

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

15 décembre 2020

Faisant suite à l'examen du 20/10/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 03/11/2020. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 01/12/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 15/12/2020.

CONCLUSIONS

INFINITY, système non rechargeable double canal pour stimulation cérébrale profonde (SCP)

Demandeur : Abbott Medical France SAS (France)

Fabricant : St. Jude Medical Inc. (Etats Unis)

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

Indications retenues :	– Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé. – Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel. <u>Extension à 8 canaux de 90 cm (référence 6373) :</u> Dans les indications retenues, en remplacement d'une extension INFINITY à 8 canaux de 90 cm (référence 6373), pour des patients implantés par un stimulateur INFINITY 5 (référence 6660) ou INFINITY 7 (référence 6662) en région abdominale, dans le cadre de la maintenance de la fonctionnalité du système de neurostimulation cérébrale profonde implanté.
Service Rendu (SR) :	Suffisant
Comparateurs retenus :	Autres systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V

Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données non-spécifiques</u> : L'évaluation canadienne de la CADTH (2018) évaluant notamment l'efficacité clinique de la stimulation cérébrale profonde dans le traitement de la maladie de Parkinson. <u>Données spécifiques</u> : L'analyse intermédiaire à 2 ans du registre « French Post-Market DBS » (2019) national, portant sur 21 patients atteints de la maladie de Parkinson inclus dans 2 centres en France entre août 2017 et juillet 2019. L'objectif était d'évaluer, dans les conditions réelles d'utilisation, le taux et la nature des complications au décours de l'utilisation des systèmes de stimulation cérébrale profonde LIBRA et INFINITY.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SR :	- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant - Modalités de prescription et d'utilisation : Celles mentionnées au chapitre 05.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Les résultats de l'étude post-inscription en cours demandée par la Commission dans ses avis du 19/04/2016 et du 26/06/2018 relatifs à INFINITY sont attendus pour le renouvellement d'inscription.
Population cible :	A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe pour l'ensemble des stimulateurs cérébraux dans les indications retenues est estimée à environ 1 200 patients par an : – 420 patients par an en primo-implantation ; – 780 patients par an nécessitant un remplacement de stimulateur. Le nombre de stimulateurs à double canal non rechargeables pris en charge en 2019 dans les indications retenues était de l'ordre de 615.

Informations relatives aux données personnelles	<u>Protection des données à caractère personnel</u> Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles. <u>Hebergement des données de santé</u> Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical INFINITY 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 donc pas été produit. <i>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.</i>
--	--

Avis 2 définitif

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. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Composants	Descriptif	Références
Stimulateur (générateur) implantable double canal, non rechargeable	INFINITY 5 (pile 5,3 Ah)	6660, 6661
	INFINITY 7 (pile 7,5 Ah)	6662, 6663
Électrodes (sondes)	Quadripolaires (4 canaux)	6166, 6167, 6168, 6169
	Octopolaires (8 canaux)	6170, 6171, 6172, 6173
Extensions (prolongateurs)	4 canaux	6355, 6356, 6359
	8 canaux	6371, 6372, 6373
Télécommande patient	Télécommande	3883
	Application	3875

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire stérile pour tous les éléments implantables :

- Kit du stimulateur INFINITY : 1 générateur d'impulsion implantable INFINITY, 1 clé dynamométrique, 1 calibre de poche, 2 bouchons connecteur, 1 manuel d'utilisation.
- Kit des sondes-électrodes (quadripolaires et octopolaires) : 1 électrode, 1 clé dynamométrique, 1 butée d'arrêt pour sonde, 1 obturateur-autofixateur de sonde, 1 stylet.
- Kit des extensions : 1 extension, 1 clé dynamométrique, 1 tunnelisateur.

Conditionnement unitaire non stérile pour les éléments non implantables :

- Kit de la télécommande patient : 1 télécommande et son chargeur, 1 étui de protection, 1 manuel d'utilisation.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

- **Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique**, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq$ 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ;
- **Traitement des tremblements invalidants sévères**, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le compareur revendiqué par le demandeur est l'ensemble des **autres dispositifs de stimulation cérébrale profonde non-rechargeables déjà inscrits sur la LPPR**.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le système INFINITY a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 19 avril 2016¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 15 février 2017², (Journal Officiel du 17/02/2017) dans l'indication de la maladie de Parkinson.

Par la suite, la Commission a émis l'avis du 26 juin 2018³ concernant l'extension d'indication du stimulateur INFINITY dans les tremblements invalidants sévères. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 15 novembre 2018⁴, (Journal Officiel du 20/11/2018) dans l'indication des tremblements invalidants sévères.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif Médical Implantable Actif (DMIA), notification par BSI (2797), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

Système INFINITY

Le système INFINITY est un système de stimulation cérébrale profonde (SCP) non rechargeable comprenant :

- un **stimulateur (générateur d'impulsion ou boîtier de stimulation)** à double canal destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée généralement située près de la clavicule et fonctionnant à courant continu. Deux modèles de stimulateurs ayant des caractéristiques techniques différentes sont proposés. Ils sont répartis en 4 références en fonction de leur compatibilité à un examen IRM et de leur connectique (compatibilité avec des extensions et électrodes Abbott ou Medtronic) :

	INFINITY 5 (6660, 6661)	INFINITY 7 (6662, 6663)
Stimulation	Bilatérale	Bilatérale
Dimensions h x l x p (mm)	56 x 50 x 13	67 x 50 x 14
Poids	49 g	58 g
Volume	30 cm ³	39 cm ³
Capacité pile	5,3 Ah	7,5 Ah
Durée de vie estimée avec des paramètres de stimulation courant*	2,9 ans	4,2 ans

*Paramètres de stimulation : stimulation bilatérale avec un seul programme sur chacune des deux sondes, 24 heures sur 24, fréquence : 120 Hz, durée d'impulsion : 70µs, amplitude : 2,5mA, impédance : 1000-ohms.

Les stimulateurs INFINITY 5 sont plus adaptés à des patients de faible corpulence et/ou pouvant accepter des réglages de stimulation compatibles avec la capacité plus faible de la batterie (pile). Les stimulateurs INFINITY produisent des impulsions dont la durée est comprise entre 20 et 500 µs, à des fréquences allant de 2 à 240 Hz (amplitude de 0 à 12,75 mA). Ils sont dotés d'une batterie non rechargeable dont la durée de vie dépend des paramètres de stimulation selon les besoins de chaque patient. Lorsque la batterie est épuisée, le remplacement du stimulateur est nécessaire.

¹ Avis de la Commission du 19/04/2016 relatif au système INFINITY, stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2016 [\[lien\]](#)

² Arrêté du 15 février 2017 relatif à l'inscription du système INFINITY de la société ST JUDE MEDICAL 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. [\[lien\]](#)

³ Avis de la Commission du 26/06/2018 relatif au système INFINITY, stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2018 [\[lien\]](#)

⁴ Arrêté du 15 novembre 2018 relatif à la modification des conditions d'inscription du système INFINITY de la société ABBOTT MEDICAL 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. [\[lien\]](#)

- une ou deux **électrodes (sondes de stimulation)** en fonction du caractère unilatéral ou bilatéral des cibles de stimulation, destinées à être implantées en partie dans le parenchyme cérébral pour transporter le signal de stimulation vers des régions cérébrales précises. Elles sont disponibles en deux longueurs : 30 et 40 cm. Deux types d'électrodes sont proposés :
 - **quadripolaires conventionnelles** (à 4 canaux, contacts ou plots de stimulation) de forme cylindrique, assurent la stimulation dans toutes les directions autour de la sonde ;
 - **octopolaires directionnelles** (à 8 canaux, contacts ou plots de stimulation) de forme cylindrique et segmentée, pouvant être activées de manière indépendante, afin de concentrer la stimulation dans une seule direction et de cibler uniquement les structures neurologiques voulues. Les capacités directionnelles de ces électrodes sont à programmer ;
- une ou deux **extensions (prolongateurs)** raccordant les électrodes au stimulateur. Elles sont disponibles en trois longueurs : 50, 60 et 90 cm. Deux types d'extensions sont proposées : les extensions à 4 canaux et celles à 8 canaux, raccordées respectivement aux électrodes à 4 et 8 canaux ;
- une **télécommande patient (boîtier de commande)** permettant notamment au patient de piloter le fonctionnement du stimulateur (marche/arrêt), de contrôler l'état du stimulateur, de régler l'amplitude des impulsions dans les limites préalablement définies par le médecin ;
- un **programmateur médecin** permettant au praticien d'interroger le stimulateur et de régler les paramètres de stimulation.

Compatibilité des composants du système

Pour que le système puisse fonctionner, les différents composants raccordés ensemble doivent être compatibles entre eux : le stimulateur doit être compatible avec les extensions et les extensions compatibles avec les électrodes. Au total :

- **Les stimulateurs INFINITY 5 (6661) et INFINITY 7 (6663) :**
 - sont compatibles avec les extensions ACTIVA (38**), les extensions (37086) et électrodes Medtronic (3387 et 3389), étant également compatibles avec les stimulateurs Medtronic (notamment ceux inscrits sur la LPPR : ACTIVA SC, ACTIVA PC, ACTIVA RC, PERCEPT PC) ;
 - ne sont pas compatibles avec les extensions et électrodes INFINITY faisant l'objet de la demande.
- **Les stimulateurs INFINITY 5 (6660) et INFINITY 7 (6662) :**
 - sont compatibles avec les extensions et électrodes INFINITY à 4 et 8 canaux ;
 - sont compatibles via un adaptateur Abbott Pocket Adaptator (6393) avec les extensions et électrodes LIBRA ;
 - sont compatibles via un adaptateur Abbott Pocket Adaptator (6393) avec les extensions eXtend (6315, 6316, 6319) ;
 - sont compatibles via un adaptateur Activa Pocket Adaptator (2311/6) aux extensions Medtronic ACTIVA (38**) et via un adaptateur IS-1 Pocket Adpatator (2304) aux extensions Medtronic KINETRA (748*).
- **Les extensions (à 4 et 8 canaux) et électrodes (à 4 et 8 canaux) INFINITY :** sont uniquement compatibles avec les stimulateurs INFINITY 5 (6660) et INFINITY 7 (6662).
- **Les extensions à 4 canaux INFINITY :** sont uniquement compatibles avec les électrodes à 4 canaux INFINITY et inversement.
- **Les extensions à 8 canaux INFINITY :** sont uniquement compatibles avec les électrodes à 8 canaux INFINITY et inversement.

* A noter : les astéris correspondent à la suite des références (le nombre d'astéris correspond au nombre de chiffres manquants).

Compatibilité avec un examen par IRM (IRM compatibilité)

Pour qu'un examen d'IRM puisse être réalisé, le système INFINITY doit être configuré en mode IRM. La vérification préalable de cette compatibilité pour l'ensemble des composants implantés (stimulateur, électrodes, extensions et adaptateur le cas échéant) est nécessaire. La réalisation d'un examen IRM est possible sous certaines conditions (cf. « Modalités d'utilisation et de prescription »).

Seules certaines des références faisant l'objet de la demande sont compatibles avec un examen IRM sous conditions :

- **Les références IRM compatibles sous conditions sont :**
 - les stimulateurs INFINITY 5 (6660) et INFINITY 7 (6662) ;
 - les électrodes à 8 canaux (6170, 6171, 6172, 6173) ;
 - les extensions à 8 canaux (6371, 6372).
- **Les références non IRM compatibles sont :**
 - les stimulateurs INFINITY 5 (6661) et INFINITY 7 (6663) ;
 - les électrodes à 4 canaux (6166, 6167, 6168, 6169) ;
 - les extensions à 4 canaux (6355, 6356, 6359) ;
 - l'extension à 8 canaux de 90 cm de long (6373).

Le système INFINITY totalement IRM compatible sous conditions est composé des références suivantes :

- les stimulateurs INFINITY 6660 ou 6662 ;
- les électrodes INFINITY à 8 canaux (6170, 6171, 6172, 6173) ;
- les extensions INFINITY à 8 canaux (6371, 6372).

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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

La stimulation peut être bilatérale ou unilatérale. Elle est modulable et réversible.

Dans la maladie de Parkinson, il s'agit le plus fréquemment d'une stimulation bilatérale du NST, agissant sur l'akinésie, la rigidité, le tremblement et la « dystonie du off » mais elle peut également être unilatérale. La stimulation du GPi vise à atténuer notamment l'akinésie et la rigidité ; de même, celle-ci est uni ou bilatérale.

L'utilisation de sondes dites « directionnelles » vise à concentrer l'effet du champ électrique généré sur les tissus ciblés afin de réduire les effets secondaires de la stimulation sur d'autres zones.

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 64, 08/08/2020), les actes associés aux implants de stimulation cérébrale profonde sont référencés sous le chapitre « Système nerveux central, périphérique et autonome ».

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

04 SERVICE RENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis relatif à l'inscription du système INFINITY du 19/04/2016¹, la Commission avait considéré que les données du système LIBRA XP du 28/06/2011⁵ étaient extrapolables au système INFINITY et s'est prononcée pour :

- un service attendu suffisant dans la maladie de Parkinson avec :
 - une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du stimulateur INFINITY par rapport au stimulateur double canal non rechargeable LIBRA XP ;
 - une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) des sondes-électrodes quadripolaires et octopolaires INFINITY par rapport aux sondes-électrodes quadripolaires du système LIBRA.
- un service attendu insuffisant dans les tremblements invalidants sévères et la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, en raison de l'absence de donnée clinique.

Dans son avis du 26/06/2018³ relatif à l'extension d'indication du système INFINITY dans les tremblements invalidants sévères, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du système INFINITY par rapport au système ACTIVA comprenant le stimulateur ACTIVA PC.

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

- **Dans la maladie de Parkinson idiopathique :** aucune donnée clinique spécifique à INFINITY n'était disponible. Les données de l'avis de la CNEDiMTS du 28 juin 2011 relatif à LIBRA⁵ ainsi que les données techniques relatives à INFINITY ont été analysées.

⁵ Avis de la Commission du 28/06/2011 relatif au système LIBRA, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2011 [\[lien\]](#)

- **Dans les tremblements invalidants sévères** : une étude non spécifique, multicentrique prospective non contrôlée non randomisée totalisant 127 patients et dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du système de stimulation cérébrale profonde LIBRA chez les patients présentant des tremblements essentiels. Le critère principal, était la différence moyenne du score de tremblement CTRS (*Clinical Tremor Rating Scale*), entre stimulation « on » et « off » évalué 6 mois après implantation.

Conditions de renouvellement

Dans son avis de 2018, la Commission avait préconisé une durée d'inscription de 5 ans et renouvelé sa demande déjà formulée en 2016 de conditionner le renouvellement d'inscription aux conditions suivantes : « Le renouvellement sera subordonné à la transmission de données cliniques ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer pour chaque indication les événements indésirables survenant au cours de la neurostimulation cérébrale profonde, dans l'ensemble des indications, en continuité du registre mis en place pour les systèmes LIBRA et INFINITY dans la maladie de Parkinson tel que demandé par la Commission dans les avis relatifs aux systèmes LIBRA et INFINITY. ».

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Evaluation de l'agence canadienne des médicaments et des technologies de santé (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health : CADTH), 2018⁶

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 2011⁷. Une recherche bibliographique a été réalisée entre le 01/01/2013 et le 15/11/18. Au total 8 publications analysant l'efficacité clinique de la SCP ont été identifiées dont 3 méta-analyses et 5 études cliniques (1 essai contrôlé randomisé (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 Parkinson comparativement au traitement standard. Cependant des recherches supplémentaires sont nécessaires pour tirer des conclusions définitives. »*

⁶ 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](#)]

⁷ 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.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

Etude post-inscription (protocole⁸ et rapport clinique⁹), 2019

Une analyse intermédiaire de l'étude post-inscription « *French post-market DBS* » relative aux systèmes de SCP LIBRA et INFINITY a été fournie par le demandeur. Cette étude a été réalisée dans le cadre de la demande d'étude post-inscription de la Commission dans son avis du 19/04/2016¹.

Méthode

Il s'agit d'une analyse intermédiaire prévue au protocole d'un registre national, multicentrique, à recrutement exhaustif, dont la stratégie de recueil des données a été réalisée de manière rétrospective (pour les systèmes LIBRA et LIBRA XP) et prospective (pour le système INFINITY). L'objectif de cette étude était d'évaluer, dans les conditions réelles d'utilisation, le taux et la nature des complications au décours de l'utilisation du système de stimulation cérébrale profonde St Jude Medical.

Les critères d'inclusion comprenaient les patients atteints de **maladie de la Parkinson** idiopathique implantés par un système de stimulation cérébrale profonde LIBRA ou LIBRA XP ou INFINITY. Les patients atteints de tremblement essentiel ou de dystonie n'ont pas été inclus dans le registre.

Le critère de jugement principal était le taux de complications (événements indésirables (EI) liés au dispositif ou à sa mise en œuvre) à 5 ans représenté par le taux de patients ayant présenté au moins une complication au cours des 5 années de suivi.

Les critères de jugements secondaires étaient relatifs à la nature et gravité des complications. Les EI ont été collectés par les investigateurs de chaque centre dans lequel les patients ont été inclus ou toute personne du centre ayant reçu délégation par l'investigateur principal.

Résultats

Les inclusions ont débuté le 11 août 2017 et l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire de l'étude encore en cours date du 30 juillet 2019.

Caractéristiques des centres inclus

Au total, à la date d'extraction des données pour l'analyse intermédiaire, 2 centres investigateurs en France ont inclus 21 patients (CHU Patrick Mertens à Lyon : 6 patients (28,6%), Fondation A. de Rothschild à Paris : 15 patients (71,4%)).

Caractéristiques des patients inclus

Aucun patient perdu de vue n'a été signalé.

Aucune déviation au protocole n'a été rapportée dans l'étude. A noter que la méthode de prise en compte des déviations au protocole n'a pas été documentée dans le protocole.

Le tableau ci-dessous présente les caractéristiques des patients inclus.

Caractéristiques initiales	Nombre de patients
Caractéristiques démographiques	N=20
– Age moyen $\pm$ écart-type (années)	61,5 $\pm$ 6,5
– Homme, n (%)	13 (65%)
Stade de Hoehn & Yahr, n (%)	N=20
– Stade 2	5 (25%)
– Stade 3	10 (50%)
– Stade 4	4 (20%)
– Stade 5	1 (5%)

⁸ Etude post-inscription, Stimulation Cérébrale Profonde (SCP), Plan investigation Clinique, SJM-CIP-10101, v2.0 – 02 décembre 2016, St. Jude Medical France.

⁹ French Post-Market DBS, Progress Report 2019, CL1008453, Version A – 2 août 2019, Abbott France.

Caractéristiques initiales	Nombre de patients
Modèles de dispositifs implantés, n (%)	N=21
<u>Générateurs</u>	
– LIBRA	6 (28,6%)
– INFINITY	15 (71,4%)
<u>Électrodes</u>	
– Quadripolaires	6 (28,6%)
– Directionnelles octopolaires	15 (71,4%)

Durée de suivi

La durée moyenne de suivi n'était pas renseignée.

Le nombre de visites ou appels téléphoniques correspondant à chaque durée de suivi des sujets post-implantation étaient les suivants :

- nombre de visites : 18 entre 1 et 3 mois ; 11 à 6 mois ;
- nombre de visites ou appels téléphoniques : 4 à 12 mois ; 5 à 18 mois, 2 à 24 mois ; 1 à 36 mois, 1 à 48 mois et 4 à 60 mois.

Evènements indésirables

Aucun décès n'était rapporté.

Parmi les 21 patients inclus, 6 d'entre eux (28,6%) rapportaient 7 EI dont 5 EI (71,4%) survenus pour les patients implantés avec le système LIBRA et 2 EI (28,6%) pour les patients implantés avec le système INFINITY.

Les types d'EI, leur caractère lié ou non au dispositif ou à la procédure selon l'investigateur et leur résolution sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Types d'EI	EI, n	DM	Lié à	Résolution	Patients, n (%)
EI liés au dispositif ou à la procédure selon l'investigateur (n=4)					
– Dysfonctionnement du dispositif	1	LIBRA	Dispositif ou procédure	Hospitalisation du patient mais résolution sans séquelles après reprogrammation du DM	1 (4,8%)
– Blépharospasme et apraxie	1	LIBRA	Dispositif ou procédure	Injection de toxine botulinique	1 (4,8%)
– Problème dans la connexion Bluetooth du programmeur (perte de connexion)	1	INFINITY	Dispositif	Remplacement du dispositif	1 (4,8%)
– Infection	1	INFINITY	Procédure	Résolution sans séquelle après une procédure de repositionnement des électrodes et du générateur	1 (4,8%)
Autres EI (n=3)					
– Déficience de la marche	1	LIBRA	NA	NA	1 (4,8%)
– Prise de poids (>10%)	1	LIBRA	NA	NA	1 (4,8%)
– Altération de la condition neurologique*	1	LIBRA	NA	NA	1 (4,8%)

NA : Non applicable ; * syndrome parkinsonien, déficience de la marche, problème de déglutition, dysarthrie.

Les 4 EI liés au dispositif ou à la procédure selon l'investigateur étaient considérés comme graves (EIG) et ont nécessité une réintervention.

Parmi les 7 EI rapportés, 1 est survenu au moment de l'implantation, 2 entre 1 et 3 mois, 1 au bout d'1 an, 1 au bout de 2 ans et 2 au bout de 3 ans.

Remplacement de dispositifs

Onze remplacements ou révisions de dispositifs ont été réalisés depuis la première implantation d'un générateur dont :

- 9 (82%) liés au générateur LIBRA pour cause de fin de vie du générateur (durée de vie en moyenne égale à 3 ans pour la batterie des générateurs LIBRA) ;
- 2 (18%) liés au dispositif INFINITY soit 1 remplacement de générateur et 1 repositionnement de générateur et des électrodes.

Ces résultats intermédiaires à 2 ans issus du registre « French Post-Market DBS » apportent des informations descriptives sur le taux et la nature des complications des patients porteurs des systèmes LIBRA, LIBRA XP et INFINITY dans une indication : la maladie de Parkinson.

Parmi les 21 patients inclus dans deux centres français, 28,6% (6 patients) ont rapporté des EI dont 71,4% (5 EI) survenus avec le système LIBRA et 28,6% (2 EI) survenus avec le système INFINITY. Les 4 EIG considérés comme liés au dispositif ou à la procédure selon les investigateurs ont tous nécessité une réintervention et comprenaient : 1 infection, 1 dysfonctionnement du dispositif, 1 blépharospasme et apraxie, 1 problème de connexion Bluetooth du programmeur. Aucun décès n'était rapporté. Onze remplacements ou révisions du système de SCP ont été réalisés depuis la première implantation de stimulateur.

Néanmoins, les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence au regard des limites suivantes :

- **le taux de patients ayant présenté au moins un évènement indésirable n'était pas individualisé** par type de dispositif (LIBRA, LIBRA XP ou INFINITY) ;
- **les EI n'ont pas été revus par un comité d'adjudication indépendant ;**
- **la durée moyenne de suivi n'était pas renseignée ;**
- **aucune hypothèse n'a été faite pour le calcul du nombre de sujets nécessaires** par rapport au critère de jugement principal.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les évènements indésirables ont été rapportés dans le paragraphe ci-avant.

4.1.1.4.2. MATÉRIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur pour le système INFINITY entre le 1^{er} janvier 2018 (date du dernier avis d'inscription) et le 31 mars 2019 sont décrites dans le tableau ci-dessous.

A noter qu'aucun évènement n'a été rapporté en France.

Concernant les électrodes octopolaires, un signalement proactif du demandeur en 2018 a été mis en place sur un lot d'électrodes ne respectant pas les spécifications techniques : 1 123 électrodes ont fait l'objet de ce rappel (dont 318 en Europe (hors France) et 18 en France).

Concernant la télécommande patient, une télécommande étant nécessaire par patient, le nombre de télécommandes patient distribué a été approximé par le demandeur par le nombre de stimulateur distribué.

Événements de matériovigilance	Europe (hors France)	Monde (hors Europe)
Stimulateurs INFINITY 5 et 7		
Nombre d'événements total	27	94
Problème de micrologiciel	22	56
Chirurgie additionnelle	3	6
Effet du dispositif	1	0
Problème d'impédance	1	0
Diminution ou perte de la thérapie	0	15
Infection	0	4
Décès	0	2
Effet de stimulation non voulu	0	2
Changement cardiovasculaire	0	1
Diminution ou perte du contrôle des symptômes moteurs ou musculosquelettiques	0	1
Procédure abandonnée	0	1
Diminution de la cicatrisation	0	1
Erosion de la peau	0	1
Stimulation inconfortable	0	1
Problème de communication sans fil	0	1
Réponse allergique	0	1
Douleur liée au dispositif	0	1
Electrodes quadripolaires		
Nombre d'événements total	0	0
Electrodes octopolaires		
Nombre d'événements total	13	54
Chirurgie additionnelle	6	9
Diminution ou perte de la thérapie	5	0
Réponse allergique	2	0
Diminution ou perte de la thérapie	0	14
Infection	0	5
Erosion de la peau	0	5
Décès	0	4
Diminution ou perte du contrôle des symptômes musculaires / moteurs	0	2
Procédure chirurgicale allongée	0	2
Hématome	0	2
Hémorragie	0	2
Changement d'humeur / psychologique	0	2
Thérapie efficace non établie	0	2
Crise d'épilepsie	0	2
Douleur relative au dispositif	0	1
Explantation	0	2
Extensions		
Nombre d'événements total	5	28
Diminution ou perte de la thérapie	4	13
Chirurgie additionnelle	1	3
Infection	0	4
Stimulation inconfortable	0	4
Hématome	0	2
Réponse allergique	0	2
Diminution de la cicatrisation	0	2
Procédure chirurgicale allongée	0	1
Erosion de la peau	0	1
Télécommande patient		
Nombre d'évènement total	0	1
Effet de stimulation inattendu	0	1

04.1.1.5. DONNÉES MANQUANTES

Les résultats du rapport final du registre mis en place pour le système INFINITY dans le cadre de la demande d'étude post-inscription de la Commission pour le renouvellement d'inscription, ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer les événements indésirables survenant au cours de la neurostimulation cérébrale profonde en vie réelle dans l'ensemble des indications, demeurent manquants.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, les résultats intermédiaires (protocole et rapport intermédiaire) à 2 ans de l'étude post-inscription (registre « French Post-Market DBS») demandée par la Commission pour le renouvellement d'inscription, et les nouveaux événements matériovigilance ont été analysés.

Concernant les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription, parmi les 21 patients inclus atteints de la maladie de Parkinson, aucun décès n'est survenu et 28,6% (n=6) des patients ont rapporté des événements indésirables.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

▪ 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. À 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 envisagée¹⁰ :

- 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.

Selon les recommandations du NICE¹¹ sur la prise en charge de la maladie de Parkinson en 2017, 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.

L'étude EARLYSTIM¹² 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

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Maladie de Parkinson. 2016 [lien]

¹¹ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults. 2017. [lien]

¹² 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.

caractérisée par la présence d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ 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)¹³, 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 2017¹⁴ par la Société Internationale de lutte contre la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement (*International Parkinson and Movement Disorder Society* (IPMDS))¹⁵, 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 ».

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

¹³ Rughani A, Schwab 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

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

réfractaire au traitement médicamenteux ayant notamment une gêne fonctionnelle dans tous les gestes de la vie quotidienne^{16,17}.

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.

▪ **Systèmes non rechargeables versus rechargeables**

Sauf exception, un stimulateur 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 disponibles, la Commission estime que le système INFINITY a un intérêt dans la stratégie thérapeutique dans 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, ainsi que dans le traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel.

La Commission estime que l'extension à 8 canaux de 90 cm (référence 6373) a un intérêt dans les indications retenues, uniquement en remplacement d'une extension INFINITY à 8 canaux de 90 cm (référence 6373), pour des patients implantés par un stimulateur INFINITY 5 (référence 6660) ou INFINITY 7 (référence 6662) en région abdominale, dans le cadre de la maintenance de la fonctionnalité du système de neurostimulation cérébrale profonde implanté.

En effet, étant donné le caractère non IRM compatible de l'extension INFINITY à 8 canaux de 90 cm, entraînant la non-compatibilité à un examen par IRM du système de stimulation, la primo-implantation d'une extension de 90 cm IRM compatible en région abdominale intégrée dans un système de stimulation cérébral profonde IRM compatible est préférable.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système INFINITY dans les indications retenues avec une restriction des indications pour l'extension à 8 canaux de 90 cm (référence 6373).

¹⁶ 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

¹⁷ 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

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ 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.

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 2030¹⁸.

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 France¹⁹ (au 1^{er} janvier 2019, 2% des personnes > 65 ans équivalent à environ 250 000²⁰). 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

¹⁸ 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

¹⁹ Fédération Française de Neurologie (FFN), Maladie de Parkinson [[lien](#)]

²⁰ INSEE, Bilan démographique 2018 [[lien](#)]

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%)²¹.

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%)²¹.

▪ 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 caucasienne²². L'épidémiologie des TE invalidants a fait l'objet d'une méta-analyse de 28 études épidémiologiques dans 19 pays²³. 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 ans²⁴.

Incidence

En France, l'incidence est estimée à environ 600 nouveaux cas/100 000 (0,6%) personnes par an soit **3 900 nouveaux cas/an**²⁴. 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'âge²⁵.

04.2.3. IMPACT

Le système INFINITY répond un **besoin thérapeutique déjà couvert**.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Le système INFINITY a un intérêt pour la santé publique en raison de son intérêt thérapeutique dans la maladie de Parkinson et les tremblements invalidants sévères, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel, pathologies susceptibles d'engendrer un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

²¹ 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. [\[lien\]](#)

²² 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

²³ 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

²⁴ Association des personnes concernées par le tremblement essentiel (Aptes), Dossier de presse : Le tremblement essentiel : 300 000 personnes sans traitement, Octobre 2015 [\[lien\]](#)

²⁵ 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

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu du système INFINITY 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, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel.

La Commission restreint les indications pour l'extension à 8 canaux de 90 cm (référence 6373) : dans les indications retenues, en remplacement d'une extension INFINITY à 8 canaux de 90 cm (référence 6373), pour des patients implantés par un stimulateur INFINITY 5 (référence 6660) ou INFINITY 7 (référence 6662) en région abdominale, dans le cadre de la maintenance de la fonctionnalité du système de neurostimulation cérébrale profonde implanté.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Compatibilité avec les examens par IRM :

Pour qu'un examen d'IRM puisse être réalisé, le système INFINITY doit être configuré en mode IRM. La vérification préalable de cette compatibilité pour l'ensemble des composants implantés (stimulateur, électrodes, extensions et adaptateur le cas échéant) est nécessaire.

Le champ magnétique applicable est de 1,5 Tesla à tunnel cylindrique avec une orientation horizontale et un temps total d'acquisition active de 30 minutes par session espacé de 30 minutes entre chaque session. D'autres conditions à respecter sont rapportées dans le document « *Informations sur la procédure IRM pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde compatibles IRM sous conditions de St. Jude Medical* » fourni par le laboratoire Abbott.

Dès lors qu'un composant non IRM compatible est implanté, il est nécessaire de rappeler au patient la non-compatibilité du système implanté avec la réalisation d'un examen par IRM.

Les modalités de prescription et d'utilisation ci-dessous sont identiques à celles retenues pour l'ensemble des systèmes de stimulation cérébrale profonde inscrits sur la LPPR dans le traitement de la maladie de Parkinson et des tremblements invalidants sévères.

Conditions d'environnement :

L'implantation exige une équipe multidisciplinaire et un plateau technique spécialisé. L'équipe associe un anesthésiste, un neurologue, un neurochirurgien, un neuroradiologue, un médecin avec des compétences en neurophysiologie préopératoire, et un neuropsychologue ou un psychiatre, sous la responsabilité d'un coordinateur référent.

L'indication est posée au terme d'un examen pluridisciplinaire, conduit à l'occasion d'une hospitalisation programmée en service de neurologie. Sont réalisés :

- Un test aigu à la L-Dopa, pour valider et mesurer précisément la réactivité du patient à ce médicament (score UPDRS III en "off" et en "on", tests chronométrés ...) pour la maladie de Parkinson ;
- Une évaluation du tremblement et/ou du mouvement (clinique et vidéo ou analyse du mouvement) ;
- Une IRM encéphalique évaluant l'atrophie cérébrale et recherchant des anomalies contre indiquant l'intervention ;
- Une évaluation neuropsychologique (pour éliminer une démence débutante 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 ;
- 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 INFINITY 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.

▪ **Maladie de Parkinson idiopathique**

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 ≤ 3 sauf pour les formes où domine un tremblement unilatéral sévère) ;
3. a/ Présence de fluctuations motrices, avec des phases "off" invalidantes, dont la durée est ≥ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPRDS IV
OU
b/ Présence de dyskinésies :
 - dont la durée est ≥ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPRDS IV,
 - et l'incapacité liée à ces dyskinésies est ≥ 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.

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

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

06 AMÉLIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique et des tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel, il existe d'autres systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables déjà inscrits sur la LPPR qui disposent des caractéristiques superposables à celles d'INFINITY.

Dans les deux indications, le comparateur retenu est donc les « autres systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR ».

Compareur : autres systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR.

06.2. NIVEAU D'ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de comparer le système INFINITY aux autres systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) du système INFINITY par rapport aux autres systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR.

07 ETUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Les résultats de l'étude post-inscription en cours demandée par la Commission dans ses avis du 19/04/2016 et du 26/06/2018 relatifs à INFINITY sont attendus pour le renouvellement d'inscription.

08 DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

La population cible est celle des patients atteints de :

- la maladie de Parkinson à un stade sévère dont les symptômes ne sont plus contrôlés malgré un traitement médicamenteux optimisé, mais répondant encore à la dopathérapie et à plusieurs critères de sélection ;
- tremblements invalidants sévères, rebelles aux traitements médicamenteux, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel et répondant à plusieurs critères de sélection.

L'analyse de la littérature n'ayant pas permis d'identifier l'incidence du passage à ce stade des maladies, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sont utilisées pour estimer la population rejointe. Leur exploitation est effectuée à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France.

La population rejointe peut être approchée en dénombrant le nombre d'actes d'implantation réalisés en 2019 associés, lors d'un même séjour, à un diagnostic (principal, relié ou associé) de maladie de Parkinson (Code CIM 10 : G20) ou de tremblement essentiel (Code CIM 10 : G250).

Le nombre d'actes d'implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale (AALA004) ou d'actes de remplacement (AAKA001) en fonction des diagnostics établis, réalisés dans les établissements publics et privés en 2019 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Code Acte	Libellé	Nombre d'acte en 2019		
		Maladie de parkinson (CIM-10, G20)	Tremblement essentiel (CIM-10, G250)	Tous diagnostics
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale	348	71	542
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale	716	62	1 049
TOTAL	Tous actes	1 064	133	1 591

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

Ces chiffres sont cohérents avec ceux du nombre de stimulateurs cérébraux profonds implantés, faisant apparaître 77% des stimulateurs cérébraux profonds implantés chez des patients atteints de maladie de Parkinson et de tremblement essentiel en 2019²⁶ :

Types de stimulateurs	Nombre de stimulateurs remboursés en 2019		
	Maladie de parkinson (CIM-10, G20)	Tremblement essentiel (CIM-10, G250)	Tous diagnostics
Stimulateurs à simple canal non rechargeables	309	48	469
Stimulateurs à double canal non rechargeables	557	57	746
Stimulateurs à double canal rechargeables	279	29	421
TOTAL	1 145	134	1 636

²⁶ Requête DIAMANT du 16/10/2020. Codes LPPR : 3453802, 3449605, 3479807, 3444772, 3451938, 3492920, 3472604, 3439890, 3404815, 3427437.

A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe pour l'ensemble des stimulateurs cérébraux dans les indications retenues est estimée à environ 1 200 patients par an :

- 420 patients par an en primo-implantation ;***
- 780 patients par an nécessitant un remplacement de stimulateur.***

Le nombre de stimulateurs à double canal non rechargeables pris en charge en 2019 dans les indications retenues était de l'ordre de 615.