

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

10 février 2015

CONCLUSIONS

ACTIVA, système de stimulation cérébrale profonde (SCP) comprenant **ACTIVA RC**, neurostimulateur double canal rechargeable

Demandeur : Medtronic France

Fabricant : Medtronic Inc. (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	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, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique du système ACTIVA - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateurs retenus :	Stimulateur non rechargeable ACTIVA PC.
Amélioration du SR :	ASR IV par rapport à ACTIVA PC dans la dystonie primaire généralisée pharmaco-résistante
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Une série de cas prospectifs à 5 ans (32 patients). La SCP était considérée comme efficace chez 26 d'entre eux (81%) après 5 ans
---------------------	--

Éléments conditionnant le SR : Spécifications techniques :	Garantie de 9 ans : le délai de garantie débute à la date d'implantation de l'appareil.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Voir chapitre 5.2
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la transmission des données cliniques suivantes: 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 :	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.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement 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

ACTIVA RC : stimulateur double canal rechargeable modèle 37612.

Accessoires à usage individuel du système ACTIVA :

- Electrodes : modèles 3387-28, 3387-40, 3389-28 et 3389-40 ;
- extensions : modèles 7482-25, 7482-40, 7482-66, 7482-95, 7482A-25, 7482A-40, 7482A-66, 7482A-95, 7483-51, 37086-40, 37086-60, 37086-95 ;
- adaptateurs : modèles 64001 et 64002 ;
- télécommande patient, modèle 37642 ;
- système de recharge pour stimulateur ACTIVA RC : modèle 37651.

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

- Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, 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

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Stimulateur non rechargeable ACTIVA PC.

02 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).

Par la suite la Commission a émis 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 simple canal ACTIVA SC (destiné à se substituer au stimulateur SOLETRA) ;
- du 15 novembre 2011, recommandant l'inscription du stimulateur rechargeable ACTIVA RC dans la dystonie et précisant les indications dans la dystonie des stimulateurs non rechargeables ;
- du 15 janvier 2013, ajoutant des kits d'extensions dans la gamme ACTIVA.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif Médical Implantable Actif (DMIA), notification par TÜV Product Service (123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le système ACTIVA est un système de stimulation cérébrale profonde. Le stimulateur est destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée généralement située près de la clavicule. Il est raccordé à une ou deux sondes (stimulation unilatérale ou bilatérale).

Le stimulateur ACTIVA RC est dérivé du stimulateur double canal ACTIVA PC dont il se distingue 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.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La stimulation cérébrale profonde consiste en la délivrance d'une stimulation électrique permanente à haute fréquence à des cibles sous-corticales, grâce à des électrodes implantées par chirurgie stéréotaxique. Dans la dystonie, la cible principale est le globus pallidus interne (GPI). La stimulation peut être bilatérale ou unilatérale.

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 33, 10/03/2014), les actes associés aux implants de stimulation cérébrale profonde sont référencés sous le chapitre « Système nerveux central, périphérique et autonome ».

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

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. DONNEES PRECEDEMMENT EXAMINEES

Lors des demandes soumises entre 2008 et 2011, le rapport effet thérapeutique/effets indésirables était argumenté sur la base de 2 études contrôlées^{1,2,3} et une méta-analyse⁴ de la

¹ Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N Engl J Med. 2005;352:459-467.

littérature montrant l'amélioration de scores (moteur et incapacité) chez les patients en impasse thérapeutique atteints de dystonie primaire généralisée. Ces données montraient une amélioration des symptômes dans les groupes traités par neurostimulation, notamment en termes d'activités motrice et/ou de la vie quotidienne.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Dans la dystonie primaire généralisée, l'étude Volkemann et al⁵ a suivi à long terme 38 des 40 patients inclus dans l'étude Kupsh et al (examinée par la Commission en 2008). Parmi les 38 patients inclus, 32 ont été suivis à 5 ans. La SCP était considérée comme efficace chez 26 d'entre eux (81%) à 5 ans contre 83% à 6 mois et 94% à 3 ans. Les effets indésirables sérieux concernaient 21 cas nécessitant une hospitalisation, résolus sans séquelles, dont 16 cas liés au dispositif (dysfonctionnements techniques, infections, migrations d'électrode).

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Des données issues de la matériovigilance européenne sont transmises pour la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2013. Ont été répertoriés :

- 6 événements enregistrés sur un total de [REDACTED] stimulateurs rechargeables ACTIVA RC distribués (incidence de [REDACTED] %), dont :
 - 1 décès non imputable à la SCP : patient dystonique décédé par hémorragie hypertensive deux jours après l'implantation ;
 - 1 cas de difficulté à programmer le mode cyclique, attribué à des interférences électromagnétiques temporaires (résolu) ;
 - 1 cas d'impossibilité de recharger la batterie, attribué par le fabricant à plus de 3 décharges complètes (mauvais respect du manuel d'utilisation), nécessitant l'explantation ;
 - 1 cas de perte de stimulation nécessitant l'explantation ; l'analyse du dispositif explanté a révélé la présence de cuivre ayant provoqué un court-circuit électrique ; la cause de la présence de cuivre n'a pas pu être déterminée ;
 - 1 cas d'affichage du code erreur 378 ; le fabricant n'a pas réussi à obtenir des informations plus détaillées ;
 - 1 cas de défaut de télémétrie, ayant entraîné l'explantation du stimulateur, sans défaut d'isolation constaté ; la cause exacte n'a pas pu être déterminée.
- 78 signalements ont concerné les électrodes et/ou les extensions du système ACTIVA, dont :
 - 70 cas d'endommagement de l'électrode ou de l'extension, nécessitant leur remplacement ;
 - 5 cas de dysfonctionnement des électrodes ;
 - 1 cas de douleur ressentie dans le bras ;
 - 1 cas de difficulté pour introduire l'électrode dans l'extension ;
 - 1 cas de décès non imputable à la SCP (déjà décrit pour ACTIVA RC)

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

² Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. Lancet Neurol. 2007; 6:223-229.

³ Kupsch A, Benecke R, Müller J et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. N Engl J Med. 2006;355(19):1978-1990.

⁴ Holloway KL, Baron MS, Brown R et al. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. Neuromodulation 2006, 9, 253-261.

⁵ Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, et al. DBS study group for dystonia. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. Lancet Neurol. 2012 11(12):1029-1038.

La stimulation cérébrale profonde est l'alternative de seconde intention pour les dystonies primaires invalidantes⁶. 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).

Sauf exception un neurostimulateur non rechargeable est pertinent en primo implantation. Après confirmation de l'intérêt de la stimulation et en fonction de la durée de vie constatée de la pile, un neurostimulateur rechargeable est à envisager lors de son remplacement.

Au vu des données, la Commission estime que le stimulateur ACTIVA RC a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la dystonie primaire chronique généralisée.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système ACTIVA.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE 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 à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Dans certains cas elle est susceptible d'engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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.

04.2.3. IMPACT

Compte tenu de la place dans la stratégie, le système ACTIVA répond à des besoins non couverts dans la dystonie primaire généralisée.

⁶ Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP 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 13:433-444.

⁷ Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000, 247, 787-792.

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le système ACTIVA a un intérêt pour la santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par la dystonie primaire généralisée.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour l'inscription du système ACTIVA comprenant le stimulateur rechargeable ACTIVA RC sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante :

- 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, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Garantie de 9 ans : le délai de garantie débute à la date d'implantation de l'appareil⁹.

05.2. MODALITES 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 médecin avec des compétences en neurophysiologie préopératoire, et un neuropsychologue ou un psychiatre, 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 et/ou du mouvement (clinique et video 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

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.

⁹ Conformément à l'avis 15 novembre 2011, 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 d'utilisation normale de l'appareil en faveur de l'organisme qui en demande le remboursement.

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.

Critères de sélection des patients

Patients atteints de dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, âgés de 7 ans ou plus.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Il n'y a pas d'alternative validée à la stimulation cérébrale profonde chez les patients en impasse thérapeutique définis dans la dystonie primaire généralisée pharmaco-résistante.

Le comparateur retenu pour le stimulateur rechargeable ACTIVA RC est le stimulateur non rechargeable ACTIVA PC.

06.2. NIVEAU D'ASR

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 avec 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 disponibles) corrélée avec une diminution des risques de complications infectieuses, des périodes d'hospitalisation et du nombre de procédures chirurgicales.

Compte tenu de la longévité attendue de 9 ans du stimulateur, la Commission s'est prononcée pour un ASR IV par rapport à ACTIVA PC dans la dystonie primaire généralisée pharmaco-résistante.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement sera subordonné à la transmission des données cliniques suivantes : 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 (maintien de la demande formulée dans l'avis du 15 novembre 2011).

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Lors des précédentes évaluations de la commission¹ la population cible dans la dystonie primaire généralisée était estimée entre 180 à 300 patients prévalents en France (sans estimation du nombre de cas incidents).

Toutes indications confondues, la liste en sus des molécules onéreuses et dispositifs médicaux implantables¹⁰ fait apparaître, 1.353 patients implantés par un dispositif de stimulation cérébrale¹¹ en 2013. Ces chiffres comportent notamment la pose de 39 stimulateurs ACTIVA RC, correspondant à des patients dystoniques. Le nombre de stimulateurs non rechargeables ACTIVA dans cette indication n'est pas connu. Medtronic estime néanmoins à environ 80 le nombre de primo implantations annuelles dans la dystonie primaire généralisée. La prise en charge de la dystonie étant récente, la stabilisation de l'activité devrait aboutir à la diminution du nombre annuel d'implantations.

La population cible ne peut être estimée avec précision.

¹⁰ Tableau des molécules onéreuses et dispositifs médicaux implantables de la liste en sus. <http://www.atih.sante.fr/tableau-des-molecules-onereuses-et-dispositifs-medicaux-implantables-de-la-liste-en-sus-en-mco> [consulté le 20 novembre 2014]

¹¹ Codes LPPR 3472604, 3449605, 3444772, 3453802, 3456189 , 347980 , 3439890