

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****PERCEPT RC****Système rechargeable double canal de
stimulation cérébrale profonde**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 4 juin 2024**

Faisant suite à l'examen du 23 avril 2024, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 7 mai 2024.
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 4 juin 2024. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 4 juin 2024.

Demandeur : MEDTRONIC (France)**Fabricant** : MEDTRONIC Inc (Etats-Unis)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	– Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable ; – Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, dans le cadre du tremblement essentiel ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable ; – Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	Le système rechargeable double canal ACTIVA RC.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque

Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Données non spécifiques : – Recommandations de l'Académie Européenne de Neurologie (2022) – Une étude avec recueil prospectif des données, monocentrique, randomisée, en aveugle, comparative, en cross-over, portant sur 8 patients, suivis pour une durée de 3 jours, dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de la technologie BrainSense pour optimiser la programmation des neurostimulateurs par rapport à d'autres méthodes de référence. Données spécifiques : – Un argumentaire d'équivalence entre le système PERCEPT RC et le système ACTIVA RC
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable PERCEPT RC est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
Études 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. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations. Les résultats actualisés du registre « Product Surveillance Registry (PSR) » devront être fournis.
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 1 475 patients en 2022 : – 588 patients par an en primo-implantation ; – 887 patients par an nécessitant un remplacement de stimulateur. Le nombre de patients ayant eu au moins un stimulateur à double canal rechargeable pris en charge en 2022 dans au moins une des indications retenues était de l'ordre de 480.
Informations relatives aux données personnelles	Protection des données à caractère personnel Le demandeur déclare être en conformité avec les exigences du Règlement général sur la protection des données (RGPD)¹.

¹ Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016

Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical PERCEPT RC n'implique pas un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. En conséquence, le certificat de conformité prévu à cet article n'est pas 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

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	9
3.4 Actes associés	9
4. Service attendu (SA)	10
4.1 Intérêt du produit	10
4.2 Intérêt de santé publique	22
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	25
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	25
5.1 Spécifications techniques minimales	25
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	25
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	29
6.1 Comparateur retenu	29
6.2 Niveau d'ASA	29
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	30
8. Durée d'inscription proposée	30
9. Population cible	30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juin 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

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

Modèles	Références
PERCEPT RC	B35300
Stimulateur implantable double canal, rechargeable	IUD-ID : 0763000B00006187X
Kit de recharge patient	RS6230 IUD-ID : 0763000B00011597T
Télécommande patient avec application patient A620	TH91DBS

Les électrodes LEGACY et SENSIGHT (3387-28, 3387-40, 3389-28, 3398-40, B3301533, B3301533M, B3301542, B3301542M, B3300533, B3300533M, B3300542, B3300542M), les extensions LEGACY et SENSIGHT (37086-40, 37086-60, 37086-95, B3400040, B3400040M, B3400060, B3400060M, B3400095, B3400095M), les obturateurs (B31060, B31061, optionnels) et les adaptateurs de connexion (64001 et 64002, optionnels) nécessaire au système PERCEPT RC sont déjà inscrits sous nom de marque sur la LPPR.

1.3 Conditionnement

- Unitaire, stérile pour tous les éléments implantables : le stimulateur, les électrodes, les extensions, les adaptateurs et l'obturateur ;
- Unitaire non stérile pour l'élément non implantable : la télécommande.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable ;
- Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, dans le cadre du tremblement essentiel ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable ;
- Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable.

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué par le demandeur est le système rechargeable double canal ACTIVA RC.

1.4.3 ASA revendiquée

ASA de niveau IV (mineure)

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du DM.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

DMIA, notification par TUV SUD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

Le système PERCEPT RC est une évolution technologique du système ACTIVA RC. Il s'agit d'un système de stimulation cérébrale profonde double canal rechargeable comprenant :

- Le neurostimulateur PERCEPT RC, à double canal (volume de 11cm³, poids de 29 g) destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée, en région pectorale ou abdominale. Le stimulateur PERCEPT RC produit des impulsions dont la durée est comprise entre 20 et 450 µs. Il est doté d'une batterie rechargeable dont la durée de vie est indépendante des paramètres de stimulation et des indications ;
- Deux électrodes de stimulation conventionnelle quadripolaires (4 plots) ou octopolaires (4 plots de 8 contacts) de forme cylindrique, destinées à être implantées en partie dans le parenchyme cérébral pour transporter le signal de stimulation vers des régions cérébrales précises (identiques à celles d'ACTIVA RC) ;
- Deux extensions raccordant les deux électrodes au stimulateur (identiques à celles du système ACTIVA RC) ;
- Deux adaptateurs de connexion simple ou double reliant les extensions anciennes génération quadripolaires d'un stimulateur ancienne génération (SOLETRA ou KINETRA) au stimulateur PERCEPT RC (identiques à ceux du système ACTIVA RC) ;
- Un obturateur permettant d'obturer l'emplacement prévu pour fixer la seconde électrode dans le stimulateur dans le cas où une seule électrode est connectée au stimulateur ;
- Une télécommande patient permettant au patient de piloter le fonctionnement du stimulateur (marche/arrêt), de vérifier l'état de la batterie du stimulateur et de la télécommande patient, de choisir des groupes induisant plusieurs stimulations préalablement enregistrées par le médecin et dans certains cas, d'adapter la stimulation délivrée selon les limites préalablement définies par le médecin (réglage et contrôle des paramètres de stimulation tels que l'amplitude, la durée d'impulsion et/ou la fréquence) ;
- Un programmeur médecin, mis à disposition par le laboratoire (ne faisant donc pas l'objet de la demande d'inscription) permettant au praticien d'interroger le stimulateur et de régler les

paramètres du système de stimulation. Il est nécessaire de programmer le stimulateur à l'aide du programmeur médecin pour activer la télécommande patient.

Technologie BrainSense du stimulateur PERCEPT RC

Le stimulateur PERCEPT RC est doté de la technologie BrainSense. Il s'agit d'un outil de détection de biomarqueurs équipé d'une fonction « sensing » permettant de détecter et d'enregistrer les signaux LFP (Local Field potential ou potentiels de champs locaux : signaux biologiques représentant l'activité oscillatoire collective des neurones situés autour de la zone d'implantation de l'électrode de SCP).

D'après le demandeur, les signaux LFP sont considérés comme des biomarqueurs des symptômes moteurs des patients atteints de troubles du mouvement ; ils se manifestent de façon spontanée en situation physiologique et peuvent se manifester de façon excessive dans un état pathologique.

La technologie BrainSense possède 4 fonctionnalités :

- « **BrainSense Survey** » permettant au médecin d'optimiser la sélection du plot des électrodes utilisé pour la stimulation et des plots utilisés pour la fonction « sensing ». Cette fonction s'effectue pendant une consultation avec le patient, avant la programmation initiale des paramètres de stimulation ;
- « **BrainSense Streaming** » permettant au médecin de visualiser en temps réel les LFP lorsque la stimulation est activée et d'ajuster en temps réel les paramètres de stimulation au cours des consultations de suivi du patient ;
- « **BrainSens Recording & Custom Patient Events** » permettant :
 - au médecin de déterminer avec le patient des catégories d'événements modifiables depuis la plateforme de programmation médecin (symptôme moteur, événement indésirables...) dans le but d'analyser le profil des LFP en fonction des événements qui se produisent entre deux consultations et d'ajuster le traitement (médicamenteux ou paramètres de stimulation) ;
 - au patient d'enregistrer directement des LFP (snapshot de 30 secondes) lorsque les événements programmés par le médecin se manifestent, grâce à sa télécommande TH91DBS.
- « **BrainSense Timeline** » permettant au médecin :
 - d'enregistrer les signaux LFP au long cours (grâce à des enregistrements préalablement programmés dans des bandes de fréquence définies sur une période déterminée, lors d'une consultation de suivi du patient) ;
 - de suivre grâce à un interrogatoire patient, l'évolution des symptômes des patients, la manifestation d'événements indésirables et l'observance du patient par rapport à la prise d'un traitement médicamenteux, et d'analyser les signaux LFP lors des consultations suivantes.

L'interprétation des signaux LFP pendant les consultations peut permettre au médecin de personnaliser la programmation des paramètres de stimulation et de les adapter aux symptômes moteurs du patient (les signaux LFP peuvent être modifiés lorsque les paramètres de stimulation sont modifiés). La stimulation délivrée n'est pas influencée par le fait que la technologie BrainSense soit activée ou non.

L'enregistrement des LFP :

- Peut s'effectuer de façon simultanée avec la délivrance de la thérapie de stimulation ;
- Ne modifie pas la thérapie délivrée (les plots utilisés pour l'enregistrement doivent être différents de ceux utilisés pour la stimulation) ;
- Consomme de l'énergie et influence la durée de la batterie du stimulateur.

Les données enregistrées sont ensuite stockées dans le stimulateur et le médecin peut y accéder grâce au programmeur médecin pendant les consultations de suivi du patient. L'utilisation de cette technologie BrainSense est optionnelle (elle est laissée au choix du praticien).

Télécommande TH91DSB

La télécommande patient TH91DSB est composée des éléments suivants :

- La télécommande portative (HH90) : il s'agit d'un appareil portatif (dimensions : 53,5 x 87,3 x 19,8 mm, poids : 61g), dotée d'une batterie rechargeable et d'un câble compatible USB 2.0 avec une source d'alimentation électrique externe, fonctionnant sous le système d'exploitation Android et sur lequel est préinstallée l'application A620 (version 3.0) ;
- Le communicateur (TM91) : il s'agit d'un appareil portatif qui communique par Bluetooth avec la télécommande portative et par télémetrie avec le stimulateur. Il permet au patient et au médecin d'établir une communication entre la télécommande portative (HH90) et le stimulateur PERCEPT RC. Pendant une séance de traitement, le communicateur doit être positionné au-dessus du dispositif implanté, à une distance du corps inférieure ou égale à 4 cm.

La télécommande patient doit être préalablement appairée avec le stimulateur PERCEPT RC, par le médecin avant la première utilisation. Un stimulateur ne peut être synchronisé qu'avec une seule télécommande patient à la fois.

Kit de recharge

Le kit de recharge se présente sous forme de mallette de transport, comprenant :

- Un chargeur sans fil, spécifique du neurostimulateur PERCEPT RC, permettant de recharger la batterie du neurostimulateur implanté. Le chargeur est placé sur le neurostimulateur du patient et établit une communication par télémetrie. L'appariage du chargeur à l'application compagnon A90300 est nécessaire pour activer le chargeur ;
- L'application de recharge A90300, qui s'affiche sur la télécommande du patient ou sur la tablette du clinicien, et permet de visualiser l'état de la recharge, contrôler l'audio et la vitesse de recharge (4 vitesses de recharge possibles) ; son utilisation est facultative une fois le chargeur initialisé ;
- Une station de recharge, utilisée pour recharger la batterie interne du chargeur sans fil ;
- Un adaptateur d'alimentation mural (appareil non médical) ;
- Un câble USB (appareil non médical).

Informations relatives aux données personnelles

Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les exigences du Règlement général sur la protection des données (RGPD)².

Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical PERCEPT RC n'implique pas un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. En conséquence, le certificat de conformité prévu à cet article n'est pas produit.

L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé

² Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016

3.3 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) pour la maladie de Parkinson (SCP-NST) ;
- Le globule 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 PERCEPT RC double canal permet d'effectuer 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.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM - version 75), les actes associés à la pose du dispositif PERCEPT RC sont référencés sous le chapitre « Système nerveux central, périphérique et autonome ».

AALB001	Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique
AAGB001	Ablation d'électrode intracérébrale, par voie transcutanée
11L1004	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]

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données non spécifiques

Cinq études^{3,4,5, 6, 7} n'ont pas été retenues compte du fait que le demandeur a indiqué que ces études étaient citées « à titre informatif ».

La demande repose sur une recommandation et 10 études portant sur la technologie BrainSense, dont 9 n'ont pas été retenues :

- L'étude de Friedmann et al.⁸ compte tenu du fait que l'objectif de l'étude était de valider l'intérêt de l'activité de la bande de fréquence bêta en tant que biomarqueur dans les enregistrements chroniques réalisés avec le stimulateur PERCEPT PC ;
- L'étude de Van Rheed et al.⁹ compte tenu du fait que l'objectif de l'étude était de démontrer que les bandes de fréquence bêta subissent des modulations au cours de la journée, physiologiques ou liées aux mouvements ;
- L'étude de Thenaisie et al.¹⁰ compte tenu du fait que l'objectif de l'étude était de rapporter les potentielles applications du stimulateur PERCEPT PC et les embûches pouvant survenir lors de son utilisation ;
- L'étude de Fasano et al.¹¹ compte tenu du fait qu'il s'agit d'une étude de preuve de concept, dont l'objectif était d'évaluer la programmation basée sur les signaux LFP comme approche dans des indications dont les effets bénéfiques sont différés dans le temps ;
- L'étude de Swinnen et al.¹² compte tenu du fait qu'il s'agit d'une étude de preuve de concept, dont l'objectif était d'évaluer si la reprogrammation basée sur les signaux LFP peut être utilisée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ;

³ Bove F, Mulas D, Cavallieri F, Castrioto A, Chabardès S, Meoni S et al. Long-term outcomes (15 years) after subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2021 ;10.

⁴ Castrioto A, Debû B, Cousin E, Pelissier P, Lhommé E, Bichon A et al. Long-term independence and quality of life after subthalamic stimulation in Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2022 ; 29(9) :2645-53

⁵ Pinto S, Nebel A, Rau J, Espesser R, Maillochon P, Niebuhr O et al. Results of a Randomized Clinical Trial of Speech After Early Neurostimulation in Parkinson's Disease », *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* ; 2023): 212-22

⁶ Tödt I, Al-Fatly B, Granert O, Kühn A, Krack P, Rau J et al. The contribution of subthalamic nucleus deep brain stimulation to the improvement in motor functions and quality of life. *Movement disorders* ; 2022 : 291-301

⁷ Stoker V, Krack P, Tonder L, Barnette G, Durand-Zaleski I, Schnitzler A et al. Deep brain stimulation impact on social occupational functioning in Parkinson's disease with early motor complications. *Movement disorders* ; 2020 : 672-680

⁸ Friedmann L, Lofredi R, Neumann WJ, Al-Fatly B, Roediger J, Bahners B et al. Toward therapeutic electrophysiology : beta-band suppression as a biomarker in chronic local field potential recordings. *Npj Parkinson's disease* ; 2022 :8-44

⁹ Van Rheed J, Feldmann L, Busch J, Fleming J, Mathiopoulou V, Denison T et al. Diurnal modulation of subthalamic beta oscillatory power in Parkinson's disease patients during deep brain stimulation. *Npj Parkinson's disease* ; 2022 : 8 :88

¹⁰ Thenaisie Y, Palmisano C, Canessa A, Keulen B, Capetian P, Jimenez MC et al. Towards adaptive deep brain stimulation : clinical and technical notes on a novel commercial device for chronic brain sensing. *J. Neural Eng*. 2021

¹¹ Fasano A, Gorodetsky C, Paul D, Germann J, Loh A, Yan H. Local field potential-based programming : a proof of concept pilot study. *Neuromodulation*. 2022 ;25 :271-275

¹² Swinnen B, Stam M, Buijink A, De Neeling M, Schuurman P, De Bie R et al. Employing LFP recording to optimize stimulation location and amplitude in chronic DBS for Parkinson's disease : A proof-of-concept pilot study. *Deep Brain Stimulation* ; 2023 :1-5

- L'étude de Goyal et al.¹³ compte tenu du fait que l'objectif de l'étude était d'obtenir des mesures de l'activité neuronale à l'aide du dispositif PERCEPT PC ;
- L'étude de Lewis et al. (2022)¹⁴, compte tenu du fait qu'il s'agit d'une étude de preuve de concept, de faible qualité méthodologique (faible nombre patients inclus, monocentrique, courte durée de l'étude, critères de jugements non définis, résultats manquants pour certains patients) ;
- Les études de Vaou et al.¹⁵ et Cummins et al.¹⁶ compte tenu du fait qu'il s'agit d'études de cas.

Recommandations de l'Académie Européenne de Neurologie (2022)¹⁷

En 2022, l'Académie Européenne de Neurologie a publié des recommandations portant sur les thérapies invasives pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Les principales recommandations émises relatives à la stimulation cérébrale profonde (SCP) étaient les suivantes :

- Proposer la stimulation cérébrale profonde (SCP) aux patients atteints d'une maladie de Parkinson avancée dont les fluctuations motrices ne sont pas contrôlées par les traitement médicamenteux ;
- Envisager de proposer la SCP aux patients atteints d'une maladie de Parkinson précoce et de fluctuations motrices précoces ;
- Ne pas proposer la SCP aux patients atteints d'une maladie de Parkinson de Parkinson précoce sans fluctuations motrices ;

Il est conclu que la SCP doit être réservée à des groupes de patients et situations cliniques spécifiques.

Etude de Binder et al. (2023)¹⁸

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, randomisée, en aveugle, comparative, en cross-over, dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de la technologie BrainSense pour optimiser la programmation des neurostimulateurs par rapport à d'autres méthodes de référence.

Les patients étaient inclus selon les critères suivants :

- Maladie de Parkinson idiopathique ;
- Patients ayant été implantés par un neurostimulateur PERCEPT PC dans le centre depuis au moins 3 mois ;

Les critères de jugement principaux était l'évaluation des différences dans le contrôle des symptômes et le temps de programmation (TFP) entre les conditions de programmations, évaluées par le score MDS-UPDRS III⁴¹.

¹³ Goyal A, Goetz S, Stanslaski S, Oh Y, Rusheen A, Klassen B et al. The development of an implantable deep brain stimulation device with simultaneous chronic electrophysiological recording and stimulation in humans. *Biosens Bioelectron.* 2021 ;176 :112888

¹⁴ Lewis S, Radcliffe E, Ojemann S, Kramer D, Hirt L, Case M. Pilot study to investigate the use of in-clinic sensing to identify optimal stimulation parameters for deep brain stimulation therapy in Parkinson's disease. *Neuromodulation.* 2023 :1-11

¹⁵ Vaou O, Spidi M, Raïke R, Moïses A, Stanslaski S, Case M. Symptom optimization through sensing local field potentials : Balancing beta and gamma in Parkinson's disease. *Deep brain stimulation ;* 2023 : 5-14

¹⁶ Cummins D, Kochanski R, Gillron R, Swann N, Little S, Hammer L. Chronic sensing of subthalamic local field potentials : comparison of first and second generation implantable bidirectional systems within a single subject. *Frontiers in neuroscience ;* 2021

¹⁷ Deuschl G, Antonini A, Costa J, Smilowska K, Berg D, Corvol JC et al. European Academy of Neurology/Movement disorder society – European section guideline on the treatment of Parkinson's disease : I. Invasive therapies. *European Journal of Neurology ;* 2022

¹⁸ Binder T, Lange F, Pozzi N, Musacchio T, Daniels C, Odorfer T et al. Feasibility of local field potential-guided programming for deep brain stimulation in Parkinson's disease : A comparison with clinical and neuro-imaging guided approaches in a randomized, controlled pilot trial. *Brain stimulation ;* 2023 : 1243-1251.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Différences d'énergie totale délivrée (TEED) ;
- Taux d'effets indésirables ;
- Paramètres de stimulation (i.e amplitude, fréquence, largeur d'impulsion)

Les évaluations étaient réalisées lors d'une visite de routine, 3 mois après l'implantation du dispositif. Tous les traitements dopaminergiques et agonistes dopaminergiques étaient arrêtés respectivement 12h et 72h avant le début des évaluations.

La SCP était arrêtée 3h avant le début des évaluations, puis une évaluation du statut des patients a été effectuée à l'aide du score MDS-UPDRS III.

Trois conditions de programmation étaient évaluées par tous les patients :

- Evaluation clinique (méthode de référence) ;
- Par Imagerie ;
- Guidée par la technologie BrainSense.

Chaque patient a testé les 3 conditions sur 3 jours différents. L'ordre de réalisation des conditions de programmation a été randomisé pour chaque patient.

Après 30 minutes de stimulation, une nouvelle évaluation de l'état du patient était réalisée à l'aide du score MDS-UPDRS III.

Tous les examens étaient filmés puis évalués par 3 spécialistes du mouvement, en aveugle par rapport aux conditions de stimulation.

Pour chaque condition, le temps de programmation, les paramètres de stimulation et les effets indésirables étaient documentés.

Une visite de suivi supplémentaire a été réalisée à 3 mois après la programmation initiale, au cours de laquelle un recueil du patient sur le programme choisi et sa satisfaction était effectué. Les résultats de cette visite ont été évalués rétrospectivement.

Résultats

Au total, 8 patients (7 hommes, 1 femme) ont été inclus, d'âge moyen 59,1±7,2 ans. La durée moyenne de la maladie était de 10,2±4,2 ans.

Amélioration des symptômes

	Programmation clinique	Programmation par imagerie	Programmation guidée par technologie BrainSense
Amélioration des symptômes %, moyenne ±SD	57,66±12,95%	57,21±11,26%	65,18±13,97%

Les résultats relatifs à l'amélioration des symptômes ont rapporté des résultats en faveur de la programmation guidée par la technologie BrainSense, en termes de contrôle des symptômes après 30 minutes de stimulation.

Temps de programmation

	Programmation clinique	Programmation par imagerie	Programmation guidée par technologie BrainSense
Amélioration des symptômes, min, moyenne±SD	60±11,99 min	27±8,24 min	19±4,17 min

Les résultats relatifs au temps de programmation ont rapporté une amélioration du temps de programmation par imagerie et guidée par la technologie BrainSense, par rapport à la programmation par évaluation clinique.

Critères de jugement secondaires

Aucune différence n'a été identifiée concernant les paramètres de stimulation et l'énergie totale délivrée entre les conditions de programmation.

Les résultats relatifs aux effets indésirables ne sont pas rapportés.

D'un point de vue méthodologique, cette étude présente certaines limites, notamment le caractère monocentrique, le très faible nombre de patients inclus, la courte durée de l'étude. De plus, compte tenu du design de l'étude, les délais de sevrage des médicaments entre les 3 conditions de programmations sont différents.

Par ailleurs, seuls les effets aigus étant évalués, des effets indésirables à long terme ne peuvent être exclus.

Enfin, le test d'une interaction période x traitement n'est pas rapporté, ce qui ne permet pas de s'assurer que l'hypothèse de l'absence d'interaction période x traitement, sur laquelle repose le design en cross-over, est vérifiée. L'existence d'un biais lié à un effet carry-over ne peut ainsi être écarté. ;

Il est à noter que les évaluations étaient filmées puis évaluées en aveugles par 3 cliniciens ; la rigidité étant difficile à évaluer par vidéo, une version modifiée du score MDS-UPDRS III a été utilisée, excluant l'évaluation de la rigidité.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les données spécifiques soutenant la demande sont des données de nature technique :

- Un argumentaire de démonstration d'équivalence entre les systèmes PERCEPT RC et ACTIVA RC avec une comparaison des caractéristiques techniques des stimulateurs et des systèmes de recharge ACTIVA RC et PERCEPT RC ont été fournis par le demandeur ;

Comparaison technique entre les stimulateurs PERCEPT RC et ACTIVA RC

	ACTIVA RC	PERCEPT RC
Site d'implantation	Région pectorale	Région pectorale ou abdominale
Hauteur	54 mm	57 mm
Longueur	54 mm	47 mm
Epaisseur	9 mm (boîtier) 11 mm (connecteur)	6 mm (boîtier) 9 mm (connecteur)
Volume	22 cc	14 cc
Poids	40 g	29 g
Matériau externe	Titane, Parylène, Polysulfone, Silicone	Titane, polysulfone avec dioxyde de titane, sili-cone
IRM compatibilité (sous conditions)	1,5T tête et corps entier	1,5T tête et corps entier 3T corps entier
Fonction sensing	Absente	Présente : technologie Brainsense
Type de batterie	Rechargeable : lithium	Rechargeable : lithium-ion
Longévité de la bat-terrie	15 ans avec l'extension de la durée de vie Indicateur de remplacement facultatif apparaît à 14 ans Stimulation arrêtée à la fin de la durée de vie	15 ans minimum garantie, avec extension possible Indicateur de remplacement facultatif après les 15 ans Stimulation reste active à la fin de la durée de vie
Cybersécurité	Les informations personnelles ne sont pas cryptées sur le boîtier de SCP	Les informations personnelles sont cryptées sur le boîtier SCP

	Authentification des sessions de télémétrie par le biais de protocoles proximaux propriétaires	Authentification des sessions de télémétrie par des méthodes cryptographiques Limitation de la fréquence de réinitialisation du DBS
Durée d'impulsion	60-450µs	20-450µs
Courant généré et amplitude	Courant constant : 0,25-5mA Limité à une anode et une cathode Tension constante : 0-10,5V	Courant constant : 0,25-5mA Non limité à une seule anode et cathode Pas de tension constante
Type de stimulation	Unipolaire ou bipolaire	
Mode de stimulation	Continu ou cyclique	

Comparaison technique entre les systèmes de recharges ACTIVA RC et PERCEPT RC

	ACTIVA RC	PERCEPT RC
Largeur	16 cm	
Longueur	16 cm	
Epaisseur	3,5 cm	
Poids	362,9 g	
Composants	Contient la bobine inductive, les circuits, les antennes et la batterie Circuit électronique de la génération précédente	Contient la bobine inductive, les circuits, les antennes et la batterie. Circuit électronique de nouvelle génération
Modes de recharge	3 modes (vitesse de recharge) : – Mode 1 : 250mW (lent) – Mode 2 : 350mW (moyenne) – Mode 3 : 450mW (rapide)	4 modes (vitesse de recharge) : – Mode 1 : 250mW (lent) – Mode 2 : 350mW (moyenne) – Mode 3 : 450mW (rapide) – Mode 4 : 525mW
Fréquence de recharge	8,9 kHz	40 kHz
Communication sans fil	Télémétrie N, Bluetooth 4.0	Télémétrie N, Télémétrie M , Bluetooth 4.0
Limite de puissance du réservoir de recharge	Jusqu'à 1750 mW	Jusqu'à 2800 mW
Limite de chaleur du chargeur	Mode 3 : 1200 mW	Mode 4 : 1500 mW

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études analysées sont détaillées dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéριοvigilance

A ce jour, le système PERCEPT RC n'est pas commercialisé en Europe, ni aux Etats-Unis¹⁹. Les données issues de la matériοvigilance sur la période 2019-2023 sont présentées dans le tableau ci-dessous.

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
--	------	------	------	------	------	------	-------

¹⁹ Marquage CE obtenu en décembre 2023 ; FDA approval obtenu en janvier 2024

PERCEPT RC – hors Europe et hors Etats Unis							
Nombre total d'événements rapportés	1	0	1	3	7	2	14
Type d'événements rapportés							
Problème de stimulateur	0	0	0	0	1	2	3
Pas de problème identifié concernant le produit	0	0	0	1	2	0	3
Problème de système ou d'utilisation / problème d'environnement / interférence ou interaction	0	0	0	0	1	0	1
Problème de système ou d'utilisation / code d'erreur ou message d'avertissement ou message de diagnostic affiché / programmeur de patient	1	0	0	0	0	0	1
Problème de système ou d'utilisation / problème d'impédance / impédance élevée	0	0	0	0	1	0	1
Problème de système ou d'utilisation / Problème de recharge du neurostimulateur	0	0	1	1	0	0	2
Problème de système ou d'utilisation / problème lié au résultat de la stimulation / changement inattendu du résultat	0	0	0	1	2	0	3

A titre informatif, les événements indésirables relatifs au système ACTIVA RC, dispositif antérieur de la gamme, sont présentées dans le tableau suivant.

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
ACTIVA RC – France							
Nombre total d'événements rapportés	0	1	0	2	3	3	9
Type d'événements rapportés							
Problème d'insonorisation / sensation ou échauffement ou son provenant de l'appareil ou du site de la poche / échauffement (provenant de l'appareil ou du site de la poche)	0	0	0	0	1	0	1
Pas de problème identifié concernant le produit	0	0	0	0	1	0	1
Problème de système ou d'utilisation / problème de communication ou de télémétrie / absence de communication ou défaut d'interrogation	0	0	0	0	1	3	4
Problème de système ou d'utilisation / Problème de recharge / problème de recharge du stimulateur	0	1	0	2	0	0	3
Données Europe – hors France							
Nombre total d'événements rapportés	6	9	6	9	13	8	51
Type d'événements rapportés							
Problème d'insonorisation / sensation ou échauffement ou son provenant de l'appareil ou du site de la poche / échauffement (provenant de l'appareil ou du site de la poche)	0	0	0	0	1	0	1
Pas de problème identifié concernant le produit	0	0	0	0	1	1	2
Problème de système ou d'utilisation / problème de communication ou de télémétrie / communication difficile ou intermittente	0	0	0	1	0	0	1

Problème de système ou d'utilisation / problème de communication ou de télémetrie / absence de communication ou défaut d'interrogation	1	0	0	1	1	4	7
Problème de système ou d'utilisation / deconnexion in vivo	0	0	1	0	0	0	1
Problème de système ou d'utilisation / problème d'impédance	0	0	0	0	1	0	1
Problème de système ou d'utilisation / impédance élevée	1	1	2	1	1	1	7
Problème de système ou d'utilisation / problème d'impédance / faible impédance ou court-circuit	0	1	1	0	0	0	2
Problème de système ou d'utilisation / le système implanté n'est pas aussi efficace que le système précédent	1	0	0	0	0	0	1
Problème de système ou d'utilisation / problème de recharge du stimulateur	3	6	2	3	5	2	21
Problème de système ou d'utilisation / problème lié au résultat de la stimulation	1	0	1	1	0	0	3
Problème lié au système ou à l'utilisation / problème lié au résultat de la stimulation / changement inattendu du résultat	0	2	1	0	1	0	4
Données Monde – hors Europe							
Nombre total d'événements rapportés	864	666	711	622	605	331	3799
Type d'événements rapportés							
Problème du stimulateur	7	2	10	8	7	4	38
Problème de stimulateur / décharge ou épuisement de la batterie ou EOS ou ERI	1	0	1	0	0	0	2
Problème du stimulateur / décharge ou épuisement de la batterie ou EOS ou ERI / décharge rapide ou inattendue de la batterie	25	17	27	15	23	4	111
Problème du stimulateur / décharge ou épuisement de la batterie ou EOS ou ERI / problème de batterie de cellule primaire	0	1	1	0	0	0	2
Problème du stimulateur / décharge ou épuisement de la batterie ou EOS ou ERI / problème de batterie rechargeable	69	64	55	100	83	62	433
Problème du stimulateur / problème d'en-tête ou de bloc de connecteurs	0	0	0	1	0	0	1
Problème du stimulateur / stimulateur dans une poche endommagée	2	1	5	1	6	0	15
Problème du stimulateur / stimulateur dans une poche endommagée / profondeur de l'stimulateur	4	1	2	1	3	4	15
Problème d'stimulateur / stimulateur dans une poche endommagée / stimulateur retourne	11	10	7	8	8	4	48
Problème du stimulateur / stimulateur dans une poche endommagée / stimulateur desserré ou mouvement ou migration	13	11	17	15	8	9	73
Problème du stimulateur / stimulateur dans une poche endommagée / stimulateur incline	1	2	2	5	2	0	12
Problème d'insonorisation / sensation ou échauffement ou son provenant de l'appareil ou du site de la poche / échauffement (provenant de l'appareil ou du site de la poche)	2	2	6	0	6	6	22

Problème d'insonorisation / sensation ou échauffement ou bruit provenant de l'appareil ou de la poche / bruit de l'appareil	0	0	0	1	0	1	2
Pas de code disponible	0	0	0	0	1	0	1
Pas de problème identifié concernant le produit	115	84	77	76	73	50	475
Épuisement normal de la batterie stimulateur ou EOS normal ou ERI	0	1	0	0	0	0	1
Problème d'emballage ou d'étiquette / produit endommagé hors de la boîte	0	1	0	0	0	0	1
Problème d'emballage ou d'étiquette / problème de scellage stérile	0	0	0	0	1	0	1
Problème de système ou d'utilisation	14	13	7	10	9	5	58
Problème de système ou d'utilisation / problème de communication ou de télémétrie	1	0	1	2	1	0	5
Problème de système ou d'utilisation / problème de communication ou de télémétrie / communication difficile ou intermittente	2	0	2	4	3	2	13
Problème de système ou d'utilisation / problème de communication ou de télémétrie / absence de communication ou défaut d'interrogation	7	6	13	21	17	17	81
Problème de système ou d'utilisation / déconnexion in-vivo	2	1	1	0	0	0	4
Problème de système ou d'utilisation / distribué ou utilisé après la date de péremption (ubd)	1	0	1	0	0	0	2
Problème de système ou d'utilisation / problème d'environnement	0	1	0	0	0	0	1
Problème lié au système ou à l'utilisation / problème lié à l'environnement / pression atmosphérique	0	0	2	0	1	0	3
Problème de système ou d'utilisation / problème d'environnement / emi ou interférence ou interaction	18	19	29	11	11	6	94
Problème lié au système ou à l'utilisation / problème lié à l'environnement / force physique ou activité affectant le système implanté	19	17	14	9	10	4	73
Problème de système ou d'utilisation / code d'erreur ou message d'avertissement ou de diagnostic affiché	0	0	0	1	0	0	1
Problème de système ou d'utilisation / code d'erreur ou message d'avertissement ou message de diagnostic affiché / programmeur du clinicien (8840)	1	0	0	2	0	0	3
Problème de système ou d'utilisation / code d'erreur ou message d'avertissement ou message de diagnostic affiché / message du logiciel d'application thérapeutique du clinicien (tas)	0	0	0	0	0	1	1

Problème de système ou d'utilisation / code d'erreur ou message d'avertissement ou message de diagnostic affiché / programmeur de patient (plateforme de restauration)	21	18	11	12	13	3	78
Problème de système ou d'utilisation / code d'erreur ou message d'avertissement ou message de diagnostic affiché / réinitialisation sous tension (por)	12	15	14	14	4	3	62
Problème de système ou d'utilisation / code d'erreur ou message d'avertissement ou message de diagnostic affiché / recharger (plateforme de restauration)	0	0	2	0	0	0	2
Problème de système ou d'utilisation / problème d'impédance	4	3	1	8	7	3	26
Problème de système ou d'utilisation / problème d'impédance / impédance élevée	57	46	28	28	29	4	192
Problème de système ou d'utilisation / problème d'impédance / impédance intermittente ou erratique	0	0	0	1	1	1	3
Problème de système ou d'utilisation / problème d'impédance / lecture non valide telle que xxx ou --- où ? ??	0	1	0	0	0	0	1
Problème de système ou d'utilisation / problème d'impédance / faible impédance ou court-circuit	26	22	22	25	15	3	113
Problème de système ou d'utilisation / le système implanté n'est pas aussi efficace que le système précédent / le système implanté n'est pas aussi efficace que le système précédemment implanté	3	1	0	0	0	0	4
Problème de système ou d'utilisation / l'information est affichée mais elle est inattendue ou incorrecte	2	0	0	6	1	1	10
Problème de système ou d'utilisation / problème de placement	0	0	1	1	1	0	3
Problème de système ou d'utilisation / problème de programmation ou de réglage	1	1	1	0	1	1	5
Problème de système ou d'utilisation / problème de programmation ou de paramétrage / problème de cybersécurité	1	0	0	0	0	1	2
Problème de système ou d'utilisation / problème de programmation ou de paramétrage / paramétrage modifié de façon inattendue	3	3	2	0	2	0	10
Problème de système ou d'utilisation / problème de programmation ou de paramétrage / perte de paramétrage	1	4	2	1	4	2	14
Problème de système ou d'utilisation / problème de recharge / problème de recharge de l'stimulateur	211	154	163	94	82	39	743
Problème lié au système ou à l'utilisation / problème lié au résultat de la stimulation	38	16	11	3	2	3	73
Problème de système ou d'utilisation / problème de sortie de stimulation / impossibilité de désactiver la stimulation	0	3	0	1	1	0	5

Problème de système ou d'utilisation / problème de sortie de stimulation / ne peut pas activer la stimulation	3	4	4	1	2	0	14
Problème de système ou d'utilisation / problème de sortie de stimulation / présence de stimulation à un endroit non désiré	6	3	6	0	2	0	17
Problème lié au système ou à l'utilisation / problème lié au résultat de la stimulation / changement inattendu du résultat	164	119	160	135	165	88	831
Problème de système ou d'utilisation / impossibilité de régler la stimulation	1	1	3	0	0	0	5
Problème de système ou d'utilisation / problème d'utilisation pendant l'intervention chirurgicale ou la procédure	0	0	0	1	0	0	1
Problème de système ou d'utilisation / problème d'utilisation pendant l'opération ou la procédure / difficulté de connexion	1	2	1	0	0	0	4

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, dans des recommandations émises en 2022, l'**Académie Européenne de Neurologie** recommande la stimulation cérébrale profonde (SCP) pour les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé dont les fluctuations motrices ne sont pas contrôlées par des traitements médicamenteux, et préconise que la SCP soit proposée aux patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce en cas de fluctuations motrices précoces.

En termes de données spécifiques, la demande repose sur un argumentaire d'équivalence technique, clinique et biologique entre PERCEPT RC et ACTIVA RC.

Aucune donnée clinique spécifique du neurostimulateur PERCEPT RC n'a été fournie.

En termes de données non spécifiques, la demande repose sur une étude clinique évaluant l'intérêt de la technologie BrainSense pour optimiser la programmation des neurostimulateurs par rapport à d'autres méthodes de référence, chez 8 patients atteints de la maladie de Parkinson, et implantés avec le neurostimulateur PERCEPT PC (système non rechargeable). Les résultats relatifs aux critères de jugement principaux ont rapporté une amélioration en termes de contrôle des symptômes avec la technologie BrainSense par rapport à la programmation clinique ou par imagerie, ainsi qu'une amélioration en termes de temps de programmation avec la technologie Brainsense par rapport à la programmation clinique.

Cette étude présente cependant des limites méthodologiques (caractère monocentrique, très faible nombre de patients inclus, courte durée de l'étude, biais lié à un effet carry-over non écarté) qui limitent l'interprétation des données. De plus, compte tenu du design de l'étude, les délais de sevrage des médicaments entre les 3 conditions de programmations sont différents, et l'évaluation de la rigidité des patients n'a pas été prise en compte lors de l'évaluation en aveugle par les cliniciens.

Enfin, il est à noter que seuls des patients atteints de la maladie de Parkinson étaient inclus dans l'étude.

4.1.2 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. 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 antiparkinsoniens per os (instabilité posturale, chute, trouble de la marche avec enrayage cinétique), le recours à une alternative thérapeutique plus invasive doit être envisagée²⁰ :

- 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 gastrotomie endoscopique percutanée : traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies sévères et répondant à la lévodopa et l'absence d'indication de SCP ;
- Stimulation cérébrale profonde.

Selon les recommandations du NICE²¹ 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 EARLYSTIM²² 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 $\leq 70\%$ 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)²³, 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 » ;

²⁰ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Maladie de Parkinson. 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf

²¹ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>

²² 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.

²³ Rughani A, Schwab JM, Sidiropoulos C, Pilitsis J, Ramirez-Zamora A, Sweet JA, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic review and Evidence-Based Guidelines on Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation for the Treatment of patients with Parkinson's Disease : Executive Summary. Neurosurgery. 2018, June 1st ; 82(6) :753-6

- 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 2017²⁴ par la Société Internationale de lutte contre la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement (*International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS)*)²⁵, le tremblement essentiel est défini par un tremblement d'action, bilatéral, touchant les membres supérieurs, faisant partie des syndromes de tremblements isolés, 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. Lors 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 (béta-bloquants, antiépileptiques, benzodiazépines, neuroleptiques, toxine botulique dans certains cas, si échec des autres traitements médicamenteux). La SCP 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^{26,27}.

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

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)²⁸. La stimulation cérébrale profonde du GPi est l'alternative de seconde intention pour les dystonies

²⁴ 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.* 2018 ;33(1) :75-87

²⁵ 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.

²⁶ 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 Associations. *J Neurol.* 2013 ;260 :714-740

²⁷ Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr et al. Evidence based guideline update : treatment of essential tremor : report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* ; 77 :1752-1755

²⁸ Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC et al. Phenomenology and classification of dystonia : A consensus update : Dystoni. *Mov Disord.* 2013 ;28(7) :863-873

primaires ou isolées (idiopathiques ou héréditaires) généralisées ou segmentaires invalidantes, en cas d'inefficacité des traitements médicamenteux ou de la toxine botulinique^{29,30}.

A ce titre, la SCP a remplacé les gestes de neurochirurgie fonctionnelle de type thalamotomie ou pallidotomie, ayant des effets indésirables liés aux 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 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 regard de leurs caractéristiques techniques, la Commission accepte d'extrapoler les données antérieures fournies pour ACTIVA RC à PERCEPT RC. Au vu des données disponibles, la Commission estime donc que le système PERCEPT RC a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prises 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.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à PERCEPT RC dans les trois indications retenues : maladie de Parkinson idiopathique, tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel et dystonie primaire généralisée chronique, chez les patients ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec la réalisation des recharges.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 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 neuronal 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.

²⁹ Tamas 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. 2018 ;25(2) :276-83

³⁰ Albanese A, Asmus F, Bhatia KP et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol. 2011 ;18 :5-18

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 cérébelle-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 patients 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 être 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.

4.2.2 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 atteints de la MP entre 2005 et 2030³¹.

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 France³² » (au 1er janvier 2024, 2% des personnes > 65 ans équivalent donc à environ 295 000³³). 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. Selon Santé Publique France³⁴, environ 175 000 personnes étaient traitées pour une maladie de Parkinson en France en 2020, soit une prévalence de 2,63 pour 1000 personnes, avec un âge moyen des malades au début des

³¹ 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

³² Fédération Française de Neurologie (FFN), Maladie de Parkinson <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/maladie-de-parkinson>

³³ INSEE, Bilan démographique 2023. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7746192?sommaire=7746197#consulter-sommaire>

³⁴ Santé Publique France, Maladie de Parkinson, 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-liees-au-travail/maladie-de-parkinson/donnees/#:-:text=Environ%20175%20000%20personnes%20%C3%A9taient,cas%20pour%201%20000%20personnes.>

traitements de 75 ans. Après standardisation directe sur l'âge, la prévalence est globalement 1,5 fois plus fréquente chez les hommes (3,35 pour 1000 personnes) que chez les femmes (2,11 pour 1000 personnes).

Incidence

En 2020, 26 000 personnes ont été nouvellement traitées, soit une incidence annuelle d'environ 0,38 nouveaux cas pour 1000 personnes. Après standardisation directe sur l'âge, l'incidence est globalement 1,5 fois plus fréquente chez les hommes (0,51 pour 1000 personnes-années) que chez les femmes (0,29 pour 1000 personnes-années).

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 caucasienne³⁵. L'épidémiologie des TE invalidants a fait l'objet d'une méta-analyse de 28 études épidémiologiques dans 19 pays³⁶. 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 plus de 95 ans. Il est estimé qu'une personne sur 200 est touchée par le tremblement essentiel, autant les femmes que les hommes. 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 ans³⁷.

Incidence

En France, l'incidence est estimée à environ 600 nouveaux cas/100 000 (0,6%) personnes par an, soit 3 900 nouveaux cas/an³⁷. 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'âge³⁸.

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 (IC_{95%}=142 - 162) par million d'habitants (dont dystonie focalisée : 117 par million ; dystonie segmentaire : 32 par million)³⁹. 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, IC_{95%}= 51 – 63), blépharospasme (36 par million, IC_{95%}=31 – 41) et crampe de l'écrivain (14 par million, IC_{95%}=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 000⁴⁰.

³⁵ 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

³⁶ 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

³⁷ Association des personnes concernées par le tremblement essentiel (Aptes), Dossier de presse : Le tremblement essentiel : 300 000 personnes sans traitement, Octobre 2015. <https://www.aptes.org/tremblement-essentiel/>

³⁸ 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

³⁹ Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000, 247, 787-792

⁴⁰ Orphanet, Dystonie primaire à début précoce ; 2019, N° : ORPHA:256. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=256

Incidence

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

4.2.3 Impact

Dans les trois indications revendiquées, le système PERCEPT RC répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Le système PERCEPT RC a un intérêt pour la santé publique en raison de son intérêt thérapeutique dans la maladie de Parkinson, les tremblements essentiels invalidants sévères et la dystonie primaire généralisée chronique qui sont des pathologies susceptibles d'engendrer un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de PERCEPT RC sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et 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 ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable ;
- Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, dans le cadre du tremblement essentiel ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable ;
- Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

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 UPDRS⁴¹ 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 familial compatibles avec la réalisation des recharges) ;
- Un examen clinique général ;
- Une évaluation psychiatrique.

L'équipe proposant l'intervention au patient lui doit une information complète et doit être en mesure d'assurer son suivi pendant plus de 5 ans.

Le neurologue a un intérêt marqué (soit plus de 50% de son activité) pour les mouvements anormaux. Il doit avoir préalablement participé à 10 interventions et pratiqué 20 réglages de stimulation dans une structure pratiquant ce type d'intervention.

Le neurochirurgien doit avoir une formation de stéréotaxie et avoir été formé par compagnonnage à la chirurgie des mouvements anormaux pendant au moins 1 an et participé 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 plateforme 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.

⁴¹ L'échelle MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) évalue l'évolution des symptômes de la maladie de Parkinson. Elle est constituée de 4 sections dont la section III (MDS-UPDRS III) permettant de réaliser un examen moteur. Score entre 0 (meilleur état) et 132 (pire état). Une diminution de 5 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative.

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

Le système PERCEPT RC doit être implanté par un praticien ayant bénéficié d'une formation à la technique, dans des centres satisfaisants 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 :

- Âge inférieur à 75 ans ;
- 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 & Yahr⁴² est ≤ 3 sauf pour les formes où domine un tremblement unilatéral sévère) ;
- 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 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.
- Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par un impact sur l'autonomie (score Schwab & England⁴³ $\leq 70\%$) ;
- Maladie bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas (validé par un neurologue expert en maladie du mouvement) ;
- Bon état général.

Critères de contre-indications dans la maladie de Parkinson

- Patient ayant une réponse modérée ou mauvaise à la L-Dopa : chute ou absence d'autonomie en phase « on » ;
- Schwab & England $> 70\%$ en phase « off » ;
- Contre-indications d'ordre général :
- Mauvais état général ;
- Patients 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).
- 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 ;

⁴² Évalue la sévérité de la maladie de Parkinson en 8 stades entre 0 et 5 (0=normal, 5=grabataire). Le stade 3 correspond correspond à la maladie bilatérale légère à modérée : une certaine stabilité posturale, physiquement autonome.

⁴³ Echelle de qualité de vie, qui permet d'évaluer la capacité du patient à effectuer des activités de la vie quotidienne en termes de vitesse et d'autonomie. Elle cote le handicap de 0% (perturbations maximales) à 100% (perturbations normales)

- Troubles du comportement sans lien avec les traitements médicamenteux dopaminergiques : instabilité comportementale, mauvais 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, dans le cadre du tremblement essentiel, qui répondent aux critères de sélection suivants :

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

Critères de contre-indications dans les tremblements invalidants sévères

- Mauvais état général ;
- Patient ayant une pathologie associée durable (angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant plaquettaire, ou bien par AINS ou DoperGINE, antécédents de neuro-chirurgie lésionnelle) ;
- Troubles psychiatriques non contrôlés par des traitements médicamenteux ou évolutifs (démences, troubles de la personnalité, troubles cognitifs...).

Dystonie primaire généralisée chronique

Critères de sélection dans la dystonie primaire généralisée

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

IRM compatibilité

Selon les directives IRM du demandeur⁴⁴, le système PERCEPT RC est compatible avec un examen IRM sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique de 1,5 ou 3 T ;
- Corps entier admissible 1,5 T :
 - Système cylindrique horizontal 1,5 T pour la résonance du noyau d'hydrogène, environ 64MHz ;
 - Gradient de champ spatial maximum de 1900 G/cm (19T/m) ;
 - Antennes RF :
 - Antenne de transmission de corps entier RF (antenne de transmission intégrée) avec antenne de réception : tout type
 - Antenne volumique de transmission/réception de tête détachable
 - Antenne volumique de transmission/réception d'extrémité inférieure détachable
 - Puissance RF, selon l'emplacement de l'implantation :
 - Emplacement d'implantation thoracique : pour n'importe quel modèle d'électrode DVS : $B1+rms \leq 2,0\mu T$
 - Emplacement d'implantation abdominal

⁴⁴ Directives d'IRM pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde de Medtronic 37601 37602 37603 37612 B35200 B35300. Version du 01.08.2022

- Pour les électrodes modèle B33005/B33015 : $B1+rms \leq 1,7\mu T$
 - Pour les électrodes modèle 3387/3389/3391 : $B1+rms \leq 2,0\mu T$
- Mode de fonctionnement : mode normal ou mode contrôlé de premier niveau
- Pour les appareils d'IRM 1,5 T qui ne rapportent pas $B1+rms$, limitez les Taux d'absorption spécifique (TAS) $\leq 1,0W/kg$
- Caractéristiques de pente de gradients maximum : 200 T/m/s ou moins par axe
- Corps entier admissible 3 T :
 - Pour le modèle B35200 ou B35300 et tous les systèmes DBS uniquement à électrodes : système cylindrique horizontal 3T pour la résonance du noyau d'hydrogène, environ 128 MHz ;
 - Gradient de champ spatial maximum de 2000 G/cm (20T/m) ;
 - Antenne RF :
 - Antenne de transmission de corps entier RF (antenne de transmission intégrée) avec antenne de réception : tout type
 - Antenne volumique de transmission/réception de tête détachable
 - Antenne volumique de transmission/réception d'extrémité inférieure détachable
 - Puissance RF, selon l'emplacement de l'implantation :
 - Pour les électrodes modèle B33005/B33015 : $B1+rms \leq 2,0\mu T$
 - Pour les électrodes modèle 3387/3389/3391 : $B1+rms \leq 2,5\mu T$
 - Mode de fonctionnement : mode normal ou mode contrôlé de premier niveau
 - Pour les appareils d'IRM 3 T qui ne rapportent pas $B1+rms$, limitez les Taux d'absorption spécifique (TAS) $\leq 1,0W/kg$
 - Caractéristiques de pente de gradients maximum : 200 T/m/s ou moins par axe
- Aucune restriction relative aux repères : Aucune. Tous les emplacements anatomiques peuvent être examinés.
- Les durées d'examen par IRM ne doivent pas excéder 30 minutes de durée d'examen actif au total dans une période de 90 minutes (chaque période de 90 minutes doit inclure 60 minutes de durée d'attente au total).

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Le système PERCEPT RC étant une évolution technologique du système de stimulation cérébrale profonde rechargeable double canal ACTIVA RC, et en l'absence de données cliniques comparant le système PERCEPT RC à d'autres systèmes de stimulation, le comparateur retenu par la Commission est le système ACTIVA RC.

6.2 Niveau d'ASA

Aucune donnée clinique exploitable et spécifique au système PERCEPT RC n'est disponible. L'argumentaire se base sur une étude clinique non spécifique et un argumentaire d'équivalence entre PERCEPT RC et ACTIVA RC.

Au regard des évolutions techniques incrémentales, l'extrapolation des données cliniques prises en compte pour ACTIVA RC à PERCEPT RC est acceptable.

Par rapport à ACTIVA RC, PERCEPT RC peut être IRM compatible corps entier sous conditions pour un champ magnétique allant jusqu'à 3 T. Cette évolution incrémentale est mineure, prévisionnelle et normale dans le but d'éviter une perte de chance pour les patients devant bénéficier de ce type d'examen.

Par ailleurs, la longévité de la batterie de PERCEPT RC est augmentée par rapport à ACTIVA RC ; or, dans sa fiche sur les évolutions incrémentales, la Commission estime que la modification de la batterie avec une longévité égale ou supérieure est d'un impact mineur.

Enfin, par rapport à ACTIVA RC, PERCEPT RC dispose de la technologie BrainSense, dont l'intérêt a été évalué dans l'étude non spécifique fournie. Cependant, compte tenu des nombreuses limites méthodologiques décrites, les résultats de cette étude ne sont pas exploitables, celle-ci n'a pas permis de démontrer un intérêt clinique significatif de l'ajout de la technologie BrainSense pour la stimulation cérébrale profonde dans les indications retenues.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de PERCEPT RC par rapport au système de stimulation cérébrale profonde rechargeable double canal ACTIVA RC.

7. Études 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. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations. Les résultats actualisés du registre « **Product Surveillance Registry (PSR)** » devront être fournis.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints :

- de symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable ;
- de tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, dans le cadre du tremblement essentiel ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable ;
- de dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable.

Aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer la population cible dans les indications retenues n'ayant été identifiée, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sont utilisées pour estimer la population rejointe.

A titre informatif, la population rejointe peut être approchée en dénombrant le nombre de personnes ayant eu un acte d'implantation ou de remplacement d'un générateur de stimulation cérébrale réalisés entre 2018 et 2022.

Code Acte	Libellé	2018	2019	2020	2021	2022
AALA004	Implantation sous cutanée d'une générateur de stimulation cérébrale	543	526	389	511	588
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale	1 056	1 023	1 063	997	887
Total		1 599	1 549	1 452	1 508	1 475

Ces chiffres sont cohérents avec le nombre de patients ayant eu au moins un stimulateur cérébral profond remboursé entre 2018 et 2022, faisant apparaître environ 1450 stimulateurs cérébraux profonds implantés en 2022⁴⁵.

Types de stimulateurs	Codes LPPR	2018	2019	2020	2021	2022
Stimulateurs à simple canal non rechargeable	3453802	250	219	169	200	231
Stimulateurs à double canal non rechargeables	3444772	877	743	634	649	735
	3420910					
	3492920					
	3451938					
Stimulateurs à double canal rechargeables	3439890	294	420	459	474	480
	3427437					
Total		1 421	1 382	1 262	1 323	1 446

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 1 475 patients en 2022 :

- 588 patients par an en primo-implantation ;
- 887 patients par an nécessitant un remplacement de stimulateur.

Le nombre de patients ayant eu au moins un stimulateur à double canal rechargeable pris en charge en 2022 dans au moins un des indications retenues était de l'ordre de 480.

⁴⁵ Tableau des dispositifs médicaux implantables de la liste en sus, ATIH https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus/submit?rapport=/mco/mahos/dqf/dmi_public.html [consulté le 24/04/2024]