

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

19 avril 2016

Faisant suite à l'examen du 5 avril 2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 19 avril 2016.

CONCLUSIONS**INFINITY, système non rechargeable pour stimulation cérébrale profonde**

Demandeur : St Jude Médical France SAS

Fabricant : St Jude Medical Inc. (Etats Unis)

Les modèles et références 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.
Service Attendu (SA) :	Suffisant dans la maladie de Parkinson, en raison de : • l'intérêt thérapeutique du système INFINITY dans la réduction des symptômes de la maladie de Parkinson • l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie. Insuffisant dans les tremblements invalidants sévères et la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, en raison de l'absence de données cliniques.
Comparateur retenu	Système LIBRA.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V des stimulateurs INFINITY par rapport au stimulateur double canal non rechargeable LIBRA XP ASA de niveau V des sondes-électrodes quadripolaires et octopolaires INFINITY par rapport aux sondes-électrodes quadripolaires du système LIBRA
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	- Avis de la CNEDiMITS du 28 juin 2011 relatif à LIBRA, système de stimulation cérébrale profonde. - Données techniques relatives à INFINITY. - Aucune donnée clinique spécifique à INFINITY n'est disponible.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<i>Celles retenues par la CNEDiMITS pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde bilatérale ou unilatérale inscrits sur la LPPR (cf. page 10).</i>
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la transmission de données cliniques ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer les événements indésirables survenant au cours de la neurostimulation cérébrale profonde, en continuité du registre mis en place pour le système LIBRA.
Population cible :	Ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe des stimulateurs cérébraux dans la maladie de Parkinson serait de l'ordre de 1000 patients par an dont environ 450 en primo-implantation.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur concernant le système INFINITY comprenant les stimulateurs, la télécommande, les électrodes et les extensions compatibles. Quatre versions de stimulateurs sont disponibles, en fonction de 2 capacités de la pile et de 2 connectiques (permettant une compatibilité avec les électrodes St Jude ou Medtronic).

Gamme / Composant	Descriptif / Taille	Références
Stimulateurs implantables double canal non rechargeables INFINITY	Stimulateurs INFINITY 5 (pile 5,3 Ah)	6660, 6661*
	Stimulateurs INFINITY 7 (pile 7,5 Ah)	6662, 6663*
Télécommande	Télécommande	3883
	Application	3875
Electrodes	Quadripolaires	6158, 6159, 6160, 6161, 6166, 6167, 6168, 6169
	Octopolaires	6178, 6179, 6180, 6181, 6170, 6171, 6172, 6173
Extensions	6339, 6340, 6343, 6344, 6355, 6356, 6359, 6361, 6362, 6363, 6371, 6372, 6373, 6377, 6378, 6379	

* compatibilité avec les électrodes Medtronic (en remplacement du stimulateur)

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile pour tous les éléments implantables ou nécessaires à l'intervention.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE ET CONTRE-INDICATIONS

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- 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 ;
- 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, n'ayant pas des capacités cognitives et ne bénéficiant pas d'un encadrement familial compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable, ou en primo-implantation.

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le demandeur propose comme comparateur le dispositif concurrent ACTIVA PC.

01.5. NIVEAU D'ASA REVENDIQUE

Le demandeur ne revendique pas d'amélioration du service attendu (ASA de niveau V) par rapport au système ACTIVA PC.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du système INFINITY. Le système de stimulation cérébrale profonde INFINITY dérive du système LIBRA (version antérieure dans la gamme), inscrit par arrêté du 31/07/2012 au chapitre 4 du titre III de la LPPR. A terme, la famille de systèmes INFINITY est destinée à se substituer à la famille de systèmes LIBRA.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

DMIA, notification par BSI (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

INFINITY est un système implantable de stimulation cérébrale profonde non rechargeable, comprenant un stimulateur, des électrodes-sondes, des extensions et une télécommande.

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 et reliées à un stimulateur implanté en sous-cutané.

Le plus fréquemment, il s'agit d'une stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques (NST), agissant sur l'akinésie, la rigidité, le tremblement et la « dystonie du off » mais elle peut également être unilatérale. Le globus pallidus interne (GPi) est l'autre cible possible de cette stimulation ; de même, celle-ci est uni ou bilatérale.

Selon le demandeur, la sonde directionnelle permettrait de couvrir la zone ciblée tout en offrant l'avantage, par rapport à la sonde non directionnelle, de pouvoir moduler la zone de stimulation sur un plan radial, concentrant ainsi l'effet du champ électrique généré sur les tissus ciblés. Cette possibilité de modulation radiale serait intéressante notamment lorsque la cible stimulée est proche de structures susceptibles de générer des effets indésirables.

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 41, 12/11/2015), 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 NON SPECIFIQUES

Lors de son examen¹ le rapport effet thérapeutique/effets indésirables du système LIBRA / LIBRA XP était discuté à l'aide d'arguments sur la similarité technique avec le système concurrent ACTIVA et d'une étude clinique spécifique à LIBRA, publiée ultérieurement².

Cette étude, contrôlée randomisée réalisée en ouvert, avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques à 90 jours dans la maladie de Parkinson évoluée, partiellement contrôlée par la L-Dopa. Les patients étaient implantés et randomisés entre un groupe stimulé ou non stimulé pendant 90 jours avec prise de médicaments, pour un suivi total de 1 an. En tout 136 patients ont été implantés (101 randomisés dans le groupe stimulation et 35 sans stimulation), sans perdus de vue jusqu'à 180 jours. Le critère principal était la durée quotidienne d'autonomie motrice (ou «période ON»), 90 jours après l'implantation. Les résultats montrent une différence significative en faveur du groupe bénéficiant d'une stimulation :

	Groupe stimulation activée n=101	Groupe contrôle n=35	p
Période quotidienne d'autonomie motrice à J90	11,2 ± 4,5 h	8,9 ± 2,9 h	
Evolution J90 / J0	4,32 h	1,76 h	0,003

Sur la base de ces éléments la CNEDiMTS avait accordé un SA suffisant dans la maladie de Parkinson et une ASA V par rapport au système ACTIVA.

La CNEDiMTS avait conditionné le renouvellement d'inscription de LIBRA à la réalisation d'une étude post-inscription demandée ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde. Le registre LIBRA est signalé comme ayant débuté en janvier 2016, avec comme objectif de documenter le taux de complications graves à 5 ans. Les inclusions prendront fin avec la fin de commercialisation des stimulateurs LIBRA / LIBRA XP.

Une recherche bibliographique a été menée par le demandeur dans le but d'identifier des études portant sur des électrodes directionnelles différentes mais de configuration comparable à celle d'INFINITY (électrodes directionnelles segmentées). Trois études de faisabilité (avec implantation temporaire pour évaluation de l'étendue de la zone stimulée), réalisées avec des dispositifs expérimentaux ont été identifiés, portant sur un total de 29 patients. Ces études ne permettent pas de porter un jugement clinique sur le système INFINITY.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée clinique spécifique n'est disponible pour les composants du système INFINITY. La demande repose sur une revendication d'équivalence technique entre INFINITY et ACTIVA PC. Les données techniques suivantes sont disponibles :

¹ Avis de la CNEDiMTS du 28 juin 2011, Système LIBRA

² Okun M., Gallo B., Mandybur G. et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomized controlled trial. Lancet Neurol 2012; 11: p. 140–149

Stimulateurs (ou générateurs d'impulsions)

Données techniques principales des stimulateurs INFINITY (fournies par le demandeur) :

	LIBRA	LIBRA XP	ACTIVA PC	INFINITY 5	INFINITY 7
Stimulation	Unilatérale	Bilatérale	Bilatérale	Bilatérale	Bilatérale
Dimensions h x l x p (mm)	50 x 54 x 14	76 x 58 x 14	65 x 49 x 15	56 x 50 x 13	67 x 50 x 14
Poids	53 g	83 g	67 g	49 g	58 g
Volume	29 cm ³	49 cm ³	39 cm ³	30 cm ³	39 cm ³
Capacité pile	3,6 Ah	8,2 Ah	6,3 Ah	5,3 Ah	7,5 Ah

Les générateurs INFINITY 5 et INFINITY 7 fonctionnent comme leurs prédécesseurs LIBRA et LIBRA XP à courant constant (par opposition aux générateurs concurrents ayant par défaut un fonctionnement à voltage constant). Ils permettent une stimulation bilatérale.

Les évolutions par rapport au stimulateur LIBRA XP sont :

- miniaturisation (compte tenu de la capacité de la pile) ;
- références compatibles avec les sondes-électrodes Medtronic (déjà implantées) ;
- nombre maximal de contacts porté à 16 (au lieu de 8) ;
- jusqu'à 16 programmes de stimulation (au lieu de 1) ;
- possibilités étendues de réglages (durée d'impulsion minimale de 20 µs au lieu de 52 µs, fréquence maximale de 240 Hz au lieu de 200 Hz) ;
- technologie de télécommande patient et de programmeur médecin : bluetooth au lieu d'induction.

Le stimulateur INFINITY 5 est plus adapté à des patients de faible corpulence et/ou pouvant utiliser des réglages de stimulation compatibles avec la capacité plus faible de la pile.

Sondes – électrodes

Sondes quadripolaires		4 électrodes non directionnelles
Sondes octopolaires		Electrodes 1 et 4 non directionnelles Electrodes 2 et 3 segmentées (total : 6 contacts), directionnelles

Le système INFINITY utilise des sondes quadripolaires ou octopolaires (le système LIBRA disposait uniquement de sondes quadripolaires). Les sondes quadripolaires évoluent dans leur configuration par rapport que sondes LIBRA. Seules les électrodes octopolaires ont des capacités directionnelles (à programmer).

Evolution	LIBRA / LIBRA XP	INFINITY
Configuration des sondes quadripolaires		
	extrémité active	extrémité inactive
Longueur de l'électrode	3,0 mm (électrode 1) 1,5 mm (électrodes 2-4)	1,5 mm (toutes électrodes)
Surface de l'électrode	12,7 mm ² (électrode 1) 6,4 mm ² (électrodes 2-4)	6,2 mm ² (toutes)
Espace entre électrodes	Deux options : 0,5 mm et 1,5 mm	Deux options : 0,5 mm et 1,5 mm
Diamètre	0,055 inches	0,051 inches
Matériaux	Bionate 90A (extérieur), Bionate 75D (intérieur)	Bionate 55D
Matériau entre électrodes et contacts	Bionate 55D	Bionate 75D

04.1.1.3. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Il n'existe pas de données spécifiques à INFINITY. Parmi les 407 événements indésirables enregistrés chez 109 malades durant l'étude réalisée avec le système LIBRA, 5 hématomes cérébraux avaient été jugés graves :

- 3 appareils préalablement à l'implantation, lors de l'enregistrement par microélectrodes ;
- 2 post implantation, décelés par imagerie, d'évolution spontanée favorable et sans séquelles à distance de l'intervention.

De manière plus générale les effets indésirables de la stimulation cérébrale profonde décrits dans la bibliographie comprennent :

- des risques opératoires : hémorragies intra et post-opératoires (jusqu'à 1-2%, le plus souvent asymptomatiques) ;
- des complications psychiatriques (dépression, anxiété, idées suicidaires, troubles obsessionnels compulsifs, désinhibition, ...) ;
- des dysfonctionnements techniques et déplacement d'électrodes ;
- des risques infectieux sur site d'implantation.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Le demandeur signale qu'à la date du 1^{er} décembre 2015 [REDACTED] [REDACTED]. A titre indicatif, le système LIBRA a donné lieu à [REDACTED] incidents rapportés à St Jude dans le monde entier (pour [REDACTED] unités vendues) sur la période allant de janvier 2013 à fin août 2015 (incidence d'événements de [REDACTED]) :

Type d'évènement	Monde		Europe seule	
	Nombre	Incidence	Nombre	Incidence
Erreur de communication	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Batterie épuisée	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Infection	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Absence de communication	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Arrêt automatique stimulation	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chirurgical / Incision	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Evènements multiples	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total tous évènements	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aucune donnée clinique spécifique au système INFINITY n'a été fournie. Les données disponibles concernent le système LIBRA (version antérieure dans la gamme) et sont limitées au traitement de la maladie de Parkinson. La Commission accepte l'extrapolation de ces données limitées en faveur de du système INFINITY.

Aucune donnée clinique spécifique aux systèmes LIBRA ou INFINITY n'étant disponible dans les indications relatives à la prise en charge de la dystonie ou du tremblement invalidant sévère, la Commission n'accepte pas l'extrapolation des données du système ACTIVA dans ces indications.

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 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.

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

Les stimulateurs à simple canal sont destinés à être raccordés à une seule électrode. Lorsque deux électrodes sont implantées, un stimulateur double canal est utilisé mais, dans certains cas notamment liés à la corpulence du patient, deux stimulateurs à simple canal peuvent être implantés.

L'inconvénient principal des systèmes de stimulation cérébrale non rechargeables est la nécessité d'une réimplantation lorsque la batterie cesse de fonctionner ; pour les systèmes rechargeables, le bénéfice potentiel de réduire le nombre de renouvellements est à mettre en balance avec les contraintes liées à la recharge régulière du dispositif par le patient ou par un tiers.

En primo implantation, le choix d'un système non rechargeable est privilégié mais la préférence du patient doit être prise en compte. Lorsque les capacités physiques, cognitives ou environnementales ne permettent pas d'envisager un système rechargeable, un système non rechargeable doit être choisi.

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.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système INFINITY dans le traitement de la maladie de Parkinson.

En l'absence de données, l'intérêt potentiel dans les tremblements invalidants sévères et la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante n'est pas démontré.

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 Maladie de Parkinson est à l'origine d'un handicap définitif et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

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 notamment lorsqu'un doute persiste 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 à 827,5 pour 100 000 habitants³.

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, par exemple, l'exposition à des pesticides organochlorés de manière prolongée (agriculteurs) augmente le risque de développer la maladie de Parkinson.

Il existe des Syndromes Parkinsoniens de l'Adulte Jeune (SPAJ) qui regroupent les maladies de Parkinson débutant avant l'âge de 50 ans, dont la cause, la présentation clinique l'évolution et la prise en charge diffèrent de celles de la forme classique débutant après 60 ans. L'incidence du SPAJ est évaluée à 1,5/100 000 personnes/an entre 30 et 50 ans. Il y aurait entre 1000 et 2000 malades en France.

04.2.3. IMPACT

Le système INFINITY répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le système INFINITY 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.

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 sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale du système INFINITY.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient 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 ≤ 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé.

La Commission constate l'absence de données dans les tremblements invalidants sévères et la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante.

³ Maladie de Parkinson, Guide du parcours de soins. HAS 2014.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles retenues par la CNEDIMTS pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde bilatérale ou unilatérale inscrits sur la LPPR.

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 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)
- 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 ;
- 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.

Les systèmes de stimulation cérébrale profonde doivent être implantés 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 », les conditions 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 ≤ 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 ≥ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPDRS IV
OU
b/ Présence de dyskinésies :
 - dont la durée est ≥ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPDRS IV,
 - et l'incapacité liée à ces dyskinésies est ≥ 1 , définie par l'UPDRS 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. COMPAREUR RETENU

Le compareur retenu est le système de stimulation cérébrale profonde LIBRA composé du générateur à double canal non rechargeables LIBRA XP, antérieur dans la gamme, ainsi que de ses électrodes quadripolaires.

06.2. NIVEAU D'ASA

En l'absence de données cliniques spécifiques au système INFINITY, il n'existe pas de données le comparant à un autre système de stimulation cérébrale profonde.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) :

- des stimulateurs INFINITY par rapport au stimulateur double canal non rechargeable LIBRA XP ;
- des sondes-électrodes quadripolaires et octopolaires INFINITY par rapport aux sondes-électrodes quadripolaires du système LIBRA.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement sera subordonné à la transmission de données cliniques ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer les événements indésirables survenant au cours de la neurostimulation cérébrale profonde, en continuité du registre mis en place pour le système LIBRA.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population cible est celle des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade sévère mais répondant encore à la dopathérapie et à plusieurs critères de sélection et d'exclusion.

L'analyse de la littérature n'ayant pas permis d'identifier l'incidence du passage à ce stade de la maladie, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sont utilisées pour estimer la population rejointe. Leur exploitation est effectuée à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France. Ce programme permet notamment de dénombrer les patients traités au cours d'une année lors d'une ou plusieurs hospitalisations.

Le nombre de patients ayant eu au moins un séjour incluant un acte d'implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale (AALA004) ou un acte de remplacement (AAKA001), réalisé dans les établissements publics et privés, a évolué comme suit :

Code Acte	Libellé	Nombre de patients implantés				
		2011	2012	2013	2014	2015 (en cours)
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale	529	515	544	562	610
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale	551	573	680	709	762
TOTAL		1080	1088	1224	1271	1372

Source : PMSI, données issues du programme DIAMANT, ARS Ile de France

La progression de la population rejointe retracée par les données du PMSI est due en grande partie à l'accroissement de l'activité de remplacement des générateurs. Si l'on considère qu'environ 75% de l'ensemble des implantations concernent la maladie de Parkinson, on peut estimer que de l'ordre de 1.000 patients reçoivent un stimulateur dans cette indication, dont environ 450 en primo-implantation et 550 à titre de remplacement de générateur.

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe des stimulateurs cérébraux dans la maladie de Parkinson serait de l'ordre de 1000 patients par an dont environ 450 en primo-implantation.