



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

28 juin 2011

CONCLUSIONS	
Nom :	<b>Système LIBRA</b> pour stimulation cérébrale profonde
Modèles et références:	Cf. page 4
Demandeur :	<b>ST. JUDE MEDICAL France</b>
Fabricant :	<b>ANS / ST. JUDE MEDICAL (Etats Unis)</b>
Données disponibles :	<p>Le rapport effet thérapeutique/effets indésirables est argumenté à l'aide :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- de la similarité technique avec le système ACTIVA, dont les données cliniques ont déjà été examinées par la Commission ;</li><li>- d'une étude clinique non publiée spécifique à LIBRA.</li></ul> <p>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 et un groupe non stimulé pendant 90 jours, avec un suivi total prévisionnel 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 avec une augmentation de 4,32 h versus 1,76 h (<math>p = 0,003</math>). Malgré des réserves méthodologiques, les résultats sont considérés par les experts comme concordants avec ceux déjà enregistrés dans la littérature scientifique internationale avec le système ACTIVA.</p>
Service Attendu (SA) :	<p><b>Suffisant</b> en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ l'intérêt thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde dans les indications visées</li><li>▪ l'intérêt de santé publique de la prise en charge de ces pathologies</li></ul>
Indications :	Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (Stade de Hoehn & Yahr supérieur ou égal à 3) malgré un traitement médicamenteux optimisé.

## Eléments

conditionnant le SA :

- Conditions de prescription et d'utilisation :

Patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique qui répondent aux critères de sélection suivants :

1. Age inférieur à 70 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)
3. Stade de Hoehn & Yahr supérieur ou égal à 3 en phase "off", sauf pour les formes où domine le tremblement unilatéral sévère
4. Score de l'échelle de Schwab & England < 70%
5. Présence de complications provoquées par la L-Dopa : fluctuations "on-off" et dyskinésies ;
  - Durée de la période "off" supérieure ou égale à 2 (2 = 26 à 50% de la journée)
  - Durée des dyskinésies supérieure ou égale à 2 (2 = 26 à 50% de la journée)
  - Incapacité liée aux dyskinésies supérieure ou égale à 2 (2 = incapacité modérée)
6. Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par l'un au moins des symptômes suivants
  - Tremblement permanent, de grande amplitude, interférant avec les actes moteurs,
  - Akinésie supérieure ou égale à 3-4 pour au moins un item des mouvements répétitifs de l'UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale)
  - Incapacité à se lever de sa chaise
  - Incapacité à se retourner dans son lit
  - Dystonie douloureuse en période "off"
7. Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas
8. Bon état général

### 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-indication d'ordre général :
  - Mauvais état général
  - Patient ayant une pathologie associée durable (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, ou bien par AINS ou Doperpine présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenue après une chirurgie précédente pour maladie de Parkinson)
4. Contre-indication d'ordre psychiatrique :
  - Déficit cognitif : démence, dysfonctionnement frontal sévère
  - Troubles psychiatriques : hallucinations chroniques, délires, confusion mentale, dépression sévère
  - Troubles de la personnalité : instabilité comportementale, mauvaise coopération, difficultés d'adaptation familiale ou sociale

### 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 :

- 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 (clinique et/ou vidéo ou analyse du mouvement)
- Une IRM encéphalique évaluant l'atrophie cérébrale et recherchant des

	<p>anomalies contre indiquant l'intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Une évaluation neuropsychologique (pour éliminer une démence débutante)</li> <li>▪ Un examen clinique général</li> <li>▪ Une évaluation psychiatrique le cas échéant</li> </ul> <p>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.</p> <p>Le neurologue a un intérêt marqué (soit plus de 50 % de son activité) pour le traitement des 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.</p> <p>Le centre de stimulation cérébrale profonde doit posséder :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ un service d'hospitalisation intégrant une unité de pathologie du mouvement</li> <li>▪ un service de neurochirurgie</li> <li>▪ un service d'imagerie intégrant la neuroradiologie stéréotaxique</li> <li>▪ un service d'explorations fonctionnelles neurophysiologiques</li> <li>▪ La plate-forme technique nécessaire à l'intervention regroupe :</li> <li>▪ un équipement de neurophysiologie pour la stimulation et/ou l'enregistrement per opératoire</li> <li>▪ un système d'imagerie avec une IRM de plus de 1 Tesla</li> <li>▪ un cadre de stéréotaxie en salle d'opération</li> </ul> <p>La téléradiologie peut être utile en cas d'imagerie supplémentaire par ventriculographie et peut donc faire partie de la plate-forme technique.</p> <p>Le système de stimulation cérébrale profonde 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.</p>
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Amélioration du SA :	Absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du système LIBRA par rapport au système ACTIVA.
Type d'inscription :	<b>Nom de marque</b>
Durée d'inscription :	<b>5 ans</b>
Conditions de renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations associée à la mise en place d'un suivi des patients ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde.
Population cible :	De l'ordre de 800 patients implantés par an (population rejointe) dont environ la moitié au titre de remplacement de générateur.

## ARGUMENTAIRE

### Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

#### ■ Modèles et références

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

- Stimulateur neurologique implantable simple canal LIBRA, réf. 6608 (un stimulateur en stimulation unilatérale ; deux stimulateurs en stimulation bilatérale).
- Stimulateur neurologique implantable double canal LIBRA XP, réf. 6644 (stimulation bilatérale).
- Sondes électrodes quadripolaires (DBS réf. 6142, 6143, 6144, 6145, 6146, 6147, 6148, 6149)
- Extensions (réf. 6345, 6346)
- Programmeur LIBRA (réf. 6850).

#### ■ Conditionnement

Unitaire stérile

#### ■ Applications

Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, au stade des complications motrices invalidantes avec un traitement médicamenteux optimisé.

### Historique du remboursement

Première demande d'inscription.

### Caractéristiques du produit et de la prestation associée

#### ■ Marquage CE

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

#### ■ Description

Le système LIBRA est disponible en deux configurations : LIBRA et LIBRA XP.

En stimulation unilatérale le système se compose d'un stimulateur simple canal LIBRA. En stimulation bilatérale il utilise un stimulateur double canal LIBRA XP ou deux stimulateurs LIBRA. Des sondes électrodes quadripolaires sont utilisées et des extensions permettent la connexion ; un programmeur est fourni.

#### ■ Fonctions assurées

Stimulation cérébrale profonde de régions cibles du cerveau incluant le globus pallidus interne ou le noyau sous-thalamique.

La longévité estimée par le fabricant avec des paramètres de stimulation moyens (largeur d'onde 65 µs, fréquence 145 Hz et intensité 2,1 mA) est de 5,5 ans pour le stimulateur unilatéral LIBRA et de 6 ans pour le stimulateur bilatéral LIBRA XP.

## ■ 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

Le rapport effet thérapeutique/effets indésirables est argumenté à l'aide de la similarité technique avec le système ACTIVA, dont les données cliniques ont déjà été examinées par la Commission<sup>1</sup>, et d'une étude clinique non publiée spécifique à LIBRA (voir annexe).

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 (heures)	11,2 ± 4,5 h	8,9 ± 2,9 h	
Evolution J90 / J0	4,32 h	1,76 h	0,003

Parmi les 407 événements indésirables enregistrés chez 109 malades durant l'étude, 5 hématomes cérébraux ont été jugés graves :

- 3 apparus 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.

Malgré des réserves méthodologiques, les résultats de cette étude sont considérés par les experts comme concordants avec ceux déjà enregistrés dans la littérature internationale, avec le système ACTIVA<sup>2 3</sup>.

<sup>1</sup> Avis ACTIVA du 3 novembre 2004, du 15 avril 2008 et du 15 juin 2010.

<sup>2</sup> Deuschl et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2006; 355 : 896-908

<sup>3</sup> Weaver 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

## 1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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

## 2. Intérêt de santé publique

### 2.1 Gravité de la pathologie

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

***La pathologie visée est associée 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

En France, on estime qu'environ 100.000 personnes sont atteintes de la maladie de Parkinson<sup>4</sup>. De plus une étude a estimé la prévalence de la maladie de Parkinson traitée à 143.000 patients pendant l'année 2000<sup>5</sup>. Ces données ne permettent cependant pas d'isoler la population correspondant aux critères de sélection de la stimulation cérébrale profonde<sup>6</sup>. D'après le Livre Blanc publié en 2010, 5 à 10% des patients parkinsoniens seraient concernés (avis d'expert non argumenté)<sup>7</sup>, soit de l'ordre de 5.000 à 14.300 patients prévalents.

### 2.3 Impact

Le système LIBRA répond à des besoins déjà couverts par le système ACTIVA.

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

<sup>4</sup> Guides ALD n°16 – Maladie de Parkinson ; [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>5</sup> Bertin N, Chantelou ML, Vallier N, et al. Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'Assurance maladie en 2000 en France métropolitaine Rev Med Ass Maladie 2005;36(2):113-122

<sup>6</sup> Avis ACTIVA du 3 novembre 2004.

<sup>7</sup> Premiers Etats Généraux des personnes touchées par la maladie de Parkinson. Livre blanc. Association France Parkinson. Avril 2010.

## Éléments conditionnant le Service Attendu

### ■ Spécifications techniques minimales

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

### ■ Modalités d'utilisation et de prescription

Patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique qui répondent aux critères de sélection suivants :

1. Age inférieur à 70 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)
3. Stade de Hoehn & Yahr supérieur ou égal à 3 en phase "off", sauf pour les formes où domine le tremblement unilatéral sévère
4. Score de l'échelle de Schwab & England < 70%
5. Présence de complications provoquées par la L-Dopa : fluctuations "on-off" et dyskinésies ;
  - Durée de la période "off" supérieure ou égale à 2 (2 = 26 à 50% de la journée)
  - Durée des dyskinésies supérieure ou égale à 2 (2 = 26 à 50% de la journée)
  - Incapacité liée aux dyskinésies supérieure ou égale à 2 (2 = incapacité modérée)
6. Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par l'un au moins des symptômes suivants
  - Tremblement permanent, de grande amplitude, interférant avec les actes moteurs,
  - Akinésie supérieure ou égale à 3-4 pour au moins un item des mouvements répétitifs de l'UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale)
  - Incapacité à se lever de sa chaise
  - Incapacité à se retourner dans son lit
  - Dystonie douloureuse en période "off"
7. Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas
8. Bon état général

### 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-indication d'ordre général :
  - Mauvais état général
  - Patient ayant une pathologie associée durable (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, ou bien par AINS ou DoperGINE présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenue après une chirurgie précédente pour maladie de Parkinson)
4. Contre-indication d'ordre psychiatrique :
  - Déficit cognitif : démence, dysfonctionnement frontal sévère
  - Troubles psychiatriques : hallucinations chroniques, délires, confusion mentale, dépression sévère
  - Troubles de la personnalité : instabilité comportementale, mauvaise coopération, difficultés d'adaptation familiale ou sociale »

### 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 :

- 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 (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)
- 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 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 de stimulation cérébrale profonde 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

Les données disponibles ne permettent pas de comparer les résultats cliniques obtenus par les différents systèmes de neurostimulation cérébrale profonde existants.

***La commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du système LIBRA par rapport au système ACTIVA.***

## Conditions de renouvellement et durée d'inscription

### **Conditions de renouvellement :**

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

### **Durée d'inscription :**

5 ans.



## Population cible

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

Lors des précédentes évaluations de la commission concernant la stimulation cérébrale profonde<sup>8</sup>, la population cible était estimée dans la maladie de Parkinson, sur avis d'expert, à environ 150 patients incidents par an en France et de l'ordre de 2 300 patients prévalents.

Ces données peuvent être confrontées avec les données d'activité d'implantation recensées par le PMSI (population rejointe). Au titre des années 2007 à 2010 le PMSI fait état d'une activité d'implantation concernant la neurostimulation cérébrale profonde plus soutenue :

Code Acte	Libellé	Activité 2007	Activité 2008	Activité 2009	Activité 2010
AALB001	Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique	466	449	463	454
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale	549	540	483	468
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale	367	436	434	500

De l'ordre de 1.000 primo-implantations et changement de générateur de stimulation cérébrale sont pratiqués chaque année, concernant l'ensemble des indications du système ACTIVA (maladie de Parkinson, tremblements invalidants sévères et dystonie primaire). La maladie de Parkinson, concernerait environ 80% des cas incidents<sup>9</sup>, soit environ 800 patients par an.

D'après les experts l'activité est stabilisée, sans file d'attente dans l'indication de la maladie de Parkinson. Elle intègre déjà le recours à la stimulation cérébrale à un stade plus précoce de la maladie de Parkinson (notamment chez des patients au stade 3 de Hoehn & Yahr en phase OFF).

***Au total, la population cible de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson ne peut être estimée avec précision. Il existe des incertitudes sur le nombre total de cas incidents. Le nombre de 800 patients parkinsoniens implantés par an peut être proposé (population rejointe), dont la moitié au titre de remplacement de générateur.***

<sup>8</sup> Avis ACTIVA du 3 novembre 2004 et du 15 avril 2008

<sup>9</sup> Avis ACTIVA du 15 juin 2010

## ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Protocole St Jude C-04-01, rapport du 12/10/2010 (non publié) A clinical evaluation of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus using the ANS totally implantable deep brain stimulation system as an adjunctive treatment for reducing some of the symptoms of advanced levodopa-responsive Parkinson's disease that are not adequately controlled with medication.
Type de l'étude	Prospective, randomisée, contrôlée, ouverte.
Date et durée de l'étude	2005 à 2010
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité de la stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques, délivrée par le système LIBRA dans le traitement symptomatique de maladie de Parkinson évoluée, partiellement contrôlée par la L-DOPA.
<b>METHODE</b>	
Critères d'inclusion	<p>Patients entre 18 et 80 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atteints de maladie de Parkinson depuis au moins cinq ans, souffrant d'état de blocage (« <i>non-on time</i> ») six heures par jour ou plus, documentés dans le journal quotidien du patient comme blocage ou comme une dyskinésie modérée à sévère pendant les heures de marche ;</li> <li>- répondeur à la L-DOPA ;</li> <li>- avec symptômes parkinsoniens quantifiés par l'échelle motrice UPDRS s'améliorent d'au moins 33 % après la prise médicamenteuse ;</li> <li>- souhaitant maintenir la prise médicamenteuse aux doses déterminées lors de l'optimisation du traitement au moins un mois avant l'inclusion et disponible pour les consultations pendant toute la durée de l'étude ;</li> <li>- ayant suivi une formation à la tenue d'un journal quotidien, lors de laquelle 75 % des évaluations du patient concordaient avec celles du formateur.</li> </ul>
Cadre et lieu de l'étude	15 établissements, États-Unis
Produits étudiés	LIBRA et LIBRA XP
Critère de jugement principal	Comparaison de la durée de la période quotidienne d'autonomie motrice (« <i>période ON</i> »), de patients avec stimulation activée ou non, 90 jours post-implantation et avec prise de médicament.
Critères de jugement secondaires	Proportion de patients pour lesquels la durée de la période quotidienne d'autonomie motrice a augmenté de plus de deux heures à 90 jours; incidence des effets secondaires ; échelles UPDRS-III, UPDRS, qualité de vie (PDQ39), indice Pittsburg de qualité du sommeil, grade de Hoehn et Yahr, évaluation globale du résultat par le patient et le soignant, taux de satisfaction des patients. Recueil des événements indésirables.
Taille de l'échantillon	L'échantillon a été calculé avec pour hypothèse la détection d'une différence de 3 h entre les deux groupes, avec $\alpha = 0,05$ et $\beta = 0,2$ . L'échantillon est de 116 patients randomisés avec un rapport 3 pour un.
Méthode de randomisation	Méthode non détaillée
Méthode d'analyse des résultats	Analyse de covariance.
<b>RESULTATS</b>	
Nombre de sujets analysés	168 patients inclus, 136 implantés (dont 101 randomisés dans le groupe stimulation et 35 dans le groupe avec activation après 90 jours), tous revus à 3 et 6 mois (135 revus à 12 mois).
Durée du suivi	12 mois
Critère principal	A 90 jours, période quotidienne d'autonomie motrice de $11,2 \pm 4,5$ h dans le groupe stimulation (n=101), et de $8,9 \pm 2,9$ h dans le groupe contrôle (n=35), soit une augmentation de 4,32 h vs 1,76 h ( $p = 0,003$ ).
Critères secondaires	<p><u>Evénements indésirables</u></p> <p>407 événements indésirables en tout ont été rapportés chez 109 malades, dont 5 hématomes cérébraux:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 préalablement à l'implantation, lors de l'enregistrement par microélectrodes ;</li> <li>- 2 post implantation décelés par imagerie, d'évolution spontanée favorable et sans séquelles à distance de l'intervention</li> </ul>

	Comparaisons intergroupe			
		Groupe stimulation (n=101)	Groupe contrôle (n=35)	p
	Gain > 2 h d'autonomie par jour (% patients à J90)	72,3 %	38,2 %	<0,001
	Consommation quotidienne en équivalent L-Dopa	J0 : 1 311 ± 615 mg J90 : 864 ± 551 mg	J0 : 1 459 ± 991 mg J90 : 1 272 ± 60 mg	
	Scores avant/après			
		J0 (n=136)	J180 (n=136)	p
	UPDRS III	41,6 ± 11,9	25,1 ± 10,2	<0,001
	PDQ-39	63,2 ± 14,5	52,8 ± 14,5	<0,001
		Δ	p	
	Gain période quotidienne d'autonomie motrice J180 / J0	4,9 h ± 4,2 h (n=136)	<0,001	
	Gain période quotidienne d'autonomie motrice J365 / J0	5 h ± 4,1 h (n=135)	<0,001	
Remarques méthodologie	<p>Etude réalisée en ouvert.</p> <p>Le critère principal correspond à un suivi à court terme (imposé par le schéma de l'étude, avec groupe contrôle non stimulé jusqu'à l'évaluation à 90 jours).</p>			