

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****ACTIVA RC**

Système rechargeable double canal pour
stimulation cérébrale profonde (SCP)

Renouvellement d'inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 8 octobre 2024**

Faisant suite à l'examen du 8 octobre 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 8 octobre 2024.

Demandeur : MEDTRONIC (France)

Fabricant : MEDTRONIC Inc. (Etats Unis)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

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 compatibles 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 compatibles 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 compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	– Les autres systèmes de stimulation cérébrale profonde double canal rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson et de la dystonie – Les systèmes de stimulation profonde double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement des tremblements invalidants sévères
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau V

Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 28/01/2020, les données suivantes ont été analysées : Données non spécifiques : – Registre de suivi post-commercialisation, avec recueil prospectif des données, non randomisé, multicentrique, international, dont l'objectif principal est de caractériser et enregistrer les événements indésirables rapportés chez les patients traités par neurostimulation cérébrale profonde, par indication, ayant porté sur 3 755 patients suivis pour une durée moyenne de 44,1±37,4 mois ; – Une étude avec recueil prospectif des données, observationnelle, multicentrique (3 centres européens) évaluant les effets à long terme de la stimulation cérébrale profonde sur la qualité de vie de patients atteints de la maladie de Parkinson, ayant porté sur 50 patients après 5 ans de suivi.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – 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 ACTIVA 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 1 440 en 2023 : – 500 patients par an en primo-implantation ; – 942 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 2023 dans au moins une des indications retenues était de l'ordre de 485.

Informations relatives aux données personnelles

Conformité des dispositifs médicaux (DM) intégrant une fonction de traitement de données personnelles ou impliquant un hébergement des données de santé à caractère personnel au référentiel d'interopérabilité et de sécurité des DM numériques

Le certificat de conformité aux référentiels mentionnés à l'article L. 1470-5 du code de la santé publique délivré par l'Agence du Numérique en Santé est fourni.

Les règles relatives à la protection des données personnelles (notamment des données de santé) et à l'hébergement des données de santé et les règles issues du référentiel d'interopérabilité et de sécurité des dispositifs médicaux numériques ne relèvent pas de la compétence de la CNEDiMTS. L'avis de la CNEDiMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

Avis 1 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	7
3.1	Marquage CE	7
3.2	Description	7
3.3	Fonctions assurées	8
3.4	Actes associés	8
4.	Service rendu (SR)	9
4.1	Intérêt du produit	9
4.2	Intérêt de santé publique	29
4.3	Conclusion sur le Service rendu (SR)	32
5.	Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	32
5.1	Spécifications techniques minimales	32
5.2	Modalités de prescription et d'utilisation	32
6.	Amélioration du Service rendu (ASR)	36
6.1	Comparateurs retenus	36
6.2	Niveaux d'ASR	36
7.	Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	36
8.	Durée d'inscription proposée	37
9.	Population cible	37

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 – octobre 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Modèles / Descriptif des produits	Références / IUD-DI
ACTIVA RC - Système de stimulation cérébrale profonde double canal rechargeable	37612 / 0763000B00006187X
Kit de recharge patient	RS6200 / 0763000B00011597T

Les électrodes LEGACY et SENSIGHT (3387-28, 3387-40, 3389-28, 3389-40, B3301533, B3301533M, B3301542, B3301542M, B3300533, B3300533M, B3300542, B3300542M) et les extensions SENSIGHT (B3400040, B3400040M, B3400060, B3400060M, B3400095, B3400095M), nécessaires au système ACTIVA RC sont inscrits sous nom de marque sur la LPPR (codes : 3437358, 3490022, 3428833).

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile pour l'élément implantable : le stimulateur

Unitaire, non stérile pour l'élément non implantable : le kit de recharge

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 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 ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatibles 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 compatibles 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 compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable ;

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Indications	Comparateurs
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 compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable	Autres systèmes de stimulation cérébrale profonde double canal rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson et de la dystonie
Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistants, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable 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 compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable	Autres systèmes de stimulation profonde double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement des tremblements invalidants sévères

1.4.3 ASR revendiquées

Indications	Comparateurs	ASR
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 compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable	Autres systèmes de stimulation cérébrale profonde double canal rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson et de la dystonie	ASR de niveau V
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 compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable 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 compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable	Autres systèmes de stimulation profonde double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement des tremblements invalidants sévères	

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la troisième demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR du dispositif ACTIVA RC. Le système ACTIVA RC a été évalué pour la première fois par la Commission en 2011¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 30/08/2012 (Journal officiel du 05/09/2012) dans les indications relatives à la dystonie primaire généralisée pharmaco-résistante.

¹ Avis de la Commission du 15/11/2011 relatif à l'inscription du système ACTIVA RC, système pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2011 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/activa_rc_15_novembre_2011_3978_avis.pdf

² Arrêté du 30 août 2012 relatif à l'inscription du système ACTIVA RC de la société MEDTRONIC France au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026344813>

Par la suite, la Commission avait émis un avis favorable quant au renouvellement d'inscription du système ACTIVA RC dans la dystonie primaire généralisée³ et à la modification des conditions d'inscription, avec une extension aux indications relatives à la maladie de Parkinson⁴.

Enfin, la Commission avait émis un avis favorable quant au renouvellement d'inscription dans la dystonie primaire généralisée et la maladie de Parkinson, et à la modification des conditions d'inscription avec une extension aux indications relatives aux tremblements invalidants sévères⁵.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

DMIA, notification par TÜV SÜD PS GmbH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

Le système ACTIVA RC est un système de stimulation cérébrale profonde double canal rechargeable comprenant :

- Un stimulateur/générateur d'impulsions (boîtier) double canal (volume de 22cm³, poids de 40g). Il est destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée généralement située près de la clavicule ;
- Deux électrodes de stimulation conventionnelles quadripolaires (4 plots) ou octopolaires (8 plots) de forme cylindrique, destinées à être implantées en partie dans le parenchyme cérébral pour transporter le signal de stimulation vers des régions cérébrales précises ;
- Deux extensions raccordant les deux électrodes au stimulateur ;
- Un adaptateur de connexion simple ou double reliant l'extension ancienne génération quadripolaire d'un générateur ancienne génération (SOLETRA ou KINETRA) au stimulateur ACTIVA RC ;
- Un système de recharge permettant de recharger la batterie rechargeable d'ACTIVA RC et comprenant un chargeur sans fil, une station de recharge (pour charger la batterie interne du chargeur sans fil), un adaptateur d'alimentation mural, un câble USB ;
- Une télécommande permettant au patient de piloter le fonctionnement du stimulateur (marche/arrêt), de régler certains paramètres de stimulation dans les limites précédemment définies par le médecin, de vérifier l'état de la pile du neurostimulateur et d'afficher un message rappelant de vérifier l'état de la pile du neurostimulateur.

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

La batterie rechargeable doit être régulièrement rechargée pour maximiser sa longévité. La durée de vie de la batterie est garantie 15 ans indépendamment des paramètres de stimulation. Le stimulateur ne peut plus fournir de stimulation efficace et doit être remplacé après 15 ans d'implantation.

³ Avis de la Commission du 10/02/2015 relatif au système ACTIVA RC, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4740_ACTIVA%20RC_10_fevrier_2015_4740_avis%20caviarde.pdf

⁴ Avis de la Commission du 16/06/2015 relatif au système ACTIVA RC, stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2015

⁵ Avis du 28/01/2020 relatif à ACTIVA RC système rechargeable double canal pour la stimulation cérébrale profonde (SCP) [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6045_ACTIVA%20RC_28_janvier_2020_\(6045\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6045_ACTIVA%20RC_28_janvier_2020_(6045)_avis.pdf)

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

Informations relatives aux données personnelles

Conformité des dispositifs médicaux (DM) intégrant une fonction de traitement de données personnelles ou impliquant un hébergement des données de santé à caractère personnel au référentiel d’interopérabilité et de sécurité des DM numériques

Le certificat de conformité aux référentiels mentionnés à l’article L. 1470-5 du code de la santé publique délivré par l’Agence du Numérique en Santé est fourni.

Les règles relatives à la protection des données personnelles (notamment des données de santé) et à l’hébergement des données de santé et les règles issues du référentiel d’interopérabilité et de sécurité des dispositifs médicaux numériques ne relèvent pas de la compétence de la CNEDiMTS. L’avis de la CNEDiMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

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

Le système ACTIVA 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, et 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 75.00), les actes associés aux implants de stimulation cérébrale profonde sont référencés sous le chapitre « Système nerveux central, périphérique et autonome ».

AALB001	Implantation d’électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique
AAGB001	Ablation d’électrode intracérébrale, par voie transcutanée
AALA004	Implantation sous-cutanée d’un générateur de stimulation cérébrale.
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 rendu (SR)

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 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué le système ACTIVA RC à plusieurs reprises :

	Avis du 15/11/2011 ¹	Avis du 10/02/2015 ³	Avis du 16/06/2015 ⁴	Avis du 28/01/2020 ⁵
	Inscription	Renouvellement d'inscription	Modification des conditions d'inscription	Renouvellement et modification des conditions d'inscription
Indications retenues	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 familial compatibles avec la réalisation des recharges		Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Scwhab & 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 familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable	– Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Scwhab & 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 familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable – Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable ; – Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable ;
ASA/ASR	ASA IV		ASA V	– ASR de niveau V dans le traitement de la maladie de Parkinson et de la dystonie primaire généralisée – ASA de niveau V dans le traitement des tremblements invalidants sévères

	Avis du 15/11/2011 ¹	Avis du 10/02/2015 ³	Avis du 16/06/2015 ⁴	Avis du 28/01/2020 ⁵
	Inscription	Renouvellement d'inscription	Modification des conditions d'inscription	Renouvellement et modification des conditions d'inscription
Comparateurs	Système de stimulation cérébrale profonde non rechargeable double canal ACTIVA PC			
Données fournies	– Aucune donnée spécifique du système ACTIVA RC (rechargeable) n'est fournie – Les données disponibles portent sur le système ACTIVA, antérieur dans la gamme (non rechargeable) – La commission considère que ces données sont extrapolables au système ACTIVA RC	Une série de cas prospectifs à 5 ans (32 patients). La SCP était considérée comme efficace chez 26 d'entre eux (81%) après 5 ans.	Une étude observationnelle, réalisée en ouvert (RECHARGE), ayant inclus des patients atteints de la maladie de Parkinson ou de dystonie. L'espacement médian entre deux recharges était de 1,7 jour et la durée médiane de rechargement de 48 minutes. Cette étude était de faible niveau de preuve	Données non spécifiques <i>Dans la maladie de Parkinson</i> – Les recommandations du NICE (2017) sur le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Parkinson chez les patients adultes ; – 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 ; <i>Dans la dystonie primaire généralisée</i> – La méta-analyse de Rodrigues et al. (2019), regroupant 2 ECR totalisant 102 patients atteints de dystonie généralisée, segmentaire et focale. L'objectif était de comparer l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde à une stimulation « sham » sur les critères de jugements principaux de sévérité de la dystonie (score moteur et incapacité : BFMDRS et TWSTRS) à 3 mois. Données spécifiques <i>Dans les 3 indications retenues</i> L'étude « Product Surveillance Registry Statistical (PSR) for DBS therapy », prospective, multicentrique portant sur 491 patients inclus dans 7 centres français et 2537 patients inclus dans 28

	Avis du 15/11/2011 ¹	Avis du 10/02/2015 ³	Avis du 16/06/2015 ⁴	Avis du 28/01/2020 ⁵
	Inscription	Renouvellement d'inscription	Modification des conditions d'inscription	Renouvellement et modification des conditions d'inscription
				centres aux Etats-Unis, en Europe et en Amérique Latine à partir de 2009 jusqu'au 31 octobre 2018. L'objectif était d'évaluer les événements indésirables et la qualité de vie des patients traités par stimulation cérébrale profonde de la gamme ACTIVA. <i>Dans les tremblements invalidants sévères</i> L'étude RECHARGE (n=11 patients atteints de tremblements essentiels) non publiée, observationnelle, prospective, multicentrique, non comparative, datant de 2014. L'objectif était d'évaluer le taux de décharge de la batterie nécessitant l'intervention d'un professionnel de santé et/ou de son représentant au cours des 3 premiers mois de la mise en marche du système (n=8). L'évolution des scores moteurs à l'inclusion et à 6 mois a également été évaluée (n=5)
Conditions de renouvellement	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations associée au suivi des patients, ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer	Transmission des données cliniques suivantes : suivi des patients ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer pour chaque indication les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde.	– Transmission des données cliniques suivantes : suivi des patients ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer pour chaque indication les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde. – Données de l'étude PREDISTIM	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription

	Avis du 15/11/2011 ¹	Avis du 10/02/2015 ³	Avis du 16/06/2015 ⁴	Avis du 28/01/2020 ⁵
	Inscription	Renouvellement d'inscription	Modification des conditions d'inscription	Renouvellement et modification des conditions d'inscription
	pour chaque indication les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde (conformément aux conditions applicables aux versions non rechargeables)			

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

La demande repose sur :

- Le rapport clinique intermédiaire du registre de suivi post-commercialisation DBS-PSR⁶ ;
- L'étude de Jost et al.⁷ prospective, observationnelle, non randomisée, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer les effets à long terme de la stimulation cérébrale profonde sur la qualité de vie de patients atteints de la maladie de Parkinson, par comparaison avec les traitements standards.

Rapport clinique du registre de suivi post-commercialisation DBS-PSR

Ce registre a été constitué dans le cadre de la demande d'étude post-inscription de la Commission^{3,4} et présenté dans l'avis de la CNEDiMTS (avis 28/01/2020)⁵.

Il s'agit d'une étude avec recueil prospectif des données, non randomisée, multicentrique, internationale, dont l'objectif principal est de caractériser et enregistrer les événements indésirables rapportés chez les patients traités par neurostimulation cérébrale profonde, par indication.

Le critère de jugement principal est le taux d'événements indésirables rapporté dans chaque indication.

Les critères de jugement secondaires, non hiérarchisés, sont les suivants :

- Survie du dispositif ;
- Taux de décès, par indication ;
- Taux d'hospitalisation des patients ;
- Evolution du score de qualité de vie EQ-5D⁸.

D'après le protocole, le nombre attendu de centres à inclure étaient d'environ 30 centres, et de 2000 patients dans le monde. En France, le nombre de patients à inclure étaient de 400 patients.

Au 31 janvier 2024, 5 920 neurostimulateurs ont été implantés, chez 3755 des patients inclus dans le registre⁹, dans 66 centres¹⁰. En France, les inclusions ont débuté en 2013, et 555 patients ont été inclus (14,8%), dans 7 centres¹¹.

Les caractéristiques des patients inclus dans le registre sont décrits dans le tableau ci-dessous.

	Total	France
Nombre de patients	3 755	555
Âge, moyenne	61,8 ans	60,3 ans
Sexe¹²		
– Hommes	2245 (59,8%)	321 (59,9%)
– Femmes	1486 (39,6%)	215 (40,1%)

⁶ Rapport clinique intermédiaire. Medtronic Product Surveillance Registry Deep Brain Stimulation Therapy. 28/06/2024

⁷ Jost S, Aloui S, Evans J, Ashkan K, Sauerbier A, Rizos A et al. Neurostimulation for advanced Parkinson diseases and quality of life at 5 years : a non randomized controlled trial. JAMA Network Open ; 2024

⁸ EQ-5D (Euro-QOL) : questionnaire générique de qualité de vie validé en français

⁹ La différence entre le nombre de neurostimulateurs implantés et le nombre de patients est liée au fait que certains patients ont reçus plusieurs neurostimulateurs ou ont été réimplantés.

¹⁰ Les critères de sélection des centres étaient les suivants : cliniciens représentatifs des utilisateurs de produits Medtronic, plusieurs thérapies et/ou produits Medtronic utilisés pour les soins aux patients sur le site, les sites utilisant une seule thérapie ou un nombre limité de thérapies de produits peuvent être sélectionnés s'ils sont cohérents avec les schémas d'utilisation des produits, le site est fortement impliqué dans la surveillance post-commercialisation, le site a des ressources, des installations, des équipements et une équipe adéquats, le site est capable de se conformer aux exigences du registre, des lois et réglementations locales et des exigences de Medtronic

¹¹ La représentativité des centres étaient assurées par les critères d'inclusion suivants : exclusion des centres ayant implanté ≤ 10 stimulateurs par an ; pour les centres ayant implanté > 10 stimulateurs, 4 quartiles étaient représentés (très gros sites, gros sites, sites moyens, petits sites), les sites représentaient environ 30% des implantations totales effectuées en France, et au moins 4 régions françaises étaient représentées

¹² Donnée manquante pour 24 patients, dont 19 en France

Indication :		
– Maladie de Parkinson	2368 (63,1%)	359 (67%)
– Tremblements essentiels	798 (21,3%)	109 (20,3%)
– Dystonie	358 (9,5%)	36 (6,7%)
– Epilepsie	69 (1,8%)	3 (0,6%)
– Troubles obsessionnels compulsifs	53 (1,4%)	8 (1,5%)
– Autre	86 (2,3%)	21 (3,9%)
– Inconnue	23 (0,6%)	3 (0%)

La durée moyenne de suivi des patients inclus dans le registre était de 44,1±37,4 mois. Les patients étaient suivis au moins 1 fois par an par leur médecin.

Les types de dispositifs implantés sont décrits ci-dessous.

Type de dispositif implanté	Nombre de neurostimulateurs		Initial, N(%)		Remplacement, N(%)		Statut inconnu, N(%)
	Monde	France	Monde	France	Monde	France	Monde
ACTIVA PC	2757 (46,6%)	671 (63,8%)	1902 (48,7%)	352 (69,8%)	834 (42,6%)	319 (58,2%)	21 (38,9%)
ACTIVA RC	879 (14,8%)	80 (7,6%)	641 (16,4%)	34 (6,7%)	237 (12,1%)	46 (8,4%)	1 (1,9%)
ACTIVA SC	1161 (19,6%)	209 (19,9%)	571 (14,6%)	54 (10,7%)	563 (28,8%)	155 (28,3%)	27 (50%)
KINETRA ¹³	12 (0,2%)	-	2 (0,1%)	-	10 (0,5%)	-	
AUTRE ¹⁴	33 (0,6%)	12 (1,1%)	22 (0,6%)	12 (1,1%)	10 (0,5%)	-	1 (1,9%)
PERCEPT PC	1011 (17,1%)	80 (7,6%)	753 (19,3%)	52 (10,3%)	254 (13%)	28 (5,1%)	4 (7,4%)
SOLETRA	67 (1,1%)	-	18 (0,5%)	-	49 (2,5%)	-	
TOTAL	5920	1052	3909	504	1957	548	54

Résultats

Les résultats relatifs au critère de jugement principal sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

¹³ En France, 12 systèmes KINETRA et 67 SOLETRA ont été inclus dans le registre, mais aucun de ces dispositifs n'étant encore actif, ils ne sont pas présentés dans le rapport

¹⁴ Inclut les dispositifs ACTIVA PC+S et les systèmes non ACTIVA utilisés pour la stimulation cérébrale profonde

	Données Monde				Données France			
	Nombre d'événements rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ¹⁵ (%)	Nombre d'événements indésirables graves ¹⁶ rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)	Nombre d'événements indésirables rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ¹⁷ (%)	Nombre d'événements indésirables graves rapportés en France	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)
Toutes indications confondues								
Total	2627	1161 (30,9%)	706	494 (13,2%)	736	306 (55,1%)	215	142 (25,6%)
Maladie de Parkinson ¹⁸								
Total EI	1608	701 (29,6%)	431	299 (12,6%)	428	182 (50,7%)	140	91 (25,3%)
Événements cliniques	1356	618 (26,1%)	345	255 (10,8%)	354	162 (45,1%)	106	76 (21,2%)
Dépression	104	90 (3,8%)	8	7 (0,3%)	29	28 (7,8%)	3	3 (0,8%)
Dyskinésie	89	74 (3,1%)	8	8 (0,3%)	14	14 (3,9%)	3	3 (0,8%)
Dysarthrie	-	-	-	-	27	27 (7,5%)	4	4 (1,1%)
Infection du site d'implantation	-	-	-	-	28	23 (6,4%)	27	23 (6,4%)
Anxiété	-	-	-	-	13	13 (3,6%)	0	0 (0%)
Apathie	-	-	-	-	16	15 (4,2%)	0	0 (0%)
Troubles de l'équilibre	-	-	-	-	14	13 (3,6%)	2	2 (0,6%)
Trouble de la démarche	-	-	-	-	12	12 (3,3%)	3	3 (0,8%)

¹⁵ Nombre de patients inclus au total dans le monde : 3755 patients

¹⁶ Événements ayant conduit à un décès, une détérioration grave de la santé d'un patient qui s'est traduit par une maladie ou une blessure mettant en jeu le pronostic vital, une altération permanente d'une structure ou d'une fonction de l'organisme, une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante, une intervention médicale ou chirurgicale visant à prévenir l'altération permanente d'une structure ou d'une fonction de l'organisme, ou ayant conduit à une souffrance ou une mort fœtale ou une anomalie congénitale ou une malformation à la naissance.

¹⁷ Nombre de patients inclus en France : 555 patients

¹⁸ Seuls les événements indésirables dont la fréquence est > 3% dont rapportés dans le rapport

	Données Monde				Données France			
	Nombre d'événements rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ¹⁵ (%)	Nombre d'événements indésirables graves ¹⁶ rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)	Nombre d'événements indésirables rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ¹⁷ (%)	Nombre d'événements indésirables graves rapportés en France	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)
Événement lié au dispositif	286	214 (9%)	108	88 (3,7%)	85	60 (16,7%)	45	35 (9,7%)
Problème d'impédance	125	111 (4,7%)	18	18 (0,8%)	36	31 (8,6%)	8	8 (2,2%)
Dislocation du dispositif	-	-	-	-	14	13 (3,6%)	12	11 (3,1%)
Problème de source d'énergie	-	-	-	-	13	12 (3,3%)	9	8 (2,2%)
Délogement de l'électrode	-	-	-	-	13	11 (3,1%)	11	10 (2,8%)
Tremblements essentiels¹⁸								
Total EI	646	279 (35%)	144	103 (12,9%)	195	72 (66,1%)	44	29 (26,6%)
Événements cliniques	525	247 (31%)	102	77 (9,6%)	149	70 (64,2%)	28	21 (19,3%)
Tremblements	134	79 (9,9%)	2	2 (0,3%)	24	20 (18,3%)	1	1 (0,9%)
Dysarthrie	46	44 (5,5%)	0	0 (0%)	26	26 (23,9%)	0	0 (0%)
Trouble de l'équilibre	32	30 (3,8%)	1	1 (0,1%)	20	20 (18,3%)	1	1 (0,9%)
Infection du site d'implantation	31	28 (3,5%)	31	28 (3,5%)	11	10 (9,2%)	11	10 (9,2%)
Ataxie	-	-	-	-	8	8 (7,3%)	0	0 (0%)
Dépression	-	-	-	-	5	5 (4,6%)	1	1 (0,9%)

	Données Monde				Données France			
	Nombre d'événements rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ¹⁵ (%)	Nombre d'événements indésirables graves ¹⁶ rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)	Nombre d'événements indésirables rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ¹⁷ (%)	Nombre d'événements indésirables graves rapportés en France	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)
Hématome du site d'implantation	-	-	-	-	4	4 (3,7%)	1	1 (0,9%)
Paresthésie		-	-	-	4	4 (3,7%)	0	0 (0%)
Événement lié au dispositif	135	104 (13%)	50	43 (5,4%)	52	35 (32,1%)	20	17 (15,6%)
Problème d'impédance	60	48 (6%)	8	7 (0,9%)	31	23 (21,1%)	6	5 (4,6%)
Délogement de l'électrode	-	-	-	-	8	8 (7,3%)	6	6 (5,5%)
Dystonie¹⁸								
Total EI	218	103 (28,8%)	70	46 (12,8%)	63	28 (53,8%)	20	11 (21,2%)
Événements cliniques	176	88 (24,6%)	54	38 (10,6%)	44	21 (40,4%)	16	8 (15,4%)
Dystonie	20	17 (4,7%)	6	5 (1,4%)	6	4 (7,7%)	2	1 (1,9%)
Dysarthrie	-	-	-	-	6	6 (11,5%)	0	0 (0%)
Dyskinésie	-	-	-	-	5	4 (7,7%)	2	2 (3,8%)
Infection du site d'implantation	-	-	-	-	4	3 (5,8%)	4	3 (5,8%)
Trouble de l'équilibre	-	-	-	-	2	2 (3,8%)	0	0 (0%)
Dépression	-	-	-	-	2	2 (3,8%)	0	0 (0%)
Déhiscence de la plaie	-	-	-	-	2	2 (3,8%)	2	2 (3,8%)

	Données Monde				Données France			
	Nombre d'événements rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ¹⁵ (%)	Nombre d'événements indésirables graves ¹⁶ rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)	Nombre d'événements indésirables rapportés	Nombre de patients avec des événements indésirables ¹⁷ (%)	Nombre d'événements indésirables graves rapportés en France	Nombre de patients avec des événements indésirables graves (%)
Événement lié au dispositif	52	38 (10,6%)	22	18 (5%)	19	13 (25%)	4	4 (7,7%)
Problème d'impédance	19	15 (4,2%)	6	6 (1,7%)	9	7 (13,5%)	3	3 (5,8%)
Problème de batterie	-	-	-	-	2	2 (3,8%)	0	0 (0%)
Délogement de l'électrode	-	-	-	-	3	2 (3,8%)	1	1 (1,9%)

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires sont rapportés ci après.

Survie du dispositif

Les résultats ont rapporté un taux de survie du système ACTIVA RC à 9 ans de suivi de 97,6% (IC_{95%}=[95,2 ; 98,8%]).

Taux de décès par indication

Au total, depuis le début des inclusions, 1 983 patients (52,8%) sont sortis du registre, parmi lesquels 467 (12,4%) sont décédés, 315 (8,4%) ont été perdus de vue, 309 (8,2%) ont changé de médecin.

Le nombre de décès pour les 3 principales indications sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Nombre de décès, par indication	Monde	France
Maladie de Parkinson, N	377	69
Tremblements essentiels, N	64	5
Dystonie, N	16	1

Parmi les patients décédés, 8 décès ont été considérés comme liés ou potentiellement liés à la procédure, 4 ont été considérés comme liés ou potentiellement liés au dispositif.

Taux d'hospitalisation des patients

Au total, 1 385 hospitalisations ont été rapportés, dont 682 hospitalisations dans le monde (hors France), et 703 hospitalisations en France.

Tous sites confondus, 941 hospitalisations sont survenues chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, 221 chez des patients atteints de tremblements essentiels, et 87 chez des patients atteints de dystonie.

Parmi toutes les hospitalisations rapportées, 375 (27,1%) étaient en lien avec un événement indésirable rapporté dans le cadre de ce registre. Les causes de ces hospitalisations sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

	Nombre d'hospitalisations, France	Nombre d'hospitalisations, hors France
Infection du site d'implantation	33	26
Impédance élevée	15	7
Migration de l'électrode	14	6
Infection de la plaie	1	15
Migration du neurostimulateur	12	3
Dépression	6	4
Dyskinésie	6	4
Diminution anticipée de la batterie	10	0
Migration de l'extension	1	8
Etat confusionnel	4	3
Inflammation du site d'implantation	5	1
Déhiscence de la plaie	2	4
Dysfonctionnement du dispositif	3	2
Trouble de la démarche	5	0
Tentative de suicide	3	2
Total	188	187

En France, suite aux hospitalisations en lien avec un événement indésirable rapporté dans le registre, 56 dispositifs ont été retirés et non remplacés (29,8%), et 51 dispositifs ont été retirés et remplacés (27,1%).

Qualité de vie

Seules les données de qualité de vie des patients primo-implantés dans le cadre du registre ont été analysées. Les données de qualité de vie des patients ayant été implantés avant leur inclusion dans le registre n'ont pas été analysées.

Au total, 1 543 patients ont complété un questionnaire EQ-5D lors de leur visite initiale, 866 patients à 6 mois, 786 à 12 mois, 596 à 24 mois et 434 à 36 mois.

En France, 285 patients ont complété un questionnaire lors de leur visite initiale, 176 à 6 mois, 202 à 12 mois, 162 à 24 mois et 124 à 36 mois.

Visites de suivi	Données France		Données Monde	
	Nombre de patients ayant répondu au questionnaire	Δ^{19} absolue de l'index score EQ-5D (% de changement)	Nombre de patients ayant répondu au questionnaire	Δ absolue de l'index score EQ-5D (% de changement)
Maladie de Parkinson				
A 6 mois	115	0,14 (34,2%)	514	0,141 (35,7%)
A 12 mois	124	0,12 (28,9%)	445	0,123 (32%)
A 24 mois	96	0,046 (10,7%)	303	0,099 (24,3%)
A 36 mois	80	- 0,005 (-1,1%)	235	0,072 (17,9%)
A 48 mois	65	- 0,006 (-1,4%)	159	0,018 (4,5%)
A 60 mois	44	- 0,002 (-0,4%)	113	- 0,039 (-9,2%)
A 72 mois	40	- 0,101 (-24,6%)	99	- 0,042 (-10,4%)
A 84 mois	41	- 0,064 (-15%)	77	- 0,026 (-6,4%)
A 96 mois	25	- 0,003 (-0,6%)	45	- 0,032 (-7,4%)
Tremblements essentiels				
A 6 mois	39	0,179 (29,6%)	153	0,123 (19,7%)
A 12 mois	47	0,188 (31,3%)	156	0,122 (19,7%)
A 24 mois	36	0,119 (20%)	120	0,03 (4,9%)
A 36 mois	23	0,043 (7,3%)	85	- 0,015 (-2,4%)
A 48 mois	21	0,003 (0,6%)	58	0,043 (7,3%)
A 60 mois	21	0,047 (8,6%)	49	0,007 (1,2%)
A 72 mois	18	0,167 (29,7%)	33	0,061 (10,6%)
A 84 mois	16	0,125 (23,4%)	25	0,02 (3,5%)
A 96 mois	13	0,206 (39,4%)	16	0,188 (34,4%)

Les résultats de qualité de vie pour les patients atteints de dystonie ne sont pas renseignés car moins de 50 patients primo-implantés ont répondu au questionnaire à l'inclusion et à au moins une visite de suivi.

Il est à noter que le nombre de patients ayant répondu au questionnaire diminue progressivement au cours du suivi, limitant l'interprétation des données de qualité de vie.

¹⁹ Différence entre l'index score EQ-5D à l'inclusion et à la visite de suivi

Les résultats de ce registre sont à interpréter avec précaution au regard du nombre élevé de patients perdus de vue (50,3%).

Etude de Jost et al.⁷

Il s’agit d’une étude avec recueil prospectif des données, observationnelle, multicentrique (3 centres européens) dont l’objectif était d’évaluer les effets à long terme de la stimulation cérébrale profonde sur la qualité de vie de patients atteints de la maladie de Parkinson.

Cette étude était constituée de 2 bras de traitement :

- Stimulation cérébrale profonde (DBS)
- Traitement médicamenteux standard (MED)

Les critères d’éligibilité à la neurochirurgie étaient les suivants :

- Diagnostic de maladie de Parkinson selon les critères de la Société britannique des troubles du mouvement ;
- Absence d’altération clinique des fonctions cognitives, de maladies psychiatriques sévères chroniques, d’atrophie cérébrale profonde ou de contre-indication chirurgicale.

Le groupe MED incluait des patients atteints de maladie de Parkinson avancée, avec dyskinésie, des fluctuations on/off, ou des tremblements réfractaires aux traitements médicamenteux²⁰, afin d’assurer la comparabilité avec le groupe DBS. Seuls les patients ayant des données de qualité de vie disponibles après 5 ans de suivi ont été inclus.

Le critère de jugement principal était la qualité de vie des patients, évaluée à l’aide du questionnaire Parkinson’s Questionnaire 8 (PDQ-8)²¹, après 1 an et 5 ans de suivi.

Les critères de jugement secondaires, non hiérarchisés, étaient les suivants :

- Evaluation des capacités motrices, activités de la vie quotidienne et des complications motrices à l’aide du questionnaire SCOPA-M²² ;
- Score UPDRS²³ - évaluation motrice ;
- La dose quotidienne équivalente de Levodopa (LEED)²⁴ ;
- L’énergie électrique totale délivrée (TEED).

Au total, 167 patients ont été inclus dans l’étude entre mars 2011 et mai 2017. L’analyse finale a porté sur 108 patients (31 perdus de vue dans le groupe DBS, 17 dans le groupe MED), dont 62 dans le groupe DBS et 46 dans le groupe MED. Après appariement des groupes par score de propension, 25 patients ont été inclus dans chaque groupe, soit une sous-cohorte de 50 patients.

Les caractéristiques des patients à l’inclusion dans la sous cohorte étaient les suivants :

	Groupe DBS (N=25)	Groupe MED (N=25)
Âge, moyenne±SD	64,8±6,6 ans	65,5±10,6 ans

²⁰ Les patients du groupe MED étaient considérés comme éligibles à la stimulation cérébrale profonde, mais ont préféré le traitement non chirurgical à l’époque de leur inclusion dans l’étude. Au cours de l’étude, les patients sous DBS pouvaient arrêter la stimulation dès qu’ils le souhaitaient, et les patients du groupe MED pouvaient décider de se faire implanter un neurostimulateur. Un changement de traitement entraînait leur exclusion de l’étude.

²¹ Version courte du questionnaire PDQ-39, évaluant 8 dimensions contribuant à la qualité de vie : mobilité activités de la vie quotidienne, bien être émotionnel, soutien social, cognition, communication, malaise corporel et stigmates. Cette échelle s’étale de 0 (absence de déficience) à 100 (déficience maximale).

²² L’Echelle SCOPA-M est un questionnaire validé qui permet d’évaluer les capacités motrices, les activités de la vie quotidienne et les complications motrices. Les sous-échelles de ce questionnaire sont notées de 0 (absence de déficience) à 42 (capacités motrices), 21 (Activités de la vie quotidienne) et 12 (complications motrices)

²³ 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.

²⁴ Correspond à la somme totale quotidienne de traitements médicamenteux par patient

	Groupe DBS (N=25)	Groupe MED (N=25)
Durée de la maladie, médiane (IQR)	8,0 (6,1 ; 13,0)	7,3 (5,5 ; 12,5)
Sexe, n(%)		
– Hommes	16 (64%)	15 (60%)
– Femmes	9 (36%)	10 (40%)
Score PDQ-8, moyenne±SD	30,2±14,8	23,9±15,3
Score UPDRS	32,5±13,3	31,2±14,5
Score SCOPA-M total, moyenne±SD	21,9±8,7	21,0±9,3
– Activités de la vie quotidienne, moyenne±SD	6,9±3,6	6,7±3,1
– Complications motrices, médiane (IQR)	3,0 (1,0 ; 5,0)	3,0 (2,0 ; 5,0)
LEED, moyenne±SD	991,7±447,2 mg	920,5±344,5 mg

Aucune différence significative entre les groupes n'a été identifiée.

Résultats

Les résultats relatifs aux différents critères de jugement sont présentés dans le tableau ci-dessous

	Groupe DBS			Groupe MED		
	Initial	A 1 an	A 5 ans	Initial	A 1 an	A 5 ans
Critère de jugement principal						
Score PDQ-8, moyenne±SD	30,2±14,8	22,5±16,2	33,3±18,2	23,9±15,3	25,1±14,9	35,7±18,4
Critères de jugement secondaire						
Score UPDRS	32,5±13,3	30,1±11,6	32,5±14,3	31,2±14,5	30,2±13,9	30,2±13,9
Score SCOPA-M total, moyenne±SD	21,9±8,7	17,7±8,7	20,5±8,7	21,0±9,3	19,0±9,1	25,1±9,9
– Activités de la vie quotidienne, moyenne±SD	6,9±3,6	5,1±3,5	7,7±4,2	6,7±3,1	6,3±3,5	8,4±3,7
– Complications motrices, médiane (IQR)	3,0 (1,0 ; 5,0)	0,0 (0,0 ; 2,0)	2 (0,0 ; 3,0)	3,0 (2,0 ; 5,0)	2,0 (1,0 ; 3,0)	4,0 (2,5 ; 5,0)
LEDD, moyenne±SD	991,7±447,2	374,7±260,4	525,4±395,3	920,5±344,5	1077,2±25	1034,±597,0
TEED, moyenne±SD (		53,4±34,1	57,7±260,4			

Aucune comparaison entre les groupes DBS et MED n'a été réalisée.

Dans le groupe DBS, 39 événements indésirables graves ont été rapportés chez 17 patients, dont 13 ont été classés en lien avec la procédure ou le dispositif, 8 étaient d'ordre neurologique, 7 d'ordre psychiatrique et 11 d'origine inconnue.

Cette étude présente cependant certaines limites méthodologiques, notamment la multiplicité des critères de jugement secondaires, non hiérarchisés, et l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, qui limitent l'interprétation des données.

4.1.1.3 Données spécifiques

La seule étude spécifique est celle de Niemann et al.²⁵, qui n’a pas été retenue compte de sa faible qualité méthodologique (absence de calcul du nombre de sujets nécessaire, monocentrique, critères de jugement multiples, non hiérarchisés) et compte tenu de l’objectif de l’étude qui était d’évaluer l’effet de la stimulation cérébrale profonde après le remplacement d’un neurostimulateur.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

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

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance sur la période 2019-2023 sont présentées dans le tableau ci-dessous.

	2019	2020	2021	2022	2023
Système ACTIVA RC (France/Europe/Monde)					
Nombre total d'événements rapportés	1/8/616	0/6/648	2/7/619	3/11/588	4/10/584
Typologie des événements rapportés					
Aucun dysfonctionnement identifié en lien avec le dispositif	0/0/85	0/0/75	0/0/79	1/0/70	0/1/91
Terme/code approprié non disponible	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/1/0	0/0/0
Problème de bruit ambiant	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/0
Problème de programme d'application	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/1	0/0/3
Problème lié à la recharge de la batterie	0/3/101	0/1/121	0/0/73	0/3/65	0/1/53
Problème lié à la batterie	0/1/78	0/0/86	0/1/128	0/1/103	0/2/113
Difficulté de chargement de la batterie	1/0/0	0/0/0	1/0/0	0/0/0	0/0/0
Problème de transmission ou de communication du dispositif	0/0/12	0/0/19	0/0/14	0/0/9	0/2/14
Temps de charge allongé	0/0/21	0/0/22	0/0/22	0/0/18	0/0/11
Problème de connexion	0/0/2	0/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Problème lié aux données	0/0/7	0/0/3	0/0/4	0/0/4	0/0/2
Déconnexion	0/0/1	0/1/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Problème de production d'énergie	0/0/19	0/1/15	0/1/5	0/0/8	0/0/8
Echec de production d'énergie	0/1/78	0/0/108	0/0/100	0/1/116	0/0/103
Echec à l'interrogation du dispositif	0/0/6	0/0/6	0/1/18	1/0/14	3/0/14
Impédance élevée	0/1/41	0/2/24	0/1/25	0/1/22	0/1/8
Problème lié à l'impédance	0/0/3	0/0/3	0/0/8	0/1/7	0/0/5
Informations insuffisantes	0/0/18	0/0/20	0/1/19	0/0/16	0/1/26
Interruption du système	0/1/2	0/0/5	0/0/4	0/0/6	0/0/5
Faible impédance	0/1/17	0/1/13	0/0/22	0/0/15	0/0/7
Mauvaise position du dispositif	0/0/3	0/0/3	0/1/3	0/0/4	0/1/6

²⁵ Niemann M, Schneider GH, Kühn A, Vajkoszy P, Faust K. Clinical efficacy of bilateral deep brain stimulation does not change after implantable pulse generator replacement, but the impedance do : a prospective study. Neuromodulation/2020 ; 23 : 530-536

	2019	2020	2021	2022	2023
Migration ou expulsion du dispositif	0/0/8	0/0/14	0/1/14	0/0/8	0/0/14
Instabilité du dispositif	0/0/12	0/0/6	0/0/9	0/2/5	0/0/6
Problème non identifié	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/1/0	0/1/0
Chaleur au niveau du dispositif	0/0/0	0/0/0	1/0/0	1/0/0	1/0/0
Collision accidentelle du dispositif	0/0/10	0/0/11	0/0/4	0/0/4	0/0/7
Contamination du dispositif avec des produits chimiques ou d'autres matériaux	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/2
Dispositif difficile à programmer ou à étalonner	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/1	0/0/0
Programme d'affichage ou de retour visuel	0/0/1	0/0/0	0/0/5	0/0/1	0/0/1
Problème de compatibilité électromagnétique	0/0/11	0/0/17	0/0/10	0/0/6	0/0/4
Interférence électromagnétique	0/0/6	0/0/7	0/0/0	0/0/1	0/0/3
Problème de compatibilité environnementale	0/0/0	0/0/2	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Problème entre l'interface du dispositif et le patient	0/0/0	0/0/0	0/0/1	0/0/0	0/0/1
Procédure/méthode mauvaise ou incorrecte	0/0/7	0/0/3	0/0/2	0/0/2	0/0/3
Choc/stimulation inapproprié(e)/inadéquat(e)	0/0/29	0/0/34	0/0/29	0/0/32	0/0/48
Perte de données	0/0/4	0/0/2	0/0/1	0/0/4	0/0/2
Absence de thérapie délivrée	0/0/2	0/0/2	0/0/1	0/0/2	0/0/0
Bruit, audible	0/0/0	0/0/0	0/0/1	0/0/2	0/0/3
Surchauffe du dispositif	0/0/3	0/0/9	0/0/6	0/0/13	0/0/14
Problème d'interaction entre le patient et le dispositif	0/0/2	0/0/1	0/0/4	0/0/6	0/0/0
Stimulation de la loge sous-cutanée	0/0/0	0/0/2	0/0/0	0/0/1	0/0/0/
Problème lié au positionnement du dispositif	0/0/1	0/0/3	0/0/1	0/0/6	0/0/2
Décharge prématurée de la batterie	0/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/1	0/0/0
Echec thérapeutique ou diagnostique	0/0/11	0/0/7	0/0/6	0/0/11	0/0/3
Thérapie fournie à la mauvaise zone du corps	0/0/2	0/0/3	0/0/0	0/0/1	0/0/1
Impossibilité de lire les données	0/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Accès non autorisé au système informatique	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/1
Résultats thérapeutiques inattendus	0/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Problème d'utilisation du dispositif	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/1	0/0/0
Problème lié à la livraison	0/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Problème lié à la recharge : communication ou transmission	0/0/3	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Problème lié à la batterie : procédure/méthode incorrecte	0/0/2	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Problème liée à la recharge/à la communication ou transmission ; temps de charge allongé	0/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Problème lié à la batterie/ problème de communication/transmission ; Echec d'interrogation ; procédure/méthode incorrecte	0/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Problème lié à la recharge ; communication ou transmission ; temps de charge allongé ; mauvaise position du dispositif ; instabilité du dispositif	0/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0

	2019	2020	2021	2022	2023
Problème lié à la recharge ; communication ou transmission ; problème lié au positionnement du dispositif	0/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Décès	0/0/3	0/0/1	0/0/0	0/0/3	0/0/1

Entre 2019 et 2023, 8 décès ont été rapportés dans le monde (hors Europe), en lien avec le stimulateur ACTIVA RC (3 infections à Staphylocoque dorée sur le dispositif, 2 décès de cause inconnue, 2 suicides, 1 hémorragie cérébrale).

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, la demande repose sur une étude non spécifique et les données actualisées du registre de suivi post-commercialisation des systèmes de stimulation cérébrale profonde.

Les données issues du registre de suivi post-commercialisation ont rapporté que 30,9% des patients inclus dans le monde avaient subi un événement indésirable, dont 13,2% graves (stable par rapport aux données de 2019), et 55,1% des patients inclus en France, dont 25,6% graves (en augmentation par rapport aux données de 2019). Dans les trois indications principales (maladie de Parkinson, tremblements essentiels et dystonie), les événements rapportés étaient principalement cliniques.

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, les principaux événements indésirables rapportés dans le monde et en France étaient la dépression et la dyskinésie, ainsi que l'infection du site d'implantation (uniquement en France). Chez les patients atteints de tremblements essentiels, les principaux événements rapportés dans le monde et en France étaient les tremblements, la dysarthrie, les troubles de l'équilibre et l'infection du site d'implantation. Enfin chez les patients atteints de dystonie, le principal événement indésirable rapporté était la dystonie, en France et dans le monde.

Les résultats ont rapporté un taux de sortie du registre élevé des patients (52,8%), principalement suite à un décès. Au total, 12 décès ont été classés comme liés ou potentiellement liés à la procédure ou au dispositif. Enfin, 1 385 hospitalisations ont été rapportées au total, dont les principales causes étaient une infection du site d'implantation, une infection de la plaie (en France), une impédance élevée du neurostimulateur, ou une migration de l'électrode, du neurostimulateur ou de l'extension.

Par ailleurs, les données issues de l'étude non spécifique, multicentrique, évaluant les effets à long terme de la stimulation cérébrale profonde sur les patients atteints de la maladie de Parkinson et présentant des symptômes réfractaires aux traitements médicamenteux, ont rapporté une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie des patients après un an de suivi, évaluée par le score PDQ-8, suivi par rapport au score initial. En revanche, après 5 ans de suivi, aucune différence n'était constatée par rapport au score initial de qualité de vie.

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 envisagée²⁶ :

- 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 NICE²⁷ 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 EARLYSTIM²⁸ 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)²⁹, 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 » ;

²⁶ 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

²⁷ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>

²⁸ 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.

²⁹ 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 2017³⁰ par la Société Internationale de lutte contre la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement (*International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS)*)³¹, 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 (bêta-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^{32,33}.

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)³⁴. La stimulation cérébrale profonde du GPi est l'alternative de seconde intention pour les dystonies

³⁰ 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

³¹ 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.

³² 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

³³ 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

³⁴ 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^{35,36}.

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 neurostimulateur rechargeable est à envisager lors de son remplacement. L'intérêt théorique des stimulateurs rechargeables est d'éviter une réimplantation, notamment en tenant compte de la durée de vie de la batterie d'un stimulateur non rechargeable. Leur inconvénient est d'imposer un rechargement régulier par le patient et son entourage. La rechargeabilité de la batterie est destinée à permettre la prise en charge de patients ayant besoin de réglages de stimulation impliquant une forte consommation électrique.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des nouvelles données disponibles, la Commission confirme l'intérêt thérapeutique du système ACTIVA RC dans les trois indications retenues : maladie de Parkinson idiopathique, tremblements essentiels invalidants sévères, dystonie primaire généralisée chronique.

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.

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

³⁵ 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

³⁶ Albanese A, Asmus F, Bhatia KP et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol. 2011 ;18 :5-18

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 son 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 2030³⁷.

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 France³⁸ » (au 1er janvier 2024, 2% des personnes > 65 ans équivalent donc à environ 295 000³⁹). 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 France⁴⁰, 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

³⁷ 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

³⁸ Fédération Française de Neurologie (FFN), Maladie de Parkinson <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/maladie-de-parkinson>

³⁹ INSEE, Bilan démographique 2023. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7746192?sommaire=7746197#consulter-sommaire>

⁴⁰ 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 caucasienne⁴¹. L'épidémiologie des TE invalidants a fait l'objet d'une méta-analyse de 28 études épidémiologiques dans 19 pays⁴². 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 ans⁴³.

Incidence

En France, l'incidence est estimée à environ 600 nouveaux cas/100 000 (0,6%) personnes par an, soit 3 900 nouveaux cas/an⁴³. 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'âge⁴⁴.

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)⁴⁵. 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 000⁴⁶.

⁴¹ 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

⁴² 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

⁴³ 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/>

⁴⁴ 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

⁴⁵ Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000, 247, 787-792

⁴⁶ 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 ACTIVA RC répond à un besoin déjà couvert par l'ensemble des systèmes de SCP non rechargeables ou rechargeables.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Le système ACTIVA 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 rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de ACTIVA 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 le maintien d'une inscription sous nom de marque dans 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 compatibles 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 compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable ;
- Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistants, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable ;

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

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 existe 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 réalisées :

- 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 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.

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

La système ACTIVA 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.

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

certain moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé » les conditions supplémentaires de sélection des patients sont les suivantes :

- Age 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 & Yahr⁴⁷ 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 & England⁴⁸ $\leq 70\%$) ;
- Malade 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,
 - 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).
- Contre-indication d'ordre psychiatrique :
 - Déficit cognitif non contrôlé par des traitements médicamenteux ou évolutifs : démence, dysfonctionnement frontal marqué ;
 - Troubles psychiatriques non contrôlés par des traitements médicamenteux ou évolutifs : hallucinations chroniques, délires, confusion mentale, dépression sévère non stabilisées ou évolutives ;
 - Troubles du comportement sans lien avec les traitements médicamenteux dopaminergiques : instabilité comportementale, mauvaise coopération, difficultés d'adaptation familiale ou sociale.

Critères de sélection dans les tremblements invalidants sévères

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

⁴⁷ Évalue la sévérité de la maladie de Parkinson en 8 stades entre 0 et 5 (0=normal, 5=grabataire). Le stade 3 correspond à la maladie bilatérale légère à modérée : une certaine stabilité posturale, physiquement autonome.

⁴⁸ 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)

- 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 ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou Doperpine, antécédents de neurochirurgie lésionnelle ;
- Troubles psychiatriques non contrôlés par des traitements médicamenteux ou évolutifs (démences, troubles de la personnalité, troubles cognitifs...).

Critères de sélection dans la dystonie primaire généralisée

Patients atteints de dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, âgés de 7 ans ou plus.

IRM compatibilité

Selon les directives IRM du demandeur⁴⁹, le système ACTIVA 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 T ;
- Pour les examens corps entier 1,5T les exigences sont :
 - Un système cylindrique horizontal 1,5 T pour la résonnance du noyau d'hydrogène, environ 64 MHz
 - Un gradient de champ spatial maximum de 1,5 T : 19 T/m (1900 gauss/cm)
 - Puissance RF 1,5 T ; selon l'emplacement de l'implantation :
 - Emplacement d'implantation thoracique : $B1+rms \leq 2,0 \mu T$
 - Emplacement d'implantation abdominal
 - Pour les électrodes Modèle B33005/B33015 : $B1+rms \leq 1,7 \mu T$
 - Pour les électrodes Modèle 3387/3389/3391 : $B1+rms \leq 2,0 \mu T$
 - La limite $B1+rms$ indiquée représente la valeur avant l'examen. Pour les appareils d'IRM 1,5 T qui ne rapportent pas $B1+rms$, limitez le TAS à $\leq 0,1 W/kg$.
 - Antenne volumique de transmission/réception d'extrémité inférieure détachable : pas de limite $B1+rms$
 - Mode de fonctionnement : 1,5 T mode de fonctionnement normal
 - Caractéristique de pente de gradients maximum : 200 T/m/s ou moins par axe
 - Limites de durée d'examen actif : 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).

⁴⁹ Directives d'IRM pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde de MEDTRONIC 37601 37603 37612 B35200 B35300. Version du 01.08/2022

- Restrictions relatives aux repères : aucune
- Antenne/bobine :
 - Pour les examens corps entier 1,5T les exigences sont :
 - Antennes RF : Antenne de transmission de corps entier RD (antenne de transmission intégrée) avec une antenne volumique de transmission/réception de tête détachable ou Antenne volumique de transmission/réception
 - Antenne de transmission de corps entier RF : Les systèmes d'IRM 1,5 T ne doivent être utilisés que dans une configuration à polarisation circulaire (PC).
 - Pour les examens de la tête 1,5 T, les exigences sont :
 - Antenne volumique de transmission/réception de tête détachable et exige que la stimulation soit arrêtée.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Les comparateurs retenus pour le système de stimulation rechargeable ACTIVA RC sont :

- Les autres systèmes de stimulation cérébrale profonde double canal rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson et de la dystonie
- Les systèmes de stimulation profonde double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement des tremblements invalidants sévères

6.2 Niveaux d'ASR

Les données cliniques ne permettent pas de comparer ACTIVA RC aux autres systèmes de stimulation cérébrale profonde double canal, rechargeables ou non rechargeables, inscrits sur la LPPR dans les indications revendiquées.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de ACTIVA RC par rapport aux autres systèmes de stimulation cérébrale profonde double canal rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson et de la dystonie.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de ACTIVA RC par rapport aux systèmes de stimulation profonde double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement des tremblements invalidants sévères.

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 2019 et 2023

Code Acte	Libellé	2019	2020	2021	2022	2023
AALA004	Implantation sous cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale	526	390	511	588	500
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale	1 023	1 063	997	887	942
Total		1 549	1 453	1 508	1 475	1 442

Ces chiffres sont cohérents avec le nombre de patients ayant eu au moins un stimulateur cérébral profond remboursé entre 2019 et 2023, faisant apparaître environ 1 470 stimulateurs cérébraux profonds implantés en 2023.

Types de stimulateur	Codes LPPR	2019	2020	2021	2022	2023
Stimulateurs à simple canal non rechargeable	3453802	469	373	381	268	271
	3449605					
Stimulateurs à double canal non rechargeables	3444772	743	632	649	735	715
	3420910					
	3492920					
	3451938					
	3433857					

Stimulateurs à double canal rechargeables	3439890	420	459	474	480	485
	3427437					
	3427940					
Total		1 432	1 464	1 504	1 483	1 471

A défauts 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 1 440 en 2023 :

- 500 patients par an en primo-implantation ;
- 942 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 2023 dans au moins une des indications retenues était de l'ordre de 485.