

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

AVIS DE LA CNEDIMTS

16 juin 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 des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq$ 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient 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. Pour rappel, cet avis complète l'avis du 10 février 2015 portant sur la demande de renouvellement d'inscription d'ACTIVA RC dans l'indication suivante : <i>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.</i>
Service Attendu (SA) :	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 SA :	ASA V par rapport à ACTIVA PC dans la maladie de Parkinson
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Une étude observationnelle, réalisée en ouvert (RECHARGE), ayant inclus ■■■ patients atteints de maladie de Parkinson ou de dystonie, dont ■■■ ont été revus à 6 mois. L'espacement médian entre deux recharges était de 1,7 jour et la durée médiane de rechargement de 48 minutes. Cette étude est de faible niveau de preuve
Éléments conditionnant le SA :	
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 :	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 - données de l'étude PREDISTIM
Population cible :	La population cible des stimulateurs rechargeables ne peut être estimée avec précision. A titre informatif, la population rejointe globale pour la stimulation cérébrale profonde (simple ou double canal, rechargeables ou non, dans l'ensemble de leurs indications) est d'environ 400 à 600 patients par an en primo-implantation, et environ 700 patients par an nécessitant un remplacement de générateur.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande 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

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 concerne une extension des indications au traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England ≤ 70 % à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez des patients ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Stimulateur non rechargeable ACTIVA PC.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le stimulateur ACTIVA RC, faisant partie du 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 30 août 2012, dans les indications limitées à la dystonie (avis du 15 novembre 2011). Dans son avis du 10 février 2015 la CNEDiMTS a recommandé le renouvellement d'inscription d'ACTIVA RC dans ces indications.

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 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 PRECEDEMMENT EXAMINEES

Lors des demandes précédentes, le rapport effet thérapeutique/effets indésirables dans la maladie de Parkinson était argumenté sur la base des données suivantes, portant sur différentes versions non rechargeables des stimulateurs ACTIVA :

- 7 essais contrôlés randomisés dans la maladie de Parkinson :
 - un essai versus thalamotomie sur 70 patients¹ (dont 45 atteints de Parkinson) suivis 6 mois (34 implantés) ;

¹ Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PMM et al, A Comparison of Continuous Thalamic Stimulation and Thalamotomy for Suppression of Severe Tremor N Engl J Med. 2000, 342 (7), p. 461-468

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

- un essai versus traitement médicamenteux optimisé portant sur 255 patients² suivis 6 mois (121 implantés), ayant pour critère de jugement principal la durée quotidienne de période ON sans signes de dyskinésie ;
- un essai versus traitement médicamenteux optimisé sur 178 patients³ suivis 6 mois (78 implantés), ayant pour critère de jugement principal l'évaluation conjuguée de la qualité de vie objectivée au moyen du score PDQ-39 et de la sévérité des symptômes moteurs (score UPDRS-III) ;
- un essai versus traitement médicamenteux optimisé sur 20 patients⁴ à un stade précoce de la maladie suivis 18 mois (10 implantés), le critère de jugement principal étant le changement global de la qualité de vie au moyen du score global PDQ-39.
- l'étude EARLYSTIM⁵ qui a comparé, chez 251 patients atteints de maladie de Parkinson à un stade précoce (18 à 60 ans à un stade de Hoehn & Yahr < 3), suivis 2 ans, la stimulation cérébrale profonde associée à un traitement médicamenteux par rapport au traitement médicamenteux utilisé seul ; le critère principal était la qualité de vie estimée à l'aide du questionnaire PDQ-39 (score 0 à 100, croissant avec l'altération des fonctions).
- une étude⁶ avait pour objectif de comparer en termes de qualité de vie les effets de la stimulation associée à un traitement médical optimisé par rapport au traitement médical utilisé seul, chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson à un stade avancé ; elle a inclus 366 patients (183 dans chaque groupe) dont 315 ont été suivis à 1 an, le critère principal étant le score global PQD-39.
- une étude⁷ avait pour objectif l'évaluation de survenue d'idées suicidaires et prolonge l'étude par une phase non randomisée ; elle a inclus 255 patients suivis 6 mois et rapporte une faible incidence des idées suicidaire.
- 1 étude post-inscription française (non publiée) portant sur 123 patients atteints de la maladie de Parkinson ou de tremblements sévères invalidants avec un suivi sur 3 ans.
- 1 méta analyse⁸ utilisant les principales bases de données bibliographique (recherche réalisée en avril 2013) qui a comparé l'efficacité de la SCP associée à un traitement médicamenteux à un traitement médicamenteux utilisé seul pour le contrôle des signes moteurs, l'amélioration des activités dans la vie quotidienne et la qualité de vie des patients souffrant de la maladie de Parkinson. Six études cliniques contrôlées randomisées ont été retenues (1184 patients). Les auteurs considèrent que l'efficacité de la stimulation est établie en termes d'amélioration fonctionnelle, de signes moteurs et de qualité de vie. Cependant les risques de complications chirurgicales et en termes d'effets cognitifs et psychologiques doivent conduire à préférer l'implantation en centres experts (définition non précisée), après évaluation rigoureuse du statut cognitif et psychologique des patients.
- Un consensus d'expert⁹ ayant réuni 52 spécialistes, concluant notamment que les bons candidats à la SCP sont des patients atteints de la maladie de Parkinson, avec des fluctuations motrices invalidantes et/ou des tremblements réfractaires aux traitements médicaux, mais sans trouble cognitif ou psychiatrique significatif.

² Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral Deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease. A randomized controlled trial. JAMA. 2009; 301(1): 63-73.

³ Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2006; 355: 896-908.

⁴ Schüpbach WM, Maltete D, Houeto JL et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. Neurology. 2007; 68(4): 267-271.

⁵ Schüpbach WM, Rau J, Knudsen K et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med. 2013;368(7):610-622.

⁶ Williams A, Gill S, Varma T, et al. PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. The Lancet. 2010 ; 9(6):581-591.

⁷ Weintraub D, Duda JE, Carlson K, et al. CSP 468 Study Group. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. 2013 84(10):1113-1118.

⁸ Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, et al, J Neurol. 2014 261(11) : 2051-2060

⁹ Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. 2011; 68(2):165.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

La demande est argumentée par des études déjà examinées par la Commission, portant sur des stimulateurs ACTIVA non rechargeables. De plus le demandeur met en avant l'étude RECHARGE¹⁰. Cette étude observationnelle réalisée en ouvert, avait pour objectif d'évaluer la fonction de recharge d'ACTIVA RC. Elle a inclus 100 patients atteints de maladie de Parkinson ou de dystonie, dont 87 ont été revus à 6 mois. L'espacement médian entre deux sessions de recharge était de 1,7 jour et la durée médiane de rechargement de 48 minutes. L'étude a identifié 11 patients ayant besoin d'une formation complémentaire pour la recharge lors des suivis à 1 ou à 3 mois. Par ailleurs 65 événements indésirables sont survenus (chez 39 patients) dont 10 considérés comme graves (6 étaient liés au dispositif, à la thérapie ou à la procédure, tous résolus sans conséquence pour les patients). Cette étude est de faible niveau de preuve

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 :

- ■
- événements enregistrés sur un total de ■ stimulateurs rechargeables ACTIVA RC distribués (incidence de ■), dont :
 - ■ décès non imputable à la SCP : patient dystonique décédé par hémorragie hypertensive deux jours après l'implantation ;
 - ■ cas de difficulté à programmer le mode cyclique, attribué à des interférences électromagnétiques temporaires (résolu) ;
 - ■ 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 ;
 - ■ 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 ;
 - ■ cas d'affichage du code erreur 378 ; le fabricant n'a pas réussi à obtenir des informations plus détaillées ;
 - ■ cas de défaut de télémetrie, ayant entraîné l'explantation du stimulateur, sans défaut d'isolation constaté ; la cause exacte n'a pas pu être déterminée.
- ■ signalements ont concerné les électrodes et/ou les extensions du système ACTIVA (quel que soit le modèle de générateur ACTIVA), dont :
 - ■ cas d'endommagement de l'électrode ou de l'extension, nécessitant leur remplacement ;
 - ■ cas de dysfonctionnement des électrodes ;
 - ■ cas de douleur ressentie dans le bras ;
 - ■ cas de difficulté pour introduire l'électrode dans l'extension ;
 - ■ cas de décès non imputable à la SCP (déjà décrit pour ACTIVA RC)

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 et aux 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

¹⁰ Etude non publiée.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

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 per os (instabilité posturale, chute, trouble de la marche avec enrayage cinétique), le recours à une alternative thérapeutique plus invasive doit être envisagée :

- perfusion continue d'apomorphine à l'aide d'une pompe externe programmable,
- administration de levodopa directement dans le duodenum à l'aide d'une pompe portable par une sonde à demeure mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée,
- stimulation cérébrale profonde.

L'étude EARLYSTIM a montré l'intérêt d'une prise en charge plus précoce de la maladie de Parkinson dopa-dépendante, c'est-à-dire y compris chez des patients à un stade de Hoehn & Yahr < 3, dès lors que des troubles moteurs gênants apparaissent par échappement à l'effet thérapeutique des médicaments dopaminergiques. Cette situation est caractérisée par la présence d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Shwab et England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée).

Le traitement par stimulation bilatérale du noyau subthalamique ou du globus pallidus interne 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.

ACTIVA RC est un stimulateur rechargeable mais les éléments disponibles ne permettent pas de déterminer sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux stimulateurs non rechargeables. L'intérêt théorique des stimulateurs rechargeables est d'éviter une réimplantation, notamment en tenant compte de la durée de vie de la pile d'un stimulateur non rechargeable. Leur inconvénient est d'imposer un rechargement régulier par le patient ou son entourage. Sauf exception les neurostimulateurs non rechargeables restent pertinents en primo implantation. En remplacement, après confirmation de l'intérêt de la stimulation et en fonction de la durée de vie constatée de la pile ainsi que la préférence du patient, un neurostimulateur rechargeable est à envisager.

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 maladie de Parkinson idiopathique.

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 maladie de Parkinson est une affection dégénérative du système nerveux central qui touche spécifiquement les neurones producteurs de dopamine (système dopaminergique) et qui conduit à leur mort neuronale par apoptose.

L'atteinte des neurones dopaminergiques qui constituent la voie nigrostriatale est la cause d'un déficit en dopamine striatale qui est à l'origine de la symptomatologie caractéristique de cette maladie : akinésie/bradykinésie (lenteur et difficulté du mouvement), hypertonie musculaire (rigidité dite "extrapyramidale", touchant à la fois le rachis et les membres) et tremblements au repos.

D'autres systèmes (cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique) peuvent être atteints et sont responsables des symptômes dopa-résistants pouvant expliquer la variabilité des symptômes d'une personne à l'autre.

L'évolution des symptômes est progressive sur plusieurs années. Aux stades les plus avancés de la maladie, la personne souffre d'un handicap la plaçant en situation de dépendance.

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

Le diagnostic de maladie de Parkinson repose sur la symptomatologie, même si différentes techniques (en particulier d'imagerie médicale) sont appliquées en cas de doute entre la maladie de Parkinson et un autre syndrome parkinsonien. De ce fait, les données épidémiologiques ainsi que les projections qui en sont issues sont à interpréter avec prudence.

Selon la Fédération Française de Neurologie, la prévalence de la maladie de Parkinson atteint 2% de la population après 65 ans, soit environ 150 à 200 000 patients en France. Cette estimation de la prévalence est 2 à 3 fois inférieure à celle retenue par la HAS en 2012 (827,5 pour 100 000 habitants)¹¹.

Le plus souvent, la maladie débute entre 60 et 75 ans. Il s'agit majoritairement d'une maladie isolée, mais des cas familiaux ont été rapportés. Plusieurs causes génétiques ont été identifiées ainsi que des facteurs environnementaux : l'exposition à des pesticides de manière prolongée (agriculteurs) augmente le risque de développer la maladie de Parkinson.

04.2.3. IMPACT

Dans la maladie de Parkinson le système ACTIVA répond à des besoins couverts par l'ensemble des systèmes de stimulation cérébrale profonde.

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 maladie de Parkinson idiopathique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu 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 dans l'indication suivante :

- Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq$ 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient 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.**

¹¹ Maladie de Parkinson, Guide du parcours de soins. HAS 2012

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Garantie de 9 ans : le délai de garantie débute à la date d'implantation de l'appareil¹².

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 :

- Un test aigu à la L-Dopa, pour valider et mesurer précisément la réactivité du patient à ce médicament (score UPDRS III en "off" et en "on", tests chronométrés ...) pour la maladie de Parkinson ;
- 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.

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 ;

¹² 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 évènement 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.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

- 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 :

Dans l'indication définie comme le « *Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq$ 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient 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* », les conditions supplémentaires de sélection des patients sont les suivantes :

1. Age inférieur à 75 ans ;
2. Maladie dopa-dépendante : réponse bonne ou excellente à la L-Dopa (en phase "on", le patient est autonome pour tous les gestes de la vie courante, le stade de Hoehn & Yahr est $\leq$ 3 sauf pour les formes où domine un tremblement unilatéral sévère) ;
3. a/ Présence de fluctuations motrices, avec des phases "off" invalidantes, dont la durée est $\geq$ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPRDS IV
OU
b/ Présence de dyskinésies :
 - dont la durée est $\geq$ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPRDS IV,
 - et l'incapacité liée à ces dyskinésies est $\geq$ 1, définie par l'UPRDS IV.
4. Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par un impact sur l'autonomie (score Schwab & England $\leq$ 70%) ;
5. Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas (validé par un neurologue expert en maladie du mouvement) ;
6. Bon état général.

Critères de contre-indications :

1. Patient ayant une réponse modérée ou mauvaise à la L-Dopa : chute ou absence d'autonomie en phase « on ».
2. Schwab & England > 70 % en phase « off ».
3. Contre-indications d'ordre général :
 - Mauvais état général,
 - Patient ayant une pathologie associée durable (diabète non équilibré, angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenue après une chirurgie précédente pour maladie de Parkinson)

4. Contre-indication d'ordre psychiatrique :

- Déficit cognitif non contrôlé par des traitements médicamenteux ou évolutifs : démence, dysfonctionnement frontal marqué,
- Troubles psychiatriques non contrôlés par des traitements médicamenteux ou évolutifs : hallucinations chroniques, délires, confusion mentale, dépression sévère non stabilisées ou évolutives,
- Troubles du comportement sans lien avec les traitements médicamenteux dopaminergiques : instabilité comportementale, mauvaise coopération, difficultés d'adaptation familiale ou sociale.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

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

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques rapportées ne comparent pas le système ACTIVA RC aux autres systèmes de stimulation cérébrale profonde.

La durée de vie de la batterie des systèmes non rechargeables dans la maladie de Parkinson a été précédemment estimée à 5 ans en moyenne¹³.

Le bénéfice attendu du système ACTIVA RC est une diminution de la fréquence de renouvellement du stimulateur par rapport aux stimulateurs non rechargeables, corrélée avec des périodes d'hospitalisation et des procédures chirurgicales évitées. L'objectif est de diminuer les risques de complications infectieuses lors des réimplantations.

Ce bénéfice potentiel est à mettre en balance avec les contraintes liées à la recharge régulière du dispositif alors que les systèmes non rechargeables ne nécessitent aucune intervention du patient ou de son entourage. De plus, les capacités cognitives ou l'encadrement familial peuvent évoluer au cours du temps et devenir incompatibles avec la réalisation des recharges.

Enfin, compte tenu de l'évolutivité de la maladie de Parkinson, l'intérêt de la stimulation cérébrale profonde dans cette indication peut être remis en question. Par conséquent, le renouvellement d'un dispositif non rechargeable n'est pas nécessairement systématique. Le nombre de renouvellements épargnés par un système rechargeable par rapport à un dispositif non rechargeable ne peut donc pas être déterminé.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) d'ACTIVA RC par rapport au système de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeable ACTIVA PC.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission note que les représentants d'associations de patients ont souligné une insuffisance du suivi des patients implantés avec un système de stimulation cérébrale profonde.

Le renouvellement sera subordonné à la transmission des données cliniques suivantes:

¹³ Avis VERCISE du 15 juillet 2014.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

- 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) ;
- données de l'étude PREDISTIM¹⁴ (maintien de la demande formulée dans l'avis du 10 février 2015).

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Dans la maladie de Parkinson la population cible est celle des patients répondant encore à la dopathérapie et à plusieurs critères de sélection et d'exclusion.

La Commission avait proposé en 2010 une population rejointe de 1.000 patients implantés par an, dont environ 500 au titre de remplacement de générateur. Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI¹⁵) montrent une progression de la population rejointe, notamment du fait d'un accroissement de l'activité de remplacement de générateurs.

Code Acte	Libellé	2011	2012	2013
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale	537	524	553
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale	567	597	695
TOTAL		1104	1121	1248

Les chiffres sont corrélés avec la liste en sus des molécules onéreuses et dispositifs médicaux implantables¹⁶, faisant apparaître 1.353 patients implantés par un dispositif de stimulation cérébrale¹⁷ en 2013.

Dans l'avis ACTIVA PC du 10 février 2015, il a été noté qu'annuellement les indications de la SCP dans son ensemble étaient approximativement réparties de la manière suivante :

- environ 80 primo implantations (selon Medtronic) dans la dystonie primaire généralisée (nombre de primo-implantations appelé à décroître lorsque l'activité sera stabilisée et en fonction du nombre de générateurs rechargeables implantés) ;
- environ 350 primo implantations (selon Medtronic) dans la maladie de Parkinson ;
- de l'ordre 100 patients (avis d'expert) atteints de tremblements invalidants sévères (indication concernant ACTIVA PC) ;

La population cible ne peut être estimée avec précision. A titre informatif, la population rejointe des stimulateurs cérébraux (simple ou double canal, rechargeables ou non, dans l'ensemble de leurs indications) est de l'ordre :

- **de 400 à 600 patients par an en primo-implantation**
- **de 700 patients par an nécessitant un remplacement de générateur**

¹⁴ Etude des facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique sur la qualité de vie de la stimulation subthalamique dans la maladie de Parkinson, PHRCN 2012.

¹⁵ <http://www.atih.sante.fr/statistiques-utilisation-des-codes-diagnostic-principaux-ou-actes-classants-dans-les-bases>

¹⁶ 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]

¹⁷ Codes LPPR 3472604, 3449605, 3444772, 3453802, 3456189, 347980, 3439890

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels