

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

## AVIS DE LA CNEDiMTS

28 janvier 2020

*Faisant suite à l'examen du 17/12/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 03/01/2020. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 28/01/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 28/01/2020.*

**CONCLUSIONS****ACTIVA SC**, système non rechargeable simple canal pour stimulation cérébrale profonde (SCP)

Demandeur : Medtronic (France)

Fabricant : Medtronic Inc. (Etats-Unis)

*Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)*

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indications retenues : | <ul style="list-style-type: none"><li>– Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab &amp; England <math>\leq 70\%</math> à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ;</li><li>– Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, dans le cadre du tremblement essentiel ;</li><li>– 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 compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable, ou en primo-implantation.</li></ul> |
| Service Rendu (SR) :   | <b>Suffisant</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Comparateur retenu :   | Absence d'alternative thérapeutique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Amélioration du SR :   | <ul style="list-style-type: none"><li>– <b>ASR de niveau I</b> dans le traitement de la maladie de Parkinson et de la dystonie primaire généralisée ;</li><li>– <b>ASR de niveau II</b> dans le traitement des tremblements invalidants sévères.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Type d'inscription :   | Nom de marque                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Durée d'inscription :  | 5 ans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Données analysées : | <p>Par rapport à l'avis de la Commission du 10/02/2015, les données suivantes ont été analysées :</p> <p><u>Données non spécifiques :</u></p> <p><i>Dans la maladie de Parkinson :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les <b>recommandations du NICE</b> (2017) sur le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients adultes ;</li> <li>– L'<b>évaluation canadienne de la CADTH</b> (2018) évaluant notamment l'efficacité clinique de la stimulation cérébrale profonde dans le traitement de la maladie de Parkinson ;</li> </ul> <p><i>Dans la dystonie primaire généralisée :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La <b>méta-analyse de Rodrigues et al.</b> (2019), regroupant 2 ECR totalisant 102 patients atteints de dystonie généralisée, segmentaire et focale. L'objectif était de comparer l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde à une stimulation « sham » sur les critères de jugements principaux de sévérité de la dystonie (score moteur et incapacité : BFMDRS et TWSTRS) à 3 mois.</li> </ul> <p><u>Données spécifiques</u></p> <p><i>Dans les 3 indications retenues :</i></p> <p>L'étude « <b>Product Surveillance Registry (PSR) for DBS Therapy</b> », prospective, multicentrique portant sur 491 patients inclus dans 7 centres français et 2 537 patients inclus dans 38 centres aux Etats-Unis, en Europe et en Amérique Latine à partir de 2009 jusqu'au 31 octobre 2018. L'objectif était d'évaluer les événements indésirables et la qualité de vie des patients traités par stimulation cérébrale profonde de la gamme ACTIVA.</p> |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Éléments conditionnant le SR :                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Spécifications techniques :</li> <li>- Modalités de prescription et d'utilisation :</li> </ul> | <p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.</p> <p>Celles mentionnées au chapitre 05.2.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription                                           | Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Population cible :                                                                                                                      | <p>La population cible ne peut être estimée avec précision. A titre informatif, la population rejointe des stimulateurs cérébraux profonds (simple ou double canal) dans l'ensemble des indications retenues est de l'ordre de 1 600 patients par an :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 550 patients par an en primo-implantation ;</li> <li>– 1 050 patients par an nécessitant un remplacement de générateur.</li> </ul> <p>Le nombre de stimulateurs simple canal non rechargeables implantés en 2018 était de l'ordre de 530 dont 280 en remplacement de générateur et 250 en primo-implantation ou remplacement de générateur.</p> |
| Informations relatives aux données personnelles                                                                                         | <p><u>Protection des données à caractère personnel</u></p> <p>Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical ACTIVA SC n'implique pas un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article n'a pas été produit.

*L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMTS. L'avis de la CNEDiMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.*

Avis 2 définitif

## ARGUMENTAIRE

### 01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement 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 sont les suivants :

| Gamme / Composants                                                                                                                                                                     | Références                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Système de stimulation cérébrale profonde : ACTIVA SC</b><br>Stimulateur implantable simple canal, non rechargeable (utilisé en remplacement d'un stimulateur simple canal SOLETRA) | 37602                                 |
| <b>Système de stimulation cérébrale profonde : ACTIVA SC</b><br>Stimulateur implantable simple canal, non rechargeable (utilisé en primo-implantation ou pour son propre remplacement) | 37603                                 |
| <b>Électrodes</b><br>Électrodes conventionnelles                                                                                                                                       | 3387-28, 3387-40,<br>3389-28, 3389-40 |
| <b>Extensions</b>                                                                                                                                                                      | 37086-40, 37086-60,<br>37086-95       |
| <b>Télécommande patient</b>                                                                                                                                                            | 37642                                 |

#### 01.2. CONDITIONNEMENT

- **Unitaire stérile** pour tous les éléments implantables : le stimulateur, les électrodes, les extensions.
- **Unitaire non stérile** pour la télécommande.

#### 01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

- **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. COMPARATEURS REVENDIQUES

Le comparateur revendiqué par le demandeur est l'**absence d'alternative thérapeutique**.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

Le système ACTIVA SC a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 3 mai 2011<sup>1</sup>, et est inscrit au chapitre 4 du titre III de la LPPR prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, par arrêté du 18 novembre 2011<sup>2</sup>, dans les indications relatives à la maladie de Parkinson, aux tremblements invalidants sévères et à la dystonie primaire chronique généralisée.

Par la suite la Commission a émis les avis :

- du 15 janvier 2013<sup>3</sup>, ajoutant des kits d'extensions pour ACTIVA SC ;
- du 10 février 2015<sup>4</sup>, recommandant le renouvellement d'inscription du système ACTIVA SC.

## 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 SC est un système de stimulation cérébrale profonde simple canal non rechargeable comprenant :

- un **stimulateur/générateur d'impulsions** (boîtier) simple canal (volume de 28 cm<sup>3</sup>, poids de 45 g pour le modèle 37602, volume de 27cm<sup>3</sup>, poids de 44 g pour le modèle 37603). Il est destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée généralement située près de la clavicule ;
- une **électrode de stimulation conventionnelle** quadripolaire (4 plots) de forme cylindrique, destinée à être implantée en partie dans le parenchyme cérébral pour transporter le signal de stimulation vers des régions cérébrales précises ;
- une **extension** raccordant l'électrode au stimulateur ;
- une **télécommande** permettant au patient de piloter le fonctionnement du stimulateur (marche/arrêt), de régler certains paramètres de stimulation dans les limites précédemment définies par le médecin, de vérifier l'état de la pile du neurostimulateur et d'afficher un message rappelant de vérifier l'état de la pile du neurostimulateur.

Le stimulateur ACTIVA SC produit des impulsions dont la durée est comprise entre 60 et 450 µs, à des fréquences allant de 2 à 250 Hz. Il est doté d'une batterie non rechargeable dont la durée de vie dépend notamment des paramètres de stimulation (amplitude, fréquence, durée d'impulsion, nombre de plots actifs utilisés) et du nombre d'heure de stimulation par jour. Lorsque la batterie est épuisée, son remplacement est nécessaire.

Un **programmeur médecin** permet au praticien d'interroger le stimulateur et de régler les paramètres du système de stimulation.

---

<sup>1</sup> Avis de la Commission du 03/05/2011 relatif au système ACTIVA SC, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2011 [\[lien\]](#)

<sup>2</sup> Arrêté du 18 novembre 2011 relatif à l'inscription du système ACTIVA SC de la société MEDTRONIC France 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. [\[lien\]](#)

<sup>3</sup> Avis de la Commission du 15/01/2013 relatif au système ACTIVA SC, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2013 [\[lien\]](#)

<sup>4</sup> Avis de la Commission du 10/02/2015 relatif au système ACTIVA SC, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2015. [\[lien\]](#)

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

La stimulation cérébrale profonde (SCP) 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 sous contrôle radiologique, électrophysiologique et clinique principalement au niveau des régions cibles suivantes du cerveau :

- le noyau subthalamique (NST) pour la maladie de Parkinson (SCP-NST) ;
- le globus pallidus interne (GPi) pour la maladie de Parkinson et la dystonie (SCP-GPi) ;
- le noyau ventral intermédiaire (Vim) du thalamus pour les tremblements essentiels invalidants (SCP-Vim).

Le système ACTIVA SC simple canal permet d'effectuer une stimulation unilatérale mais l'implantation de deux ACTIVA SC permet de réaliser une stimulation bilatérale. La stimulation est modulable et réversible.

Dans la maladie de Parkinson, la stimulation du NST agit sur l'akinésie, la rigidité, le tremblement et la « dystonie du off ». La stimulation du GPi vise à atténuer notamment l'akinésie et la rigidité.

### 03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 60, 18/10/2019), les actes associés aux implants de stimulation cérébrale profonde sont référencés sous le chapitre « Système nerveux central, périphérique et autonome ».

| Actes          | Libellés                                                                                                     |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AALB001</b> | Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique         |
| <b>AAGB001</b> | Ablation d'électrode intracérébrale, par voie transcutanée                                                   |
| <b>AALA004</b> | Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale                                           |
| <b>AZGA001</b> | Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central                               |
| <b>AAKA001</b> | Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale                                              |
| <b>AAMP387</b> | Réglage secondaire d'un paramètre de système de stimulation cérébrale profonde                               |
| <b>AAMP173</b> | Réglage secondaire de plusieurs paramètres de système de stimulation cérébrale profonde                      |
| <b>AAMP003</b> | Réglage secondaire des paramètres de chaque plot de système de stimulation cérébrale profonde [cartographie] |

## 04 SERVICE RENDU

### 04.1. INTERET DU PRODUIT

#### 04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE

##### 04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis relatif à l'inscription du système ACTIVA SC du 03/05/2011<sup>5</sup>, la Commission a considéré que les données du système ACTIVA du 15/06/2010<sup>5</sup> étaient extrapolables au système ACTIVA SC et s'est prononcée pour un **service attendu suffisant avec une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du système ACTIVA SC par rapport au système ACTIVA (comprenant le stimulateur SOLETRA)** dans les formes invalidantes de la maladie de Parkinson, de dystonie primaire généralisée pharmaco-résistante et dans les tremblements invalidants sévères.

Dans son avis du 10/02/2015<sup>4</sup> relatif au renouvellement d'inscription d'ACTIVA SC, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec :

- une **amélioration du service rendu majeure (ASR I)** par rapport à **l'absence d'alternative** à la stimulation cérébrale profonde dans les formes invalidantes de la maladie de Parkinson et dans la dystonie primaire généralisée pharmaco-résistante ;
- une **amélioration du service rendu importante (ASR II)** par rapport à **l'absence d'alternative** à la stimulation cérébrale profonde dans les tremblements invalidants sévères.

Les conclusions de la CNEDiMTS ont été octroyées sur la base des éléments suivants :

##### ▪ Dans la maladie de Parkinson idiopathique :

- Trois nouvelles études contrôlées randomisées :
  - Une étude prospective, multicentrique EARLYSTIM<sup>6</sup> portant sur 251 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce (18 à 60 ans à un stade de Hoehn & Yard < 3) suivis 2 ans comparant la SCP KINETRA ou SOLETRA associée à un traitement médicamenteux *versus* le traitement médicamenteux seul en termes de qualité de vie estimée à l'aide du questionnaire PDQ-39<sup>7</sup>.
  - Une étude multicentrique<sup>8</sup> portant sur 315 patients suivis 1 an comparant la SCP KINETRA associée à un traitement médical optimisé *versus* le traitement médical seul en termes de qualité de vie estimée à l'aide du questionnaire PDQ-39<sup>7</sup>.
  - Une étude multicentrique<sup>9</sup> se prolongeant par une phase non randomisée portant sur 255 patients suivis 6 mois et comparant le taux d'idées suicidaires évalué par le score UPDRS-I<sup>10</sup> chez les patients traités par la SCP KINETRA par rapport aux patients recevant un traitement médical optimisé.

##### ▪ Dans les tremblements invalidants sévères : une revue systématique <sup>11</sup> analysant 430 patients inclus atteints de tremblements essentiels dans 17 études.

<sup>5</sup> Avis de la Commission du 15/06/2010 relatif au système ACTIVA SC, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2010 [lien](#)

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Parkinson's Disease Questionnaire - 39 (PDQ-39) : questionnaire spécifique de la maladie de Parkinson à 39 items (score total de 0 à 100, croissant avec l'altération des fonctions).

<sup>8</sup> Williams A, 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. 2010 ; 9(6):581-591.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Unified Parkinson's Disease Rating Scale I (UPDRS-I) : échelle spécifique à la maladie de Parkinson sur l'état mental, comportemental et thymique (score total de 0 à 16 : un score élevé traduit un niveau de morbidité important)

<sup>11</sup> Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. Mov Disord. 2010 Aug 15;25(11):1550-1559

- **Dans la dystonie primaire généralisée chronique** : une série de cas prospectif<sup>12</sup> ayant suivi à long terme 38 des 40 patients inclus dans l'étude Kupsh *et al.*<sup>13</sup> (examinée par la Commission en 2008). Parmi les 38 patients, 32 ont été suivis à 5 ans.

#### Conditions de renouvellement

Dans les trois indications, dans son avis relatif à l'inscription du système ACTIVA SC du 03/05/2011<sup>1</sup>, la Commission a formulé des conditions de renouvellement suivantes : « 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.** »

Lors du deuxième renouvellement d'inscription datant du 10/02/2015<sup>4</sup>, la Commission a réitéré sa demande d'étude post-inscription en précisant que « **le renouvellement sera subordonné à la transmission de données cliniques concernant le 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 et aux données de l'étude PREDI-STIM** ».

#### **04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES**

Les publications suivantes ont été fournies par le demandeur : 9 études cliniques, 3 méta-analyses, 1 revue systématique de la littérature, 2 rapports d'évaluation technologique, 1 guide du parcours de soins de la HAS et 5 recommandations professionnelles.

Parmi toutes ces données, les études et recommandations suivantes n'ont pas été retenues dans les indications suivantes :

- **Maladie de parkinson idiopathique**
  - L'étude PREDI-STIM<sup>14</sup> est une étude prospective multicentrique française dont l'objectif principal était de déterminer les facteurs prédictifs préopératoires de la réponse à la stimulation subthalamique à 1 an, 3 ans et à 5 ans, en termes de qualité de vie chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Les critères d'inclusion regroupaient notamment les patients atteints de maladie de Parkinson traités par SCP bilatérale du noyau subthalamique (SCP-STN). Le critère de jugement principal était l'amélioration de la qualité de vie à 1 an selon l'échelle PDQ-39<sup>10</sup> > 20%. La date à laquelle est prévue la dernière inclusion des patients permettant d'analyser le critère de jugement principal est estimée à Novembre 2019. La date de collecte des résultats à 5 ans est estimée à Novembre 2024. Cette étude n'a pas été retenue car les inclusions étant en cours, les résultats n'étaient pas rapportés ;
  - La méta-analyse (Xie *et al.* 2016<sup>15</sup>) et une analyse secondaire d'un essai contrôlé randomisé (ECR) (L'hommée *et al.* 2017<sup>16</sup>) car elles ont déjà été analysées dans le rapport d'évaluation technologique canadien de la CADTH<sup>17</sup> présenté ci-dessous ;

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

<sup>13</sup> Kupsch A, Benecke R, Müller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1978-1990.

<sup>14</sup> PREDI-STIM: Predictive Factors and Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease (Identifiant: ClinicalTrials.gov: NCT02360683) [[lien](#)]

<sup>15</sup> Xie C.-L., Shao B., Chen J., Zhou Y., Lin S.-Y., Wang W.-W. Effects of neurostimulation for advanced Parkinson's disease patients on motor symptoms: a multiple-treatments meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports.* 2016;6(1) doi: 10.1038/srep25285.25285

<sup>16</sup> L'hommée E, Wojtecki L, Czernecki V, Witt K, Maier F, Tonder L, et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol.* mars 2018;17(3):223-31

<sup>17</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2018 [[lien](#)]

- Un ECR monocentrique (Bjerknes *et al.* 2018<sup>18</sup>) car les groupes de patients comparés ne permettaient pas d'évaluer l'efficacité spécifique de la SCP (comparaison de deux techniques d'enregistrement électrophysiologique par microélectrodes) et les deux groupes n'étaient pas implantés par les mêmes systèmes de SCP ;
  - Une étude bicentrique (Abbes *et al.* 2018<sup>19</sup>) car les types de systèmes de SCP implantés n'étaient pas décrits ;
  - 1 étude (Cury *et al.* 2017<sup>20</sup>) pour son caractère rétrospectif monocentrique.
- **Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel**
- Deux études (Kundu *et al.* 2018<sup>21</sup> et Cury *et al.* 2017<sup>20</sup>), car il s'agit d'études rétrospectives monocentriques et dont les résultats n'étaient pas individualisés en fonction des types de dispositif ;
  - Une étude (Klein *et al.* 2017<sup>22</sup>) car il s'agit d'une étude monocentrique ne précisant pas le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude et dont les résultats n'étaient pas individualisés en fonction des types de systèmes de SCP.
- **Dystonie primaire généralisée chronique**
- Deux recommandations professionnelles (Albanese *et al.* 2019<sup>23</sup>, Dressler *et al.* 2016<sup>24</sup>) car leur méthodologie n'était pas décrite ;
  - Une revue systématique de la littérature (Hale *et al.* 2018<sup>25</sup>) car sur les 19 études analysées, 16 étaient publiées avant l'année 2015 et n'avaient pas été retenues dans le précédent avis de la Commission de 2015, et les 3 autres études publiées à partir de 2015 étaient rétrospectives monocentriques ;
  - Trois études (Cury *et al.* 2017<sup>20</sup>, Park *et al.* 2017<sup>26</sup>, Meoni *et al.* 2017<sup>27</sup>) pour leurs caractères rétrospectifs monocentriques ;
  - Une méta-analyse (Moro *et al.* 2017<sup>28</sup>) en raison du faible niveau de preuve des 24 études incluses entre janvier 1990 et novembre 2015 (aucune étude interventionnelle, ni d'étude contrôlée), de la grande diversité des patients inclus dans l'étude rendant les populations non comparables (indications mixtes) et de la forte hétérogénéité des résultats.

Les recommandations professionnelles suivantes (Rughani *et al.*<sup>29</sup>, Tamás *et al.*<sup>30</sup>, Bhatia *et al.*<sup>31</sup>) et le guide du parcours de soins de la HAS sur la maladie de Parkinson<sup>32</sup> sont rapportés dans la partie « Place dans la stratégie thérapeutique ».

<sup>18</sup> Bjerknes S, Toft M, Konglund AE, Pham U, Waage TR, Pedersen L, et al. Multiple Microelectrode Recordings in STN-DBS Surgery for Parkinson's Disease: A Randomized Study: Microelectrode Recordings in STN-DBS Surgery. *Mov Disord Clin Pract.* mai 2018;5(3):296-305.

<sup>19</sup> Abbes M, Lhommée E, Thobois S, Klinger H, Schmitt E, Bichon A, et al. Subthalamic stimulation and neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: results from a long-term follow-up cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2018;89(8):836-43.

<sup>20</sup> Cury RG, Fraix V, Castrioto A, Pérez Fernández MA, Krack P, Chabardes S, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology.* 26 sept 2017;89(13):1416-23

<sup>21</sup> Kundu B, Schrock L, Davis T, House PA. Thalamic Deep Brain Stimulation for Essential Tremor Also Reduces Voice Tremor: thalamic dbs reduces voice tremor. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* déc 2018;21(8):748-54.

<sup>22</sup> Klein J, Büntjen L, Jacobi G, Galazky I, Panther P, Zaehle T, et al. Bilateral thalamic deep brain stimulation for essential tremor in elderly patients. *J Neural Transm.* sept 2017;124(9):1093-6

<sup>23</sup> Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. *Eur J Neurol.* janv 2019;26(1):5-17.

<sup>24</sup> Dressler D, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, et al. Strategies for treatment of dystonia. *J Neural Transm.* mars 2016;123(3):251-8.

<sup>25</sup> Hale AT, Monsour MA, Rolston JD, Naftel RP, Englot DJ. Deep brain stimulation in pediatric dystonia: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2018 Nov 5.

<sup>26</sup> Park HR, Lee JM, Ehm G, Yang H-J, Song IH, Lim YH, et al. Long-Term Clinical Outcome of Internal Globus Pallidus Deep Brain Stimulation for Dystonia. Gonzalez-Alegre P, éditeur. *PLOS ONE.* 8 janv 2016;11(1):e0146644

<sup>27</sup> Meoni S, Fraix V, Castrioto A, Benabid AL, Seigneuret E, Vercueil L, et al. Pallidal deep brain stimulation for dystonia: a long term study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2017;88(11):960-7

<sup>28</sup> Moro E, LeReun C, Krauss JK, Albanese A, Lin J-P, Walleiser Autiero S, et al. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* avr 2017;24(4):552-60.

<sup>29</sup> Rughani A, Schwalb JM, Sidiropoulos C, Pilitsis J, Ramirez-Zamora A, Sweet JA, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation for the Treatment of Patients With Parkinson's Disease: Executive Summary. *Neurosurgery.* 1 juin 2018;82(6):753-6

Les données non spécifiques retenues sont :

▪ **Maladie de Parkinson idiopathique**

Deux évaluations technologiques ont été retenues :

– **Recommandation du *National Institut of Care and Excellence (NICE)* sur la prise en charge de la maladie de Parkinson, 2017<sup>33</sup>**

Il s'agit d'une recommandation du NICE portant sur le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients adultes. Cette recommandation a été élaborée à l'aide d'une revue systématique de la littérature (essais contrôlés randomisés) et d'avis d'experts. La qualité des données cliniques a été évaluée au moyen de la méthode GRADE (*Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Les recommandations incluses sont fondées sur des données cliniques de différentes qualités (de très faible à très bonne qualité). Les recommandations suivantes concernant la SCP ont été formulées :

- « *Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson au stade avancé doivent recevoir le meilleur traitement médical, qui peut comprendre l'administration discontinue et/ou perfusion continue sous-cutanée d'apomorphine.*
- *La SCP ne doit pas être envisagée chez les patients dont les symptômes sont bien contrôlés par les traitements médicamenteux.*
- *La SCP doit être réservée aux patients atteints de la maladie de Parkinson au stade avancé dont les symptômes ne sont plus contrôlés par les traitements médicamenteux ».*

– **Evaluation de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health : CADTH*), 2018<sup>17</sup>**

La CADTH a publié en décembre 2018 une évaluation dont l'objectif était de synthétiser les données scientifiques disponibles sur l'efficacité clinique, économique (rapport coût/efficacité) et les recommandations sur l'utilisation de la SCP dans le traitement de la maladie de Parkinson. Cette évaluation est une actualisation de la précédente évaluation effectuée par la CADTH en 2011<sup>34</sup>. Une recherche bibliographique a été réalisée entre le 01/01/2013 et le 15/11/2018. Au total, 8 publications analysant l'efficacité clinique de la SCP ont été identifiées dont 3 méta-analyses et 5 études cliniques (1 ECR, 1 analyse secondaire d'un ECR, 3 analyses post-hoc du même ECR). La plupart des publications évaluant l'efficacité clinique de la SCP présentait des résultats des critères de jugement suivant : état mental, comportement et humeur, activités de la vie quotidienne, examen moteur et complication du traitement. La CADTH indique dans ses conclusions générales :

- « *Les données cliniques concernant l'efficacité de la SCP dans la prise en charge de la maladie de Parkinson comparativement au traitement standard (traitement médical optimal) sont hétérogènes. Plusieurs paramètres distincts ont été utilisés pour quantifier l'efficacité clinique, ce qui rend difficile la compilation des données cliniques. De plus, le faible niveau de preuve des études cliniques entraîne une incertitude dans les résultats.*
- *Les résultats de trois revues systématiques, de cinq études cliniques (un ECR et quatre analyses secondaires d'ECR) indiquent que la stimulation cérébrale profonde pourrait être efficace dans la prise en charge des symptômes de la maladie de*

<sup>30</sup> Tamás G, Abrantes C, Valadas A, Radics P, Albanese A, Tijssen MAJ, et al. Quality and reporting of guidelines on the diagnosis and management of dystonia. *Eur J Neurol.* févr 2018;25(2):275-83.

<sup>31</sup> Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society: IPMDS Task Force on Tremor Consensus Statement. *Mov Disord.* janv 2018;33(1):75-87.

<sup>32</sup> Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Maladie de Parkinson. 2016 [lien]

<sup>33</sup> The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults. 2017. [lien]

<sup>34</sup> Deep brain stimulation for Parkinson's disease and neurological movement disorders: clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. (CADTH Rapid response report: reference list). Ottawa (ON): CADTH; 2011.

*Parkinson comparativement au traitement standard. Cependant des recherches supplémentaires sont nécessaires pour tirer des conclusions définitives.»*

- **Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel**

Aucune étude non spécifique n'a été retenue.

- **Dystonie primaire généralisée chronique**

Une méta-analyse a été retenue :

- **Rodrigues et al. 2019<sup>35</sup>**

Il s'agit d'une méta-analyse Cochrane dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la SCP comparée au placebo (une procédure « sham ») ou au traitement médicamenteux optimal ou à la chirurgie lésionnelle chez les patients adultes atteints de dystonies.

**Méthode :** Une revue systématique de la littérature a été réalisée entre 1993 et mai 2018 sur les bases Central (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Medline, Embase, 4 répertoires d'essais cliniques et d'autres bases de données de littérature grise. Les études retenues étaient des études randomisées contrôlées, comparant la SCP à une procédure « sham » ou au traitement médical optimal chez des patients adultes atteints de dystonie. Ont été exclus les essais dans lesquels les participants étaient leur propre témoin (avant et après l'essai clinique ou étude de stimulation on- et off-).

**Résultats :** Au total, 2 essais contrôlés randomisés multicentriques, en double aveugle (Kupsch et al. 2006<sup>13</sup> et Volkmann et al. 2014<sup>36</sup>) comparant la SCP (stimulateur modèle KINETRA) à une stimulation « sham » ont été inclus. Cent deux patients adultes d'âge moyen de 50 ans avec 52,9% d'hommes, atteints de dystonie généralisée, segmentaire et focale ont été inclus. La maladie était diagnostiquée depuis 16,7 ans en moyenne.

Concernant les critères de jugement principaux, les deux études rapportaient une amélioration des scores cliniques par rapport à la procédure « sham » (Kupsch et al. : amélioration du BFMDRS<sup>37</sup> de 14,4 unités (IC95% = 8,0 – 20,8 ; N=40) ; Volkmann et al. : amélioration du TWSTRS<sup>38</sup> total de 9,8 unités (IC95% = 3,52 – 16,08 ; N=59), à 3 mois.

Concernant les événements indésirables, les résultats poolés des deux études indiquaient que le risque d'événements indésirables entre le groupe SCP et le groupe stimulation « sham » n'était pas statistiquement différent (RR=1,58 (IC95% = 0,98 – 2,54) ; I<sup>2</sup>=0% ; N=102). Les événements indésirables les plus fréquents rapportés étaient des infections des électrodes au site de stimulation (n=1 patient dans chaque groupe dans les deux études), des interventions chirurgicales pour le changement d'un composant du dispositif (2 patients dans le groupe stimulation « sham » de l'étude Volkmann et al.), et dans l'étude Kupsch et al. : des confusions post-opératoires (n=1), des convulsions (n=1), des hématomes (n=1), des dysarthries (n=1) dans le groupe SCP et des paralysies faciales dans le groupe stimulation « sham » (n=1).

*Il s'agit d'une méta-analyse de deux études présentant les limites suivantes : **absence d'aveugle de l'investigateur, critères secondaires évalués en ouvert pour l'essai Volkmann et al.** Les populations des deux études n'étaient pas cliniquement comparables mais cette limite a été prise en compte par une présentation séparée uniquement des critères de jugement d'efficacité de chaque sous-population.*

<sup>35</sup> Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia. Cochrane Movement Disorders Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 10 janv 2019 [cité 3 mai 2019]; Disponible sur: [lien](#)

<sup>36</sup>Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, Kuhn AA, Krauss JK, Poewe W, et al. the DBS study group for dystonia. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. Lancet Neurology 2014;13(9):875–84. Clinicaltrials.gov: NCT00148889; DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70143-7

<sup>37</sup>Burke-Fahn-Masden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) : échelle de mesure des mouvements et de l'incapacité de la dystonie dans les activités de la vie quotidienne (score total de 0 à 150 : un score élevé traduit un niveau de morbidité important)

<sup>38</sup>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) : échelle de mesure des mouvements et de la sévérité de la dystonie cervicale (score total de 0 à 85 : un score élevé traduit un niveau de morbidité important).

### 04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

- **Product Surveillance Registry (PSR) for DBS Therapy (protocole<sup>39</sup> et rapport clinique<sup>40</sup>)**

#### Méthode

Cette étude a été réalisée dans le cadre de la demande d'étude post-inscription de la Commission. Elle a été constituée à partir de deux registres consécutifs : ISPR<sup>41</sup> (inclusions des patients d'octobre 2009 à juin 2013) et PSR<sup>42</sup> (inclusion des patients à partir de juin 2013 jusqu'en 2018), prospectifs, multicentriques, internationaux dont les objectifs étaient d'évaluer la performance, la sécurité et l'efficacité des systèmes de SCP.

L'objectif de cette étude était de caractériser les événements indésirables (EI) et d'évaluer la qualité de vie des patients traités par SCP en fonction de leurs indications respectives. Les critères d'inclusion et de non-inclusion n'étaient pas décrits *à priori* au protocole. Le critère de jugement principal était la proportion de patient ayant eu un événement indésirable associé à un système de SCP pour chaque indication. Le calcul du nombre de sujet nécessaire n'a pas été réalisé à partir du critère de jugement principal. Tous les EI ont été revus par un comité d'adjudication indépendant.

Les 6 centres français (excepté le CHU de Montpellier) parmi les 21 centres français implantateurs de SCP ont été sélectionnés selon les critères suivants :

- Représentativité en termes de volume d'activité :
    - exclusion des centres effectuant moins de 10 implantations par an (représentant 3% des implantations en 2013) ;
    - pour les centres effectuant plus de 10 implantations par an, la représentativité a été analysée par quartile, en tenant compte des données de vente 2013 : centres de volume très important, important, moyen et petit ;
    - le volume total des centres sélectionnés représentait au minimum 30% des implantations en France, sur la base des données de vente 2013.
  - Représentation géographique : au moins 4 régions françaises représentées.
- Ces critères de sélection n'ont pas été définis *à priori* dans le protocole

#### Résultats

##### **Caractéristiques des centres**

Le gel de base de données a été réalisé au 31 octobre 2018.

Au total, 38 centres aux États-Unis, en Europe et en Amérique latine ont inclus 2 537 patients.

| Pays                                               | Nombre de patients, n (%) |
|----------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>France (N=7)</b>                                | <b>491 (19,4%)</b>        |
| Hôpital Henri Mondor – CHU de Créteil              | 159 (6,3%)                |
| Hôpital Pellegrin – CHU de Bordeaux                | 124 (4,9%)                |
| Hôpital de la Timone – CHU de Marseille            | 80 (3,2%)                 |
| Hôpital Roger Salengro – CHU de Lille              | 54 (2,1%)                 |
| Hôpital Pitié Salpêtrière – CHU de Paris (AP-HP)   | 45 (1,8%)                 |
| Hôpital Gui de Chauliac – CHU de Montpellier       | 16 (0,6%)                 |
| Hôpital Gabriel-Montpied – CHU de Clermont-Ferrand | 13 (0,5%)                 |
| <b>Autres pays (N=31)</b>                          | <b>2 046 (80,6%)</b>      |

N= nombre de centres, n : nombre de patients

<sup>39</sup> Product Surveillance Registry (PSR) Statistical Analysis Plan for French DBS Registry, Version 4, Medtronic, 14/02/2019

<sup>40</sup> Product Surveillance Registry (PSR) DBS Registry Final Clinical Study Report, Version 1, Medtronic, 23/06/2019

<sup>41</sup> Implantable Systems Performance Registry (ISPR) – Clinician Investigation Plan – Protocole NSP0010-10000 – Version 8.0, Medtronic, 30/07/2009

<sup>42</sup> Product Surveillance Registry (PSR) – Platform Base Protocol, Version 6, Medtronic, 07/03/2016

Les centres français ayant participé à l'étude représentaient environ 25-30% de l'activité annuelle d'implantation de SCP en France (hors CHU de Montpellier). En termes de volume d'activité, les quatre quartiles étaient représentés.

### **Caractéristiques des patients inclus**

Les patients inclus dans les centres français étaient majoritairement issus du registre PSR (97% ; 475/491) et les patients inclus dans le monde étaient issus à 53% (1 353/2 537) du registre PSR. Le nombre de patients inclus et leur statut d'implantation sont présentés dans le tableau ci-dessous.

| Statut d'implantation               | Patients inclus dans des centres français : « Patients France »<br>N=491 |               | Ensemble des patients inclus : « Patients Monde »<br>N=2 537 |               |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------|---------------|
|                                     | Patients                                                                 | SCP implantés | Patients                                                     | SCP implantés |
| Total, n                            | 491                                                                      | 649           | 2 537                                                        | 3 562         |
| Primo-implantation de SCP, n (%)    | 261 (53,2%)                                                              | 299 (46,1%)   | 1 704 (67,2%)                                                | 2 230 (62,6%) |
| Remplacement de SCP, n (%)          | 228 (46,4%)                                                              | 350 (53,9%)   | 749 (29,5%)                                                  | 1 302 (36,6%) |
| Statut inconnu du dispositif, n (%) | 2 (0,4%)                                                                 | 0 (0%)        | 84 (3,3%)                                                    | 30 (0,8%)     |

Les types de dispositifs implantés sont décrits ci-dessous.

|                  | Patients France (N=491)            | Patients Monde (N=2 537) |
|------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Modèles          | Nombre de neurostimulateurs, n (%) |                          |
| Activa PC        | 468 (72,1%)                        | 2 131 (59,8%)            |
| <b>Activa SC</b> | <b>124 (19,1%)</b>                 | <b>901 (25,3%)</b>       |
| Activa RC        | 45 (6,9%)                          | 420 (11,8%)              |
| Kinetra          | 0 (0,0%)                           | 12 (0,3%)                |
| Soletra          | 0 (0,0%)                           | 67 (1,9%)                |
| Autres           | 12 (1,8%)                          | 31 (0,9%)                |
| Total            | 649 (100%)                         | 3 562 (100%)             |

Les caractéristiques des patients sont décrites ci-dessous.

|                                                                                     | Patients France (N=491) | Patients Monde (N=2 537) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <b>Caractéristiques démographiques</b>                                              |                         |                          |
| - Age moyen (années)*                                                               | 60,2 (N=472)            | 61,9 (N=2 524)           |
| - Homme, n (%)                                                                      | 284 (59,9%) (N=475)     | 1555 (61,3%) (N=2 527)   |
| <b>Indications d'implantation du dispositif**, n (%)</b>                            | <b>N=472</b>            | <b>N=2 527</b>           |
| - Maladie de Parkinson                                                              | 340 (71,7%)             | 1630 (64,2%)             |
| - Tremblement essentiel                                                             | 76 (16,0%)              | 580 (22,9%)              |
| - Dystonie                                                                          | 31 (6,5%)               | 212 (8,4%)               |
| - Autres (Epilepsie, TOC...)                                                        | 27 (5,8%)               | 105 (4,6%)               |
| <b>Comorbidités</b>                                                                 | <b>N=475</b>            | <b>N=2 537</b>           |
| - Dépression (traitée)                                                              | 124 (26,1%)             | 478 (18,8%)              |
| - Trouble métabolique (dyslipidémie, diabète)                                       | 121 (25,5%)             | 579 (22,8%)              |
| - Hypertension                                                                      | 94 (19,8%)              | 619 (24,4%)              |
| - Trouble thyroïdien                                                                | 42 (8,8%)               | 195 (7,7%)               |
| - Maladie cardiaque (coronaropathie, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque) | 21 (4,5%)               | 215 (8,4%)               |
| - Maladie pulmonaire (BPCO, Asthme...)                                              | 14 (2,9%)               | 131 (5,2%)               |
| - Accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire (AIT)         | 12 (2,5%)               | 126 (4,9%)               |
| - Maladie hépatique, insuffisance rénale                                            | 7 (1,5%)                | 39 (1,5%)                |
| - Maladie vasculaire périphérique                                                   | 6 (1,3%)                | 31 (1,2%)                |

\* Trois patients ont été retirés du calcul par manque d'information sur le genre

\*\* Trois patients ont été retirés du calcul par manque d'information sur le statut du dispositif

### **Non inclusion**

Le nombre de patients non inclus et les raisons de non-inclusion étaient renseignés seulement pour les « Patients France » issus du registre PSR (n=475).

Parmi les 751 patients sélectionnés, 276 (36,8%) n'ont pas été inclus principalement à cause de leur incapacité de signer le consentement (53,6%).

### **Sorties d'étude / perdus de vue**

Parmi les 491 « Patients France » inclus, 86 (17,5%) étaient sortis d'étude dont 17 (3,5%) patients décédés. Les raisons de sorties d'étude spécifiques des « Patients France » n'étaient pas rapportées. Parmi les 2 537 « patients Monde » inclus, 873 patients (34,4%) étaient sortis d'étude dont 171 (6,7%) patients décédés et 45 (1,8%) retraits de consentements.

### **Déviations au protocole**

Trois-cent onze patients ont eu des déviations au protocole parmi 2 070 des 2 537 (81,6%) « Patients Monde », soit 18,4% données manquantes. Les déviations au protocole spécifiques aux « Patients France » n'ont pas été renseignées dans le rapport d'étude.

### **Durée moyenne de suivi**

La durée moyenne de suivi était de 31,0 ± 20,7 mois (0 – 106,7 mois) pour 2 442/2 537 (96,3%) « Patients Monde ». La durée moyenne de suivi spécifique aux « Patients France » n'a pas été renseignée.

### **Evènements indésirables**

#### **Décès**

Le tableau suivant présente le nombre de décès par indication au 31 octobre 2018.

| Indications                  | Patients France (N=491) | Patients Monde (N=2 537) |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Maladie de Parkinson, n (%)  | 14/340 (4,1%)           | 137/1 630 (8,4%)         |
| Tremblement essentiel, n (%) | 2/76 (2,6%)             | 27/580 (4,7%)            |
| Dystonie, n (%)              | 1/31 (3,2%)             | 6/212 (2,8%)             |
| Autres, n (%)                | 0/27 (0,0%)             | 1/105 (1,0%)             |
| <b>Total, (n%)</b>           | <b>17/491 (3,5%)</b>    | <b>171/2 537 (6,7%)</b>  |

Parmi les 17 décès survenus chez les « Patients France », 1 (5,9%) était possiblement lié au dispositif ou à la thérapie de stimulation et 2 (11,8%) étaient liés à la procédure d'implantation.

Parmi les 171 décès survenus chez les « Patients Monde », 2 (1,2%) étaient possiblement liés au dispositif ou à la thérapie de stimulation et 6 (3,5%) étaient liés ou possiblement liés à la procédure d'implantation.

#### **Autres évènements indésirables**

Concernant les « Patients France », 197 (40,1%) ont rapporté 331 évènements indésirables (EI) dont 109 (32,9%) évènements indésirables graves (EIG). Parmi les « Patients France » :

- 22 (4,5%) ont eu une infection du site d'implantation ;
- 13 (2,6%) ont eu une migration de l'électrode ;
- 7 (1,4%) ont eu un hématome cérébral ;
- 3 (0,6%) ont fait une tentative de suicide.

Cent soixante-seize EI (53,2%) étaient liés ou possiblement liés au dispositif ou à la thérapie de stimulation, 40 (12,1%) étaient liés ou possiblement liés à la procédure d'implantation. Cependant, l'imputabilité au dispositif/à la thérapie de stimulation et à la procédure d'implantation n'était pas spécifiée pour 91 EI (27,5%).

Concernant les « Patients Monde », 768 (30,3%) ont rapporté 1 427 EI dont 381 (26,7%) EIG. Parmi les « Patients Monde » :

- 76 (3,0%) ont eu une infection du site d'implantation ;
- 27 (1,1%) ont eu une migration de l'électrode.

Huit cent cinquante-deux EI (59,7%) étaient liés ou possiblement liés au dispositif ou à la thérapie de stimulation, 287 (20,1%) étaient liés ou possiblement liés à la procédure d'implantation. Un total de 79,5% des EI a été résolu. Cependant, l'imputabilité au dispositif/à

la thérapie de stimulation n'était pas spécifiée pour 267 EI (18,7%) et l'imputabilité à la procédure d'implantation n'était pas spécifiée pour 266 EI (18,6%).  
Les EI dont la fréquence des « Patients Monde » était < 0,5% n'ont pas été rapportés dans le rapport d'étude.

| Type d'EI*                            | Patients France (N=491) |                        |            |                         | Patients Monde (N=2 537) |                        |            |                         |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|------------|-------------------------|
|                                       | N EI                    | N patients avec EI (%) | N EIG      | N patients avec EIG (%) | N EI                     | N patients avec EI (%) | N EIG      | N patients avec EIG (%) |
| <b>Toutes indications confondues</b>  |                         |                        |            |                         |                          |                        |            |                         |
| <b>Total EI*</b>                      | <b>331</b>              | <b>197 (40,1%)</b>     | <b>109</b> | <b>89 (18,1%)</b>       | <b>1427</b>              | <b>768 (30,3%)</b>     | <b>381</b> | <b>294 (11,6%)</b>      |
| <b>EI cliniques**</b>                 | <b>263</b>              | <b>171 (34,8%)</b>     | <b>83</b>  | <b>75 (15,3%)</b>       | <b>1189</b>              | <b>670 (26,4%)</b>     | <b>316</b> | <b>256 (10,1%)</b>      |
| Dysarthries                           | 31                      | 31 (6,3%)              | 3          | 3 (0,6%)                | 50                       | 50 (2,0%)              | 3          | 3 (0,1%)                |
| Infections du site d'implantation     | 25                      | 22 (4,5%)              | 17         | 16 (3,3%)               | 89                       | 76 (3,0%)              | 67         | 59 (2,3%)               |
| Dépressions                           | 20                      | 20 (4,1%)              | 3          | 3 (0,6%)                | 64                       | 62 (2,4%)              | 8          | 8 (0,3%)                |
| Perturbations de la marche            | 11                      | 11 (2,2%)              | 2          | 2 (0,4%)                | 36                       | 35 (1,4%)              | 4          | 4 (0,2%)                |
| Dyskinésies                           | 11                      | 10 (2,0%)              | 3          | 3 (0,6%)                | 61                       | 53 (2,1%)              | 4          | 4 (0,2%)                |
| Inflammations du site d'implantation  | 8                       | 8 (1,6%)               | 3          | 3 (0,6%)                | NR                       | NR                     | NR         | NR                      |
| Troubles de l'équilibre               | 8                       | 8 (1,6%)               | 1          | 1 (0,2%)                | 28                       | 27 (1,1%)              | 1          | 1 (0,0%)                |
| Hématomes cérébraux                   | 7                       | 7 (1,4%)               | 6          | 6 (1,2%)                | NR                       | NR                     | NR         | NR                      |
| Dystonie                              | 6                       | 6 (1,2%)               | 2          | 2 (0,4%)                | 30                       | 28 (1,1%)              | 6          | 6 (0,2%)                |
| Freezing                              | 6                       | 6 (1,2%)               | 1          | 1 (0,2%)                | 13                       | 13 (0,5%)              | 1          | 1 (0,0%)                |
| Douleurs au site d'implantation du DM | 6                       | 5 (1,0%)               | 4          | 4 (0,8%)                | 18                       | 17 (0,7%)              | 9          | 9 (0,4%)                |
| <b>EI concernant le dispositif</b>    | <b>78</b>               | <b>66 (13,4%)</b>      | <b>34</b>  | <b>33 (6,7%)</b>        | <b>267</b>               | <b>217 (8,6%)</b>      | <b>80</b>  | <b>73 (2,9%)</b>        |
| Problèmes d'impédance                 | 26                      | 25 (5,1%)              | 7          | 7 (1,4%)                | 101                      | 95 (3,7%)              | 19         | 19 (0,7%)               |
| Déplacements du dispositif            | 16                      | 15 (3,1%)              | 10         | 10 (2,0%)               | 37                       | 34 (1,3%)              | 19         | 19 (0,7%)               |
| Migrations de l'électrode             | 14                      | 13 (2,6%)              | 8          | 8 (1,6%)                | 28                       | 27 (1,1%)              | 16         | 16 (0,6%)               |
| Problèmes liés à la batterie          | 6                       | 6 (1,2%)               | 3          | 3 (0,6%)                | 17                       | 16 (0,6%)              | 6          | 6 (0,2%)                |
| Dysfonctionnements de l'appareil      | 5                       | 5 (1,0%)               | 1          | 1 (0,2%)                | 14                       | 13 (0,5%)              | 2          | 2 (0,1%)                |
| Fin de service du stimulateur         | 3                       | 3 (0,6%)               | 3          | 3 (0,6%)                | NR                       | NR                     | NR         | NR                      |
| Dommages liés à l'électrode           | NR                      | NR                     | NR         | NR                      | 20                       | 15 (0,6%)              | 5          | 5 (0,2%)                |

\* Les EI et EIG étaient classés en deux catégories : événements concernant un diagnostic clinique et événements concernant le dispositif : un même événement pouvait être comptabilisé dans les deux catégories.

\*\*Seuls les EI cliniques dont la fréquence des « Patients France » ayant des EI  $\geq$  1% et ayant eu au moins 1 EIG, ont été rapportés dans le tableau.

NR : Non renseigné car la fréquence des patients ayant des EI était < 0,5%.

Le tableau ci-dessous présente les EI et EIG par indication d'implantation. Seuls les EI dont les patients présentant des EI ayant une fréquence >3% par indication, ont été renseignés dans le rapport d'étude.

| Type d'EI                          | Patients France (N=491) |                        |           |                         | Patients Monde (N=2 537) |                        |            |                         |
|------------------------------------|-------------------------|------------------------|-----------|-------------------------|--------------------------|------------------------|------------|-------------------------|
|                                    | N EI                    | N patients avec EI (%) | N EIG     | N patients avec EIG (%) | N EI                     | N patients avec EI (%) | N EIG      | N patients avec EIG (%) |
| <b>Maladie de Parkinson</b>        |                         |                        |           |                         |                          |                        |            |                         |
| <b>Total EI</b>                    | <b>224</b>              | <b>127 (37,4%)</b>     | <b>75</b> | <b>60 (17,6%)</b>       | <b>987</b>               | <b>506 (31,0%)</b>     | <b>254</b> | <b>193 (11,8%)</b>      |
| <b>EI cliniques</b>                | <b>189</b>              | <b>114 (33,5%)</b>     | <b>60</b> | <b>53 (15,6%)</b>       | <b>839</b>               | <b>447 (27,4%)</b>     | <b>214</b> | <b>171 (10,5%)</b>      |
| Dysarthries                        | 17                      | 17 (5,0%)              | 3         | 3 (0,9%)                | NR                       | NR                     | NR         | NR                      |
| Dépressions                        | 16                      | 16 (4,7%)              | 2         | 2 (0,6%)                | 55                       | 53 (3,3%)              | 5          | 5 (0,3%)                |
| Infections du site d'implantation  | 18                      | 15 (4,4%)              | 11        | 10 (2,9%)               | 60                       | 52 (3,2%)              | 40         | 37 (2,3%)               |
| <b>EI concernant le dispositif</b> | <b>42</b>               | <b>35 (10,3%)</b>      | <b>20</b> | <b>19 (5,6%)</b>        | <b>164</b>               | <b>131 (8,0%)</b>      | <b>49</b>  | <b>45 (2,8%)</b>        |
| Problèmes d'impédance              | 13                      | 13 (3,8%)              | 3         | 3 (0,9%)                | 66                       | 63 (3,9%)              | 10         | 10 (0,6%)               |
| Déplacements du dispositif         | 12                      | 11 (3,2%)              | 7         | 7 (2,1%)                | NR                       | NR                     | NR         | NR                      |
| <b>Tremblement essentiel</b>       |                         |                        |           |                         |                          |                        |            |                         |
| <b>Total EI</b>                    | <b>63</b>               | <b>41 (53,9%)</b>      | <b>18</b> | <b>15 (19,7%)</b>       | <b>277</b>               | <b>168 (29,0%)</b>     | <b>66</b>  | <b>54 (9,3%)</b>        |
| <b>EI cliniques</b>                | <b>43</b>               | <b>34 (44,7%)</b>      | <b>11</b> | <b>11 (14,5%)</b>       | <b>226</b>               | <b>144 (24,8%)</b>     | <b>56</b>  | <b>48 (8,3%)</b>        |
| Dysarthries                        | 11                      | 11 (14,5%)             | 0         | 0 (0,0%)                | 20                       | 20 (3,4%)              | 0          | 0 (0,0%)                |
| Infections du site d'implantation  | 4                       | 4 (5,3%)               | 4         | 4 (5,3%)                | NR                       | NR                     | NR         | NR                      |
| Tremblements                       | 4                       | 4 (5,3%)               | 0         | 0 (0,0%)                | 54                       | 38 (6,6%)              | 2          | 2 (0,3%)                |
| Hématomes cérébraux                | 3                       | 3 (3,9%)               | 2         | 2 (2,6%)                | NR                       | NR                     | NR         | NR                      |
| Paresthésies                       | 3                       | 3 (3,9%)               | 0         | 0 (0,0%)                | NR                       | NR                     | NR         | NR                      |
| <b>EI concernant le dispositif</b> | <b>22</b>               | <b>20 (26,3%)</b>      | <b>9</b>  | <b>9 (11,8%)</b>        | <b>56</b>                | <b>52 (9,0%)</b>       | <b>13</b>  | <b>12 (2,1%)</b>        |
| Problèmes d'impédance              | 8                       | 8 (10,5%)              | 1         | 1 (1,3%)                | 18                       | 18 (3,1%)              | 1          | 1 (0,2%)                |
| Migrations de l'électrode          | 6                       | 6 (7,9%)               | 3         | 3 (3,9%)                | NR                       | NR                     | NR         | NR                      |
| <b>Dystonie</b>                    |                         |                        |           |                         |                          |                        |            |                         |
| <b>Total EI</b>                    | <b>28</b>               | <b>17 (36,2%)</b>      | <b>10</b> | <b>8 (17,0%)</b>        | <b>96</b>                | <b>61 (28,8%)</b>      | <b>34</b>  | <b>29 (13,7%)</b>       |
| <b>EI cliniques</b>                | <b>19</b>               | <b>13 (27,7%)</b>      | <b>7</b>  | <b>6 (12,8%)</b>        | <b>74</b>                | <b>52 (24,5%)</b>      | <b>25</b>  | <b>24 (11,3%)</b>       |
| Dysarthries                        | 2                       | 2 (4,3%)               | 0         | 0 (0,0%)                | NR                       | NR                     | NR         | NR                      |
| Dyskinésies                        | 3                       | 2 (4,3%)               | 1         | 1 (2,1%)                | NR                       | NR                     | NR         | NR                      |
| Aggravations de la dystonie        | 2                       | 2 (4,3%)               | 1         | 1 (2,1%)                | 10                       | 10 (4,7%)              | 4          | 4 (1,9%)                |
| Infections du site d'implantation  | 2                       | 2 (4,3%)               | 1         | 1 (2,1%)                | NR                       | NR                     | NR         | NR                      |
| <b>EI concernant le dispositif</b> | <b>9</b>                | <b>7 (14,9%)</b>       | <b>3</b>  | <b>3 (6,4%)</b>         | <b>27</b>                | <b>22 (10,4%)</b>      | <b>10</b>  | <b>9 (4,2%)</b>         |
| Problèmes d'impédance              | 5                       | 4 (8,5%)               | 3         | 3 (6,4%)                | 10                       | 9 (4,2%)               | 5          | 5 (2,4%)                |
| Problèmes liés à la batterie       | 2                       | 2 (4,3%)               | 0         | 0 (0%)                  | NR                       | NR                     | NR         | NR                      |

NR= Non renseigné dans le rapport d'étude car fréquence des patients ayant eu un EI était  $\leq$  3%.

### **Hospitalisations post-procédure**

Concernant les « Patients France », 44,1% (207/469) ont été hospitalisés après la date d'implantation et 20% (96/475) ont été hospitalisés à la suite d'un EI lié au dispositif (infection au site d'implantation du dispositif, migration du boîtier et des électrodes, impédance haute, dépression, migration des extensions, perturbation de la démarche, etc.).

Concernant les « Patients Monde », 28,9% (356/1 232) ont été hospitalisés après la date d'implantation et 13,1% (177/1 353) ont été hospitalisés à la suite d'un EI lié au dispositif (principaux EI identiques aux « Patients France » cités ci-dessus).

### **Résultats sur la qualité de vie**

L'évolution de la qualité de vie des patients entre l'inclusion et les visites de suivi a été évaluée uniquement pour les patients primo-implantés inclus dans le protocole PSR qui répondaient au questionnaire à l'inclusion et aux visites de suivi (paires appariées). La

qualité de vie a été mesurée par le questionnaire EQ-5D<sup>43</sup>. Trois centres (non français) n'avaient pas collecté de données pour le questionnaire EQ-5D. Les effectifs des patients primo-implantés issus du registre PSR n'étaient pas renseignés. Les résultats de l'index score EQ-5D sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

| Visites de suivi               | Patients France primo-implantés issus du registre PSR (N=NR)   |                                                                          | Patients Monde primo-implantés issus du registre PSR (N=NR)    |                                                                          |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                | N Patients ayant répondu à l'inclusion et à la visite de suivi | Δ absolue de l'index score EQ-5D entre l'inclusion et la visite de suivi | N patients ayant répondu à l'inclusion et à la visite de suivi | Δ absolue de l'index score EQ-5D entre l'inclusion et la visite de suivi |
| <b>Maladie de Parkinson</b>    |                                                                |                                                                          |                                                                |                                                                          |
| A 12 mois                      | 114                                                            | 0,128                                                                    | 254                                                            | 0,149                                                                    |
| A 24 mois                      | 98                                                             | 0,052                                                                    | 231                                                            | 0,104                                                                    |
| A 36 mois                      | 66                                                             | 0,030                                                                    | 131                                                            | 0,089                                                                    |
| <b>Tremblements essentiels</b> |                                                                |                                                                          |                                                                |                                                                          |
| A 12 mois                      | 24                                                             | 0,211                                                                    | 65                                                             | 0,153                                                                    |
| A 24 mois                      | 21                                                             | 0,208                                                                    | 48                                                             | 0,046                                                                    |
| A 36 mois                      | 11                                                             | 0,035                                                                    | 23                                                             | 0,008                                                                    |

NR : Non renseigné, Δ : différence entre l'index score EQ-5D à l'inclusion et à la visite de suivi

Les résultats de la qualité de vie pour les patients atteints de dystonie n'étaient pas renseignés dans le rapport d'étude car moins de 50 patients primo-implantés avaient répondu au questionnaire EQ-5D à l'inclusion et à au moins une visite de suivi.

*Cette étude observationnelle non comparative apporte des informations descriptives sur les patients porteurs des systèmes ACTIVA SC, PC, RC. Les résultats n'étaient pas tous individualisés en fonction des indications.*

*Parmi les 2 537 patients inclus dans le monde, 30,3% ont rapporté des EI dont 38% d'entre eux ont eu au moins un EIG. Parmi les 491 patients inclus dans les centres français, 40,1% ont rapporté des EI dont 45% d'entre eux ont eu au moins un EIG. Les principaux EI étaient :*

- décès (6,7% dans le monde, 3,5% dans les centres français) ;*
- infections du site d'implantation (3,0% dans le monde, 4,5% dans les centres français) ;*
- hématomes cérébraux (1,4% dans les centres français) ;*
- tentatives de suicide (0,6% dans les centres français).*

*Huit décès (4,7% des décès) était liés ou possiblement liés au dispositif, à la thérapie de SCP ou à la procédure d'implantation (patients inclus dans le monde).*

*Cependant, les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence et leur transposabilité à la population générale n'est pas certaine au regard des limites suivantes :*

- la garantie de représentativité des centres sélectionnés et les critères de sélection des centres participant à l'EPI n'étaient pas prévus à priori dans le protocole de l'étude ;*
- le taux de patients sortis d'étude était élevé (34,4% dans le monde) ;*
- des informations étaient manquantes (centres français) : raisons de sorties d'études, durée moyenne de suivi, taux de déviation au protocole ;*
- les effectifs totaux des patients rapportant des EI n'étaient pas clairement définis et ceux pour lesquelles l'évaluation de la qualité de vie a été réalisée n'ont pas été renseignés ;*
- aucune hypothèse n'a été faite pour le calcul du nombre de sujets nécessaires par rapport au critère de jugement principal ;*
- la gestion des patients perdus de vue et les moyens mis en œuvre pour les limiter n'ont pas été renseignés dans le protocole ;*
- les critères d'inclusion et de non-inclusion des patients ne figuraient pas dans le protocole de l'étude.*

<sup>43</sup> EQ-5D : questionnaire générique de mesure de la qualité de vie associant 5 dimensions : mobilité, autonomie, activités courantes, douleur/gêne, anxiété/dépression ; (index score total de 0 à 1, 0 : décès, 1 : parfaite santé)

## 04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

### 4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables ont été rapportés pour chaque étude dans le paragraphe ci-avant.

### 4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur pour ACTIVA PC et ACTIVA SC (résultats non individualisés) entre le 2 janvier 2014 et le 31 décembre 2018 rapportent un total de 8 537 événements dans le monde, dont 73 événements en Europe (20 événements en France).

A ces événements rapportés dans le tableau, s'ajoute 3 décès en Europe et 43 dans le monde (hors Europe) dont :

- 3 patients (2 en Europe et 1 hors Europe) décédés à la suite d'une hémorragie intracrânienne survenue au cours de l'intervention chirurgicale pour implantation des électrodes ;
- 1 patient décédé en Europe à la suite d'une infection au niveau du site d'implantation du stimulateur de la gamme ACTIVA (pas d'information sur le modèle) traitée par antibiotique et ayant nécessité l'explantation du stimulateur. Par la suite, le patient a développé un syndrome de sevrage de stimulation cérébrale profonde<sup>44</sup> et une pneumonie traitée par antibiotique deux semaines après l'explantation ;
- 1 suicide (hors Europe) dont les circonstances de survenue ne sont pas connues.

Dans le tableau ci-dessous, sont rapportés tous les événements en France et Europe et seulement les événements dans le monde ayant une fréquence de survenue > 0,1% par rapport au nombre d'unités vendues.

| Principaux événements « produits »                             | France    | Europe    | Monde        |
|----------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------------|
| <b>GENERATEURS ACTIVA PC et ACTIVA SC</b>                      |           |           |              |
| <b>Nombre d'événements</b>                                     | <b>5</b>  | <b>12</b> | <b>4 995</b> |
| Fin de vie normale de la batterie                              | 3         | 7         | 587          |
| Impédance haute                                                | 1         | 1         | 503          |
| Dysfonctionnement non précisé du neurostimulateur              | 1         | 1         | 77           |
| Impédance basse                                                | -         | 1         | 238          |
| Message d'erreur                                               | -         | 2         | 45           |
| Aucun dysfonctionnement identifié                              | -         | -         | 1 109        |
| Événement en lien avec la stimulation proposée                 | -         | -         | 1 042        |
| Interférence électromagnétique                                 | -         | -         | 316          |
| Facteur externe ayant entraîné un dysfonctionnement du système | -         | -         | 251          |
| Produit non retourné : conclusion définitive impossible        | -         | -         | 235          |
| Problème en lien avec la programmation                         | -         | -         | 193          |
| <b>ELECTRODES</b>                                              |           |           |              |
| <b>Nombre d'événements</b>                                     | <b>10</b> | <b>44</b> | <b>2 390</b> |
| Impédance haute                                                | 5         | 9         | 220          |
| Fracture/torsion de l'électrode ou l'extension                 | 2         | 25        | 342          |
| Dysfonctionnement non précisé de l'électrode ou de l'extension | 2         | 3         | 170          |
| Migration/déplacement de l'électrode                           | 1         | 1         | 122          |
| Impédance basse                                                | -         | 3         | 147          |
| Problème de positionnement de l'électrode                      | -         | 2         | 191          |
| Dysfonctionnement en lien avec l'impédance                     | -         | 1         | 22           |
| Aucun dysfonctionnement identifié                              | -         | -         | 884          |
| <b>EXTENSIONS</b>                                              |           |           |              |
| <b>Nombre d'événements</b>                                     | <b>5</b>  | <b>17</b> | <b>1 152</b> |
| Impédance haute                                                | 3         | 5         | 158          |

<sup>44</sup> Reuter S, Deuschl G, Falk D, Mehdorn M, Witt K. Uncoupling of dopaminergic and subthalamic stimulation: Life-threatening DBS withdrawal syndrome: Life-Threatening DBS Withdrawal Syndrome. Mov Disord. sept 2015;30(10):1407-13.

| Principaux événements « produits »                             | France    | Europe    | Monde        |
|----------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------------|
| Fracture/torsion de l'électrode ou de l'extension              | 1         | 2         | 118          |
| Dysfonctionnement non précisé de l'électrode ou de l'extension | 1         | 9         | 93           |
| Facteur externe ayant entraîné un dysfonctionnement du système | -         | 1         | 44           |
| Aucun dysfonctionnement identifié                              | -         | -         | 464          |
| <b>Nombre d'évènement total</b>                                | <b>20</b> | <b>73</b> | <b>8 537</b> |

*Au total, par rapport à la précédente évaluation, 2 recommandations, 1 méta-analyse et les résultats de l'étude post-inscription demandée par la Commission ont été analysés.*

*Dans la maladie de Parkinson, la recommandation du NICE publiée en 2017 préconise que la stimulation cérébrale profonde soit réservée aux patients atteints de la maladie de Parkinson au stade avancé dont les symptômes ne sont plus contrôlés par les traitements médicamenteux. L'évaluation technologique de la CADTH publiée en 2018 indique que la stimulation cérébrale profonde pourrait être efficace dans la prise en charge des symptômes de la maladie de Parkinson comparativement au traitement standard mais que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour tirer des conclusions définitives.*

*Dans les trois indications, l'étude post-inscription (n=2 537 patients dans le monde dont 491 en France) a rapporté que 30,3% des patients monde ont présenté des EI dont 38% d'entre eux ont eu au moins un EIG. Les principaux EI étaient :*

- décès (6,7% dans le monde, 3,5% dans les centres français) ;*
- infections du site d'implantation (3,3% dans le monde, 4,5% dans les centres français)*
- hématomes cérébraux (1,4% dans les centres français) ;*
- tentatives de suicide (0,6% dans les centres français).*

*Huit décès (4,7% des décès) était liés ou possiblement liés au dispositif, à la thérapie de SCP ou à la procédure d'implantation (patients inclus dans le monde).*

*Cependant, les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence et leur transposabilité à la population générale n'est pas certaine au regard des nombreuses limites identifiées.*

## **04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

### **▪ Maladie de Parkinson idiopathique**

Dans la maladie de Parkinson, la SCP est un traitement réservé aux patients dont la qualité de vie est altérée du fait du mauvais contrôle médicamenteux de l'état moteur (dyskinésies invalidantes liées au traitement médicamenteux et fluctuations d'effet thérapeutique). 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<sup>32</sup> :

- perfusion continue d'apomorphine à l'aide d'une pompe externe programmable : traitement d'appoint lorsque l'administration discontinue d'apomorphine n'est plus adaptée, dans certaines formes sévères de la maladie de Parkinson et en l'absence d'indication de SCP ;*

- administration entérale de lévodopa-carbidopa directement dans le duodénum à l'aide d'une pompe portable par une sonde à demeure mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée : traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa et en l'absence d'indication de SCP ;
- stimulation cérébrale profonde.

L'étude EARLYSTIM<sup>6</sup> 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 Schwab & England ≤ 70% à certains moments de la journée).

Le traitement par SCP est préféré à la chirurgie lésionnelle (thalamotomie, pallidotomie), 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.

Selon l'*American Association of Neurological Surgeons* (AANS) et le *Congress of Neurological Surgeons* (CNS)<sup>29</sup>, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (niveau de preuve I) :

- « La SCP du NST (SCP-NST) bilatérale est au moins aussi efficace que la SCP du GPi (SCP-GPi) bilatérale pour le traitement des symptômes moteurs ;
- Il est préférable de réaliser une SCP-NST bilatérale au lieu d'une SCP-GPi lorsque l'objectif principal de la chirurgie est la réduction des médicaments dopaminergiques ;
- Il est préférable de réaliser une SCP-GPi bilatérale au lieu d'une SCP-NST :
  - lorsque la réduction du traitement médicamenteux n'est pas anticipée et que l'objectif est de réduire la gravité des dyskinésies « sous traitement médicamenteux » ;
  - s'il y a des préoccupations importantes au sujet du déclin cognitif du patient (vitesse de traitement et mémoire de travail) tout en tenant compte des autres objectifs de la chirurgie ;
  - s'il existe un risque important de dépression chez un patient tout en tenant compte des autres objectifs de la chirurgie.
- Il n'y a pas de raison de recommander une SCP bilatérale dans une cible plutôt que dans l'autre lorsque l'objectif est d'améliorer la qualité de vie d'un patient implanté par SCP pour la maladie de Parkinson,
- Il n'y a pas suffisamment de données de haut niveau de preuve pour recommander la SCP bilatérale dans une cible par rapport à l'autre afin de minimiser le risque d'effets indésirables liés à la chirurgie. »

#### ▪ Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel

Dans la nouvelle classification des tremblements publiée en 2017<sup>31</sup> par la Société Internationale de lutte contre la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement (*International Parkinson and Movement Disorder Society* (IPMDS))<sup>45</sup>, le tremblement essentiel est défini par un tremblement d'action, bilatéral, touchant les membres supérieurs, faisant partie des syndromes de tremblement isolé, d'une durée minimale de 3 ans, pouvant impliquer des tremblements dans d'autres localisations (tête, voix, membres inférieurs, etc.) et caractérisés par l'absence d'autres signes neurologiques comme la dystonie, l'ataxie ou les symptômes parkinsoniens. Lorsque le tremblement essentiel est associé à d'autres signes neurologiques légers tels qu'une démarche en tandem altérée, une posture dystonique douteuse, des tremblements de repos, on parle de tremblement essentiel « plus ».

<sup>45</sup> Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):2-23.

En première intention, le traitement des tremblements essentiels invalidants sévères est pharmacologique (bétabloquants, antiépileptiques, benzodiazépines, neuroleptiques, toxine botulinique dans certains cas, si échec des autres traitements médicamenteux). La stimulation cérébrale profonde du Vim est un traitement de seconde intention pour les patients atteints de tremblements invalidants sévères d'un membre dans le cadre du tremblement essentiel réfractaire au traitement médicamenteux ayant notamment une gêne fonctionnelle dans tous les gestes de la vie quotidienne<sup>46,47</sup>.

La durée d'évolution au moment de l'indication chirurgicale est variable d'un patient à l'autre, souvent supérieure à 10 ans. A ce stade de handicap et après échec des traitements médicamenteux, il n'y a pas d'alternative thérapeutique au traitement chirurgical.

#### ▪ **Dystonie primaire généralisée chronique**

En première intention, la prise en charge des dystonies primaires ou isolées (héréditaires ou idiopathiques) généralisées est pharmacologique (antidopaminergiques, anticholinergiques, antispasmodiques, lévodopa, benzodiazépine, baclofène, toxine botulinique de type A notamment)<sup>48</sup>. La stimulation cérébrale profonde du GPi est l'alternative de seconde intention pour les dystonies primaires ou isolées (idiopathiques ou héréditaires) généralisées ou segmentaires invalidantes, en cas d'inefficacité/réfractaire des traitements médicamenteux ou de la toxine botulinique<sup>30,49</sup>.

A ce titre, la SCP a remplacé les gestes de neurochirurgie fonctionnelle de type thalamotomie ou pallidotomie, ayant des effets indésirables liés aux d'imprécisions de la cible stéréotaxique et à la nécessité d'effectuer un geste bilatéral. La limite de l'indication chirurgicale est principalement liée à l'état physiologique du malade (autorisant ou non une implantation chirurgicale avec un bon rapport bénéfice/risque).

#### ▪ **Systèmes non rechargeables versus rechargeables**

Sauf exception, un neurostimulateur non rechargeable est pertinent en primo-implantation. Après confirmation de l'intérêt de la stimulation et en fonction de la durée de vie constatée de la batterie, un stimulateur rechargeable est à envisager lors de son remplacement. L'inconvénient principal des systèmes de SCP non rechargeables est la nécessité d'une réimplantation lorsque la batterie cesse de fonctionner.

*Au vu des données, la Commission estime que le système ACTIVA SC a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des formes invalidantes de la maladie de Parkinson idiopathique, des tremblements essentiels invalidants sévères et dans la dystonie primaire chronique généralisée chez les patients réfractaires au traitement médicamenteux optimisé.*

### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

***Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système ACTIVA SC dans les trois indications retenues : maladie de Parkinson idiopathique, tremblements essentiels invalidants sévères, dystonie primaire généralisée chronique.***

<sup>46</sup> Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P et al. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. J Neurol (2013) 260:714–740

<sup>47</sup> Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr et al (2011) Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 77:1752–1755

<sup>48</sup> Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update: Dystonia: Phenomenology and classification. Mov Disord. 15 juin 2013;28(7):863-73.

<sup>49</sup> Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol 2011; 18: 5–18.

## 04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

### 04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

#### ▪ **Maladie de Parkinson idiopathique**

La maladie de Parkinson est une affection chronique 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/hypokinésie (difficulté d'initiation, lenteur et pauvreté du mouvement), hypertonie musculaire (rigidité dite "extrapyramidale", touchant à la fois le rachis et les membres, tremblements au repos et parfois une instabilité posturale. 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.

#### ▪ **Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel**

Le tremblement essentiel invalidant sévère est lié à une activité neuronale anormale d'une boucle cérébello-corticale passant par le thalamus et particulièrement le Vim. Son origine est mal connue mais la pathologie a un caractère familial et génétique, à transmission autosomique dominante.

L'évolution du tremblement essentiel est lente et progressive. Au début intermittent, le tremblement est majoré par les émotions, le stress, mais ne demande aucun traitement et reste compensé par le patient pour les actes habituels. Progressivement, il devient visible aux autres, invalidant dans les gestes de la vie courante. L'évolution de la pathologie conduit à un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

#### ▪ **Dystonie primaire généralisée chronique**

La dystonie est un trouble moteur caractérisé par des contractions musculaires soutenues ou intermittentes causant des mouvements anormaux de torsion, souvent répétitifs, parfois tremblant et/ou pouvant entraîner des postures anormales. La dystonie est souvent initiée ou aggravée lors de mouvements volontaires et associée à une activation musculaire excessive.

La dystonie primaire généralisée débute le plus souvent dès l'enfance et peut toucher tous les muscles de l'organisme. La première localisation de la dystonie et l'évolution sont variables : elle peut rester focalisée ou segmentaire. Le handicap peut aller jusqu'à une paralysie générale. Dans ses formes les plus graves, la dystonie primaire généralisée peut compromettre la respiration, la déglutition et mettre en jeu le pronostic vital.

*Les pathologies visées sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Dans certains cas elles sont susceptibles d'engager le pronostic vital.*

## 04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

### ▪ Maladie de Parkinson idiopathique

La maladie de Parkinson (MP) est la cause la plus fréquente des syndromes parkinsoniens et la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. En raison du vieillissement de la population, il est prévu un doublement du nombre de personnes atteintes de la MP entre 2005 et 2030<sup>50</sup>.

#### Prévalence

Selon la Fédération Française de Neurologie, la prévalence de la MP atteint 2% de la population après 65 ans, soit environ **150 à 200 000 patients** en France<sup>51</sup> (au 1<sup>er</sup> janvier 2019, 2% des personnes > 65 ans équivalent à environ 250 000<sup>52</sup>). Cette estimation confirme les données retenues dans le cadre du plan maladies neurodégénératives 2014-2019, qui dénombre, en 2013, **195 200 personnes** prises en charge pour la maladie de Parkinson. Une étude publiée en 2018 réalisée par Santé Publique France à partir des données nationales françaises de remboursement des médicaments antiparkinsoniens, indique qu'au 31 décembre 2015, **166 712 personnes** de 20 ans et plus étaient traitées pour la MP soit une prévalence de 0,25%. La prévalence augmente avec l'âge de manière continue entre 45 et 80 ans avant d'atteindre un pic entre 85 et 89 ans et diminuer ensuite. Parmi l'ensemble des patients, 14 % était âgés de moins de 65 ans. Après standardisation directe sur l'âge, la prévalence est globalement 1,56 (IC95% = 1,52-1,59) fois plus élevée chez les hommes (0,317%) que chez les femmes (0,203%)<sup>53</sup>.

#### Incidence

En 2015, **25 842 personnes/an** de 20 ans et plus étaient nouvellement traitées pour une maladie de Parkinson en France soit 0,039% ou 39 nouveaux cas/100 000 personnes par an. Parmi les nouveaux patients, 4 319 (17%) sont âgés de moins de 65 ans. Après standardisation directe sur l'âge, l'incidence est globalement 1,67 (IC 95% = 1,56-1,80) fois plus élevée chez les hommes (0,051%) que chez les femmes (0,031%). Les cas incidents de MP en France sont en moyenne âgés de 75 ans (médiane de 77 ans) et ce sont majoritairement des hommes (55%)<sup>53</sup>.

### ▪ Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel

#### Prévalence

Une étude fait état d'une prévalence de l'ordre de 4% du tremblement essentiel (TE) (sans distinction de gravité) dans une population caucasienne<sup>54</sup>. L'épidémiologie des TE invalidants a fait l'objet d'une méta-analyse de 28 études épidémiologiques dans 19 pays<sup>55</sup>. Cette méta-analyse a rapporté une prévalence des TE tous âges confondus de 0,9%. Cette prévalence augmente avec l'âge : de 0,9% en population générale, à 4,6% chez les personnes âgées de 65 ans et plus, jusqu'à 21,7% chez les >95 ans. En France, la prévalence des TE est estimée à plus de **300 000 personnes** soit 0,5%, dont **30 000 patients atteints par une forme sévère ou invalidante** (soit une prévalence de 0,05%). La prévalence augmente progressivement avec l'âge et peut atteindre jusqu'à 14% chez les sujets de plus de 65 ans<sup>56</sup>.

#### Incidence

<sup>50</sup> Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384-6

<sup>51</sup> Fédération Française de Neurologie (FFN), Maladie de Parkinson [[lien](#)]

<sup>52</sup> INSEE, Bilan démographique 2018 [[lien](#)]

<sup>53</sup> Moisan F, Kab S, Moutengou E, Boussac-Zerebska M, Carcaillon-Bentata L, Elbaz A. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 69 p. [[lien](#)]

<sup>54</sup> Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M et al Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey., *Neurology*. 2003; 61 :1804-1806

<sup>55</sup> Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25:534-541

<sup>56</sup> Association des personnes concernées par le tremblement essentiel (Aptes), Dossier de presse : Le tremblement essentiel : 300 000 personnes sans traitement, Octobre 2015 [[lien](#)]

En France, l'incidence est estimée à environ 600 nouveaux cas/100 000 (0,6%) personnes par an soit **3 900 nouveaux cas/an**<sup>56</sup>. En Espagne, le taux d'incidence des tremblements essentiels a été estimé à 619/100 000 personnes par an chez les personnes âgées de 65 ans et plus, et l'incidence augmente avec l'âge<sup>57</sup>.

#### ▪ Dystonie primaire généralisée chronique

##### Prévalence

Les données épidémiologiques disponibles mettent en évidence des prévalences variables selon les populations et pays étudiés. Une étude a estimé la prévalence globale de la dystonie en Europe, toutes formes confondues, à 152 (IC95% = 142 -162) par million d'habitants (dont dystonie focalisée : 117 par million ; dystonie segmentaire : 32 par million)<sup>58</sup>. Cette étude ne fournit pas de détails sur la prévalence de la dystonie primaire ou isolée héréditaire/idiopathique généralisée. Elle identifie néanmoins les prévalences des formes les plus fréquentes de dystonie focale : dystonie cervicale (57 par million, IC95% = 51-63), blépharospasme (36 par million, IC95% = 31-41) et crampe de l'écrivain (14 par million, IC95% = 11-17). D'autres sources estiment qu'en Europe, la prévalence de la dystonie généralisée est comprise entre 3 et 5 par million d'habitants soit **1/330 000 à 1/200 000**<sup>59</sup>.

##### Incidence

Aucune donnée concernant l'incidence de la pathologie n'a été identifiée.

### 04.2.3. IMPACT

Dans la maladie de Parkinson idiopathique, dans les tremblements essentiels invalidants sévères et dans la dystonie primaire généralisée chronique, ACTIVA SC répond un **besoin couvert** par l'ensemble des systèmes de SCP non rechargeables ou rechargeables.

### 04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

***Le système ACTIVA SC a un intérêt pour la santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par les pathologies concernées.***

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

**La Commission retient 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, 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 compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable ou en primo-implantation.**

<sup>57</sup> Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. Neurology. 2005 May 24;64(10):1721-5

<sup>58</sup> Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000, 247, 787-792.

<sup>59</sup> Orphanet, Early-onset generalized limb-onset dystonia; 2019, N°: ORPHA256 [\[lien\]](#)

## 05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

---

### 05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

### 05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités de prescription et d'utilisation revendiquées par le demandeur sont identiques à celles définies dans les avis de la CNEDiMTS du 10 février 2015<sup>4</sup> et revues dans l'avis du 20 octobre 2015<sup>60</sup>. Elles sont décrites ci-dessous.

#### 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 compatible 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 ;

---

<sup>60</sup> Avis de la Commission du 20/10/2015 relatif aux systèmes de stimulation cérébrale profonde. HAS; 2015 [[lien](#)]

- un service de neurochirurgie ;
- un service d'imagerie intégrant la neuroradiologie stéréotaxique ;
- un service d'explorations fonctionnelles neurophysiologiques.

La plate-forme technique nécessaire à l'intervention regroupe :

- un équipement de neurophysiologie pour la stimulation et/ou l'enregistrement per opératoire ;
- un système d'imagerie avec une IRM de plus de 1 Tesla ;
- un cadre de stéréotaxie en salle d'opération.

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

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

#### Critères de sélection dans la maladie de Parkinson :

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  $\leq 3$  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 dans la maladie de Parkinson :

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.

#### Critères de sélection dans les tremblements invalidants sévères

Patients atteints de tremblements invalidants sévères, rebelles aux traitements médicamenteux, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel, qui répondent aux critères de sélection suivants :

1. Tremblement invalidant sévère depuis plus d'un an, interférant avec les actes essentiels de la vie courante ;
2. Patient ayant bénéficié de tous les recours thérapeutiques disponibles : propranolol, anti-convulsivants, benzodiazépines ;
3. Score ETRS (Essential Tremor Rating Scale) > 25 ».

#### Critères de contre-indications dans les tremblements invalidants sévères :

1. Mauvais état général ;
2. 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, antécédents de neuro-chirurgie lésionnelle ;
3. Troubles psychiatriques non contrôlés par des traitements médicamenteux ou évolutifs (démences, troubles de la personnalité, troubles cognitifs...).

#### Critères de sélection dans la dystonie primaire généralisée

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

## **06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU**

### **06.1. COMPAREUR RETENU**

Il n'y a pas d'alternative validée à la stimulation cérébrale profonde chez les patients en impasse thérapeutique définis dans les indications retenues par la Commission.

Le comparateur retenu par la Commission est l'absence d'alternative thérapeutique à la stimulation cérébrale profonde dans les indications retenues.

### **06.2. NIVEAUX D'ASR**

**Compte tenu de la place dans la stratégie et de l'intérêt de santé publique de la technique, la Commission s'est prononcée pour :**

- **une ASR de niveau I (majeure) dans les formes invalidantes de la maladie de Parkinson idiopathique et de la dystonie primaire généralisée pharmaco-résistante ;**
- **une ASR de niveau II (importante) dans les tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel.**

## **07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUVELLEMENT DE L'INSCRIPTION**

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription.

## 08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

## 09 POPULATION CIBLE

La population cible est celle des patients atteints :

- de la maladie de Parkinson avec l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine malgré un traitement médicamenteux optimisé ;
- de tremblements essentiels invalidants sévères réfractaires au traitement médical ;
- de dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante (patients âgés de 7 ans ou plus, etc.).

Aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer la population cible dans les indications retenues n'a été identifiée.

A titre informatif, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) montrent une progression de la population rejointe dans l'ensemble des indications de la stimulation cérébrale profonde, notamment du fait d'un accroissement continu de l'activité de remplacement des générateurs. En 2018, toutes indications confondues, 543 primo-implantations et 1 066 remplacements de générateurs ont été dénombrés.

| Code Acte | Libellé                                                            | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| AALA004   | Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale | 553  | 571  | 618  | 541  | 529  | 543  |
| AAKA001   | Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale    | 695  | 726  | 777  | 943  | 1010 | 1066 |
| TOTAL     |                                                                    | 1248 | 1297 | 1395 | 1484 | 1539 | 1609 |

Ces chiffres sont cohérents avec ceux de la liste en sus des dispositifs médicaux implantables<sup>61</sup>, faisant apparaître environ 1 700 stimulateurs cérébraux profonds implantés<sup>62</sup> en 2018. Ces chiffres font notamment apparaître la pose d'environ :

- 530 stimulateurs simple canal non rechargeables (dont 280 en remplacement d'un stimulateur simple canal SOLETRA, et 250 en primo-implantation ou remplacement de stimulateur ACTIVA SC) en diminution de 4% par an en moyenne sur les deux dernières années ;
- 880 stimulateurs double canal non rechargeables en diminution de 3% par an en moyenne sur les deux dernières années ;
- 300 stimulateurs double canal rechargeables en augmentation de 80% par an en moyenne sur les deux dernières années.

**La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe des stimulateurs cérébraux (simple ou double canal) dans l'ensemble des indications retenues est de l'ordre de 1 600 patients par an :**

- **550 patients par an en primo-implantation ;**
- **1050 patients par an nécessitant un remplacement de générateur.**

**Le nombre de stimulateurs à simple canal non rechargeables implantés en 2018 était de l'ordre de 530 dont 280 en remplacement de générateur et 250 en primo-implantation ou remplacement de générateur.**

<sup>61</sup> Tableau des dispositifs médicaux implantables de la liste en sus, ATIH [\[lien\]](#) [consulté le 19 décembre 2019]

<sup>62</sup> Codes LPPR 3453802, 3449605, 3479807, 3444772, 3451938, 3492920, 3472604, 3439890, 3404815, 3427437.