement du stimulateur ACTIVA RC (avis d'expert).

Au total, la population cible ne peut être estimée avec précision. Entre 180 et 300 personnes en France seraient atteintes de dystonie primaire généralisée, dont une majorité serait en mesure de réaliser les recharges avec le stimulateur ACTIVA RC.