

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****LIBERTA RC****Système rechargeable de stimulation
cérébrale profonde**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 9 septembre 2025**

Faisant suite à l'examen du 15 juillet 2025, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 9 septembre 2025.

Demandeur : ABBOTT Medical France SAS**Fabricant** : St. Jude Medical 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 et 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.
Service Attendu (SA)	Suffisant dans les indications retenues Insuffisant dans les autres indications revendiquées, à savoir : – 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 compatible avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable.
Comparateur(s) retenu(s)	Système non rechargeable pour stimulation cérébrale profonde INFINITY.
Amélioration du Service Attendu (ASA)	ASA de niveau V

Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Données non spécifiques : – Avis de la CNEDiMTS du 19/04/2016 et du 26/06/2018 relatif à INFINITY – Une étude observationnelle, avec recueil prospectif des données, multicentrique, post-commercialisation, ayant pour objectif de caractériser l'efficacité et la sécurité à long terme des systèmes de SCP commercialisés par ABBOTT, portant sur 682 patients suivis pendant 3 ans (étude ADROIT) ; – Une étude multicentrique, avec recueil prospectif, randomisée, contrôlée, en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'effet de la téléprogrammation sur l'optimisation de la SCP et déterminer l'utilité pratique de la téléprogrammation des paramètres de stimulation de la SCP chez 81 patients atteints de la maladie de Parkinson suivis pendant 90 jours. Données spécifiques : – Un argumentaire d'équivalence technique avec le système de SCP INFINITY, antérieur dans la gamme
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.
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.
Population cible	A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. A titre informatif, en 2024, la population rejointe pour l'ensemble des stimulateurs cérébraux est d'environ 1 030 patients dans la maladie de Parkinson idiopathique et les tremblements essentiels.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	7
4. Service Attendu (SA)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	23
4.3 Conclusion sur le Service Attendu (SA)	26
5. Éléments conditionnant le Service Attendu (SA)	26
5.1 Spécifications techniques minimales	26
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	26
6. Amélioration du Service Attendu (ASA)	30
6.1 Comparateur retenu	30
6.2 Niveau d'ASA	30
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	31
8. Durée d'inscription proposée	31
9. Population cible	31

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 – septembre 2025

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

Modèles	Descriptif des produits	Références
LIBERTA RC	Stimulateur implantable double canal rechargeable LIBERTA RC	62400
Télécommande patient	Application contrôleur Patient	55500
Système de charge	Chargeur	16000
	Ceinture lombaire pour chargeur	16750
	Ceinture pectorale pour chargeur	16760
	Kit de charge pectorale	66000

Le stimulateur LIBERTA RC est compatible avec les électrodes octopolaires (directionnelles), déjà inscrites sous nom de marque sur la LPPR (code LPPR 3487422).

L'application contrôleur patient (référence 55500) est déjà inscrite sous nom de marque sur la LPPR, avec le système de stimulation médullaire ETERNA (code LPPR 3408138).

1.3 Conditionnement

Pour le kit de stimulateur implantable rechargeable LIBERTA RC :

- Un stimulateur implantable double canal LIBERTA RC ;
- Un obturateur de canal ;
- Un calibre de poche ;
- Une clé dynamométrique.

Pour le système de charge :

- Un système de charge ;
- Un kit adaptateur d'alimentation + cordon d'alimentation ;
- Une antenne de chargeur ;
- Une ceinture ;
- Un étui de transport ;
- Une ceinture lombaire de charge ;
- Une ceinture pectorale de charge ;
- Un kit de recharge – pectorale : 1 ceinture pectorale, 1 kit adaptateur d'alimentation + cordon d'alimentation, une notice d'instruction.

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 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont :

- Les autres systèmes de stimulation cérébrale profonde rechargeables inscrits sur la LPPR
- Le système non rechargeable double canal pour stimulation cérébrale profonde (SCP) INFINITY

1.4.3 ASA revendiquées

Éléments revendiqués par le demandeur		
Indications	Comparateurs	ASA/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 compatible avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.	Autres systèmes de stimulation cérébrale profonde rechargeables inscrits sur la LPPR	ASA de niveau IV
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		ASA de niveau V
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.	Système non rechargeable double canal pour stimulation cérébrale profonde (SCP) INFINITY	ASA de niveau V

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR pour le système LIBERTA RC.

Le système LIBERTA RC est un complément de gamme des systèmes INFINITY et BRIO, déjà évalués par la Commission.

Le système INFINITY a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 19/04/2016¹. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson. Sa prise en charge par l'Assurance maladie sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 15/02/2017 (Journal Officiel du 17/02/2017)².

Par la suite, la Commission avait émis un avis favorable quant à l'extension des indications au traitement des tremblements invalidants sévères pour le système INFINITY en 2018³. Sa prise en charge par l'Assurance maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 15/11/2018 (Journal Officiel du 20/11/2018)⁴.

Le système BRIO a été évalué par la Commission en date du 01/12/2020⁵. La Commission avait émis un avis défavorable quant à son inscription dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique et de la dystonie primaire chronique généralisée chronique pharmaco-résistante.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe DMIA, notification par BSI (2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le système LIBERTA RC est un système de stimulation cérébrale profonde (SCP) rechargeable comprenant :

- Un **stimulateur à double canal rechargeable**, en titane non allié, délivrant des impulsions électriques de faible intensité au niveau de structures cérébrales profondes, destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée généralement située près de la clavicule et fonctionnant à courant continu. Le stimulateur LIBERTA RC produit des impulsions dont la durée est comprise entre 20 et 500 µs, et des fréquences de 2 à 240 Hz ;
- **Une ou deux électrodes octopolaires (directionnelles)** de stimulation, en fonction du caractère uni- ou bilatéral de la stimulation, implantées en partie dans le parenchyme cérébral. Les électrodes sont raccordées directement, ou par des extensions, au boîtier du stimulateur. Chaque sonde directionnelle est dotée de 8 contacts de forme cylindrique et segmentée, pouvant être activés de manière indépendante, afin de concentrer la stimulation dans une direction ciblée ;
- **Une ou deux extensions** raccordant la ou les sondes au générateur d'impulsions. Les extensions sont disponibles en trois longueurs pour permettre le placement du stimulateur au niveau pectoral ou dans la paroi abdominale du patient.
- **Un système de charge/ceinture lombaire de charge/ceinture pectorale de charge/kit de recharge pectorale**

¹ Avis de la Commission du 19/04/2016 relatif à INFINITY, système non rechargeable pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2016. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2630022/fr/infinity

² Arrêté du 15 février 2017 portant inscription du système de stimulation cérébrale profonde non rechargeable INFINITY de la Société ST JUDE MEDICAL France au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance

³ Avis de la Commission du 26/06/2018 relatif à INFINITY, système non rechargeable pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2018 https://has-sante.fr/jcms/c_2862297/fr/infinity

⁴ Arrêté du 15 novembre 2018 portant modification des conditions d'inscription du système de stimulation cérébrale profonde INFINITY de la société ABBOTT MEDICAL France inscrit au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance

⁵ Avis de la Commission du 01/12/2020 relatif à BRIO, système rechargeable double canal pour stimulation cérébrale profonde (SCP). HAS ; 2020 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3223300/fr/brio

- **Une télécommande patient**, se présentant sous la forme d'un smartphone (iPhone SE), sur lequel est installé l'application « Contrôleur Patient ». Elle permet notamment au patient de piloter le fonctionnement du stimulateur, de régler l'amplitude des impulsions, dans les limites préalablement définies par le médecin, de sélectionner les programmes de stimulation prescrits par le médecin, et de suivre l'état de charge de la batterie, par *Bluetooth Low Energy (BLE)* ;
- **Un programmeur médecin** incluant l'application « Programmeur Médecin ». Il permet notamment au médecin de créer des programmation de stimulation, de configurer des électrodes, de fixer des paramètres de stimulation du programme (fréquence, largeur d'impulsion et amplitude), de définir l'amplitude de stimulation réglable par le patient, de créer et gérer des rapports (*i.e.* événements thérapeutiques, historique de recharge, session de programmation,...)

Téléprogrammation à l'aide de la « Virtual Clinic » :

Le système LIBERTA RC inclut les versions mises à jour des applications « Programmeur Médecin » et « Contrôleur Patient », ayant notamment permis d'intégrer une fonctionnalité de télé médecine (« Clinique Virtuelle Neurosphère »). Cette fonctionnalité permet aux médecins d'accéder aux fonctionnalités de programmation déjà disponibles à distance, et d'établir des sessions sécurisées de transfert audio-vidéo et de données.

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 LIBERTA RC double canal permet d'effectuer une stimulation bilatérale ou unilatérale. 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 78.00), 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 Attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1.1 Données non spécifiques

La demande repose sur 3 études non spécifiques, dont une n'a pas été retenue.

L'étude PROGRESS de Schnitzer et al.⁶ n'a pas été retenue compte tenu du fait qu'elle a évalué les électrodes de stimulation, et non le stimulateur.

Etude ADROIT⁷

Il s'agit d'une étude observationnelle, avec recueil prospectif des données, internationale, multicentrique, post-commercialisation, dont l'objectif principal est de caractériser l'efficacité et la sécurité à long terme des systèmes de stimulation cérébrale profonde commercialisés par ABBOTT. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Hommes et femmes atteintes de la maladie de Parkinson, tremblements essentiels ou autre tremblement invalidant, et dystonie ;
- Patient programmé pour une primo-implantation ou remplacement d'un système de SCP commercialisé par ABBOTT, dans les 180 jours.

Les patients inclus sont suivis pendant 5 ans après la visite initiale de programmation. La visite de « baseline » peut être réalisée jusqu'à 180 jours avant l'implantation du système de SCP, au cours de laquelle les symptômes moteurs sont évalués par le clinicien. Des visites de suivi seront réalisées à 6 mois (± 60 jours) post-implantation, puis annuellement à 1, 2, 3, 4 et 5 ans (± 60 jours)⁸.

Le critère de jugement principal composite relatif à l'efficacité est le changement entre la baseline et chaque visite de suivi des échelles d'évaluation motrices suivantes :

- Score MDS-UPDRS III⁹ pour la maladie de Parkinson¹⁰ ;
- Score FTM-TRS¹¹ pour les tremblements invalidants ;

⁶ Schnitzler A, Mir P, Brodsky MA, Verhagen L, Groppa S, Alvarez R, Evans A, Blazquez M, Nagel S, Pilitsis JG, Pötter-Nerger M, Tse W, Almeida L, Tomycz N, Jimenez-Shahed J, Libionka W, Carrillo F, Hartmann CJ, Groiss SJ, Glaser M, Defresne F, Karst E, Cheeran B, Vesper J; PROGRESS Study Investigators. Directional Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Results of an International Crossover Study With Randomized, Double-Blind Primary Endpoint. *Neuromodulation*. 2022 Aug;25(6):817-828.

⁷ ABBOTT. Etude ADROIT- Abbott DBS Post-Market Study of Outcomes for Indications over Time. Protocole, version B. Mars 2021

⁸ Les visites de suivi pourront être effectuées à distance, en cas d'incapacité du patient à se déplacer.

⁹ 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.

¹⁰ Changements évalués aux différentes visites de suivi avec stimulation et traitement médicamenteux, par rapport à la baseline avec et sans traitement médicamenteux

¹¹ Score FTM-TRS (Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale) : utilisé pour évaluer la sévérité des tremblements, composé de 3 parties. Partie A (score maximum de 80) quantifiant les tremblements au repos, durant la position statique, et mouvements intentionnels de 9 parties du corps, incluant la tête, le tronc et les membres. Partie B (score maximum de 36) évaluant les tremblements d'action des membres supérieurs, en particulier lors de l'écriture et en versant des liquides. Partie C (score de 28), les patients évaluant l'impact des tremblements sur son incapacité fonctionnelle (parler, se nourrir, boire, hygiène, s'habiller et travailler). Le score total est obtenu en additionnant les scores des 3 parties. Le score maximum est de 144, un score élevé reflétant une sévérité ou une incapacité plus importante de la maladie.

- Echelle de mouvement BFMDRS¹² pour la dystonie (excepté la dystonie cervicale).

L'évaluation du critère de jugement principal relatif à l'efficacité porte uniquement sur la population ayant subi une primo-implantation d'un système de SCP. Les patients ayant subi un remplacement du système sont évalués séparément.

Le critère de jugement principal relatif à la sécurité est l'incidence des événements indésirables graves liés au dispositif et à la procédure. Ce critère porte sur l'ensemble de la population inclus dans l'étude.

Parmi les nombreux critères de jugement secondaires, les critères de jugement rapportés sont le changement entre la baseline et chaque visite de suivi des critères suivants :

- Qualité de vie évaluée par le questionnaire EQ-5D-5L¹³
- Impression globale du patient, clinicien et aidant (score CGI, PGI et CaGI¹⁴) ;
- Pour les patients atteints de la maladie de Parkinson : Qualité de vie avec le score PDQ-39¹⁵ ;

Il est prévu de recruter 1000 patients. Le nombre de sujets maximum inclus par pathologie est défini comme suit :

- 600 patients dans la maladie de Parkinson ;
- 400 patients dans les tremblements essentiels ;
- 200 patients dans la dystonie

Les résultats intermédiaires sont fournis. Au total, au moment du cut-off¹⁶, 682 patients ont été inclus dans 41 centres :

- 441 atteints de la maladie de Parkinson, dont 369 primo-implantation et 72 remplacements ;
- 191 atteints de tremblements invalidants dont 154 primo-implantations et 37 remplacements ;
- 44 atteints de dystonie dont 35 primo-implantations et 9 remplacements ;
- 6 atteints d'une autre pathologie (Troubles obsessionnels compulsifs, tics moteurs et dyskinésie réfractaire tardive).

120 patients¹⁷ sont sortis de l'étude au cours du suivi, dont 22 décès¹⁸.

Les patients inclus avaient en moyenne 64,5±10,3 ans dans le groupe total, et avaient été diagnostiqués en moyenne depuis 12,3±9,6 ans.

La majorité des patients ont été implantés avec un système INFINITY (n=676), 3 patients ont été implantés avec un système BRIO, 2 patients avec un système LIBERTA RC et 1 patients pour lequel le système n'était pas précisé.

Résultats

¹² L'échelle BFMDRS (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale) est constituée de 2 sous échelles : mouvements (facteurs provoquants et sévérité de la dystonie dans les différentes parties du corps) et incapacité (difficulté à réaliser des activités quotidiennes). Score entre 0 (meilleur état) et 150 (pire état). Une amélioration de 0,5 points dans chaque sous échelle est considérée comme cliniquement significative.

¹³ EQ-5D (Euro-QOL) : questionnaire générique de qualité de vie validé en français

¹⁴ Clinical Global Impression (CGI), Patient/Caregiver Global Impression (PGI/CaGI) : questionnaire permettant d'évaluer les symptômes, constitué de 2 sous-échelles : sévérité de la maladie (notée de 1 (normal/pas du tout malade) à 7 (extrêmement malade)) et amélioration globale (notée de 1 (très forte amélioration) à 7 (très forte dégradation)).

¹⁵ L'échelle PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39) est un auto-questionnaire constitué de 39 items évaluant la qualité de vie des patients. 8 dimensions sont évaluées : mobilité, activités de la vie quotidienne, bien-être affectif, gêne psychologique, soutien social, troubles cognitifs, communication et inconfort physique. Score entre 0 (meilleur état) et 100 points (pire état). Une diminution de 4,7 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative.

¹⁶ Cut-off réalisé au 15/06/2024

¹⁷ Retrait de consentement (45), décès du patient (22), perdu de vue (10), explantation définitive du système de SCP (9), fermeture du centre par le sponsor (9), patient non implanté d'un système ABBOTT (8), patient non éligible aux critères de sélection de l'étude (7), décision de l'investigateur (4), départ de l'investigateur (2), décision du patient de ne pas être implanté (2), autre (2)

¹⁸ Aucun décès n'a été définitivement imputé au dispositif ou à la procédure : pneumonie (4), causes inconnues (4), dysfonction cardiaque (2), embolie pulmonaire (2), confusion cérébrale (1), cancer de la vessie (1), néoplasie (1), tumeur rénale (1), aggravation des symptômes, en cours d'adjudication (5)

Efficacité

Les résultats relatifs aux critères de jugement selon les indications sont rapportés ci-après.

Maladie de Parkinson

Critère de jugement principal – Score MDS-UPDRS III		
	Baseline	Visite de suivi
Baseline vs 6 mois, moyenne±SD		
– OFF MED vs ON MED/ON STIM (n=242)	45,0±15,9	21,2±13,2
– ON MED vs ON MED/ON STIM (n=253)	24,3±12,1	21,2±13,4
Baseline vs 1 an, moyenne±SD		
– OFF MED vs ON MED/ON STIM (n=219)	44,9±15,5	19,2±12,3
– ON MED vs ON MED/ON STIM (n=228)	24,3±12,3	19,3±12,5
Baseline vs 2 ans, moyenne±SD		
– OFF MED vs ON MED/ON STIM (n=128)	45,1±14,3	23,8±12,5
– ON MED vs ON MED/ON STIM (n=132)	24,7±11,7	24,0±13,7
Baseline vs 3 ans, moyenne±SD		
– OFF MED vs ON MED/ON STIM (n=49)	40,0±12,2	22,6±11,2
– ON MED vs ON MED/ON STIM (n=49)	24,0±9,9	23,0±11,2
Critères de jugement secondaires		
	Baseline	Visite de suivi
Score EQ-5D-5L, moyenne±SD		
– Baseline vs 6 mois (n=287)	11,3±3,5	9,8±3,6
– Baseline vs 1 an (n=269)	11,3±3,6	10,0±3,6
– Baseline vs 2 ans (n=159)	11,1±3,6	9,9±3,5
– Baseline vs 3 ans (n=56)	11,1±3,5	10,4±3,7
Global Impression – Sévérité de la maladie		
Patient, moyenne±SD		
– Baseline vs 6 mois (n=291)	5,1±1,0	3,7±1,4
– Baseline vs 1 an (n=271)	5,1±1,0	3,7±1,4
– Baseline vs 2 ans (n=160)	5,1±1,1	3,6±1,4
– Baseline vs 3 ans (n=55)	5,3±1,2	3,9±1,3
Clinicien, moyenne±SD		
– Baseline vs 6 mois (n=290)	5,0±1,0	3,4±1,2
– Baseline vs 1 an (n=262)	5,0±1,0	3,5±1,2
– Baseline vs 2 ans (n=157)	4,8±0,9	3,4±1,1
– Baseline vs 3 ans (n=55)	4,8±1,1	3,6±1,2
Aidant		
– Baseline vs 6 mois (n=109)	5,2±1,0	4,1±1,4
– Baseline vs 1 an (n=97)	5,3±1,0	4,1±1,3
– Baseline vs 2 ans (n=64)	5,2±0,9	3,9±1,3
– Baseline vs 3 ans (n=24)	5,4±0,7	3,7±1,3
PDQ-39		
– Baseline vs 6 mois (n=259)	29,3±15,1	24,1±14,8
– Baseline vs 1 an (n=243)	29,0±15,1	24,2±14,3
– Baseline vs 2 ans (n=143)	29,0±15,5	24,8±16,0
– Baseline vs 3 ans (n=47)	28,5±13,9	25,7±13,0
Global Impression – Amélioration globale de la maladie		
Patient		
– 6 mois (n=293)	2,2±1,1	
– 1 an (n=272)	2,2±1,2	
– 2 ans (n=159)	2,2±1,2	
– 3 ans (n=54)	2,1±1,3	

Clinicien	
– 6 mois (n=296)	2,1±1,1
– 1 an (n=268)	1,9±1,0
– 2 ans (n=159)	2,1±1,1
– 3 ans (n=56)	2,2±1,4
Aidant	
– 6 mois (n=141)	2,3±1,2
– 1 an (n=130)	2,3±1,1
– 2 ans (n=83)	2,5±1,4
– 3 ans (n=29)	2,1±1,3

Tremblements invalidants sévères

Critère de jugement principal - Score FTM-TRS		
	Baseline	Visite de suivi
– Baseline vs 6 mois (n=111)	54,3±17,1	24,5±17,2
– Baseline vs 1 an (n=93)	55,4±17,0	23,8±18,7
– Baseline vs 2 ans (n=62)	53,8±15,5	27,0±17,2
– Baseline vs 3 ans (n=17)	54,9±16,4	32,3±20,9
Critères de jugements secondaires		
	Baseline	Visite de suivi
EQ-5D-5L		
– Baseline vs 6 mois (n=123)	9,8±3,1	8,1±3,0
– Baseline vs 1 an (n=103)	10,0±3,2	8,5±3,5
– Baseline vs 2 ans (n=66)	9,3±2,9	8,6±3,6
– Baseline vs 3 ans (n=18)	9,1±3,2	8,5±3,7
Global Impression – Sévérité de la maladie		
Patient		
– Baseline vs 6 mois (n=122)	5,5±1,0	3,3±1,8
– Baseline vs 1 an (n=101)	5,6±0,9	3,2±1,8
– Baseline vs 2 ans (n=66)	5,5±1,0	3,8±1,8
– Baseline vs 3 ans (n=18)	5,4±1,0	4,2±1,8
Clinicien		
– Baseline vs 6 mois (n=125)	5,2±1,0	3,2±1,5
– Baseline vs 1 an (n=103)	5,2±1,0	3,1±1,5
– Baseline vs 2 ans (n=66)	5,2±1,0	3,4±1,4
– Baseline vs 3 ans (n=19)	5,3±1,0	3,9±1,6
Aidant		
– Baseline vs 6 mois (n=37)	5,7±0,9	3,7±2,1
– Baseline vs 1 an (n=29)	5,8±0,8	3,8±1,9
– Baseline vs 2 ans (n=16)	5,9±0,7	4,3±1,7
– Baseline vs 3 ans (n=4)	5,8±0,5	4,5±1,7
Global Impression – Amélioration globale de la maladie		
Patient		
– 6 mois (n=124)	1,7±1,0	
– 1 an (n=103)	1,7±1,2	
– 2 ans (n=66)	2,1±1,5	
– 3 ans (n=18)	2,1±1,3	
Clinicien		
– 6 mois (n=125)	1,6±0,9	
– 1 an (n=105)	1,6±1,0	
– 2 ans (n=66)	1,7±1,0	
– 3 ans (n=19)	2,0±1,6	
Aidant		

– 6 mois (n=45)	1,8±1,1
– 1 an (n=36)	2,1±1,3
– 2 ans (n=21)	2,9±1,9
– 3 ans (n=7)	1,7±0,8

Dystonie primaire

Critère de jugement principal - Score BFMDRS		
	Baseline	Visite de suivi
– Baseline vs 6 mois (n=9)	36,9±19,7	18,5±16,1
– Baseline vs 1 an (n=8)	40,6±17,6	21,6±18,3
– Baseline vs 2 ans (n=5)	35,5±21,9	26,3±20,4
– Baseline vs 3 ans (n=4)	43,0±16,9	30,3±27,0
Critères de jugement secondaires		
	Baseline	Visite de suivi
Score EQ-5D-5L		
– Baseline vs 6 mois (n=21)	10,3±3,5	9,1±3,5
– Baseline vs 1 an (n=17)	10,2±3,8	8,2±3,6
– Baseline vs 2 ans (n=13)	10,6±4,0	9,9±4,0
– Baseline vs 3 ans (n=11)	10,6±4,5	10,4±5,0
Global Impression – Sévérité de la maladie		
Patient		
– Baseline vs 6 mois (n=21)	5,7±1,1	4,0±1,3
– Baseline vs 1 an (n=17)	5,6±1,2	3,8±1,4
– Baseline vs 2 ans (n=13)	5,5±1,3	4,0±1,4
– Baseline vs 3 ans (n=11)	5,6±1,3	4,0±1,7
Clinicien		
– Baseline vs 6 mois (n=20)	5,6±0,9	3,6±1,1
– Baseline vs 1 an (n=16)	5,6±1,0	4,0±1,5
– Baseline vs 2 ans (n=13)	5,6±1,0	3,7±1,5
– Baseline vs 3 ans (n=11)	5,5±0,9	3,9±1,5
Aidant		
– Baseline vs 6 mois (n=6)	6,2±0,8	4,3±2,3
– Baseline vs 1 an (n=3)	6,7±0,6	4,7±2,5
– Baseline vs 2 ans (n=3)	6,7±0,6	3,0±1,0
Global Impression - Amélioration globale de la maladie		
– Patient		
– 6 mois (n=21)	2,3±1,1	
– 1 an (n=17)	2,5±1,3	
– 2 ans (n=13)	2,2±0,7	
– 3 ans (n=11)	2,4±1,6	
– Clinicien		
– 6 mois (n=20)	2,2±1,2	
– 1 an (n=16)	2,5±1,3	
– 2 ans (n=13)	2,0±0,7	
– 3 ans (n=11)	2,0±0,9	
– Aidant		
– 6 mois (n=8)	2,4±0,9 (8)	
– 1 an (n=5)	2,6±1,5 (5)	
– 2 ans (n=4)	2,0±0,8 (4)	
– 3 ans (n=2)	2,0±1,4 (2)	

Sécurité

Au total, 80 événements indésirables graves en lien avec la procédure ou le dispositif ont été rapportés chez 64 patients, soit un taux de 9,4% d'événements indésirables graves parmi les patients inclus (64/682), dont 54 dans la maladie de Parkinson, 23 dans les tremblements invalidants et 3 dans la dystonie :

- 57 événements en lien avec la procédure
- 21 événements en lien avec le système de SCP
- 20 en lien avec la stimulation
- 12 en lien avec le stimulateur
- 12 en lien avec les électrodes de stimulation

Les événements les plus fréquemment rapportés étaient une infection (14), une hémorragie intracrânienne (8), une érosion (6) ou une cicatrisation retardée ou un abcès (6).

22 personnes sont décédées au cours de l'étude¹⁹. A ce jour, aucun décès n'a été déclaré en lien avec le dispositif ou la procédure.

Toutefois, ces résultats sont uniquement de nature descriptive. Par ailleurs, il est à noter que le nombre de patients diminue au cours du suivi, certains résultats portant sur un faible nombre de patients, notamment à 2 et 3 ans de suivi, et/ou dans la dystonie non cervicale.

Etude ROAM-DBS²⁰

Il s'agit d'une étude avec recueil prospectif des données, multicentrique (10 centres aux Etats Unis, 7 sites en Europe), randomisée, contrôlée, en ouvert. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de l'ajustement à distance des paramètres de stimulation (téléprogrammation) sur l'optimisation de la stimulation cérébrale profonde (SCP) lors de la période post-implantatoire précoce, et de déterminer l'utilité pratique de la téléprogrammation des paramètres de stimulation de la SCP chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients ≥21 ans ;
- Primo-implantation d'un système INFINITY, intégrant le système de téléprogrammation (NeuroSphere Virtual Clinic) ;
- Patients atteints de la maladie de parkinson ;
- Patients capables d'utiliser un système de téléprogrammation pour le suivi²¹.

Les patients étaient inclus au maximum 6 semaines et au minimum 1 semaine avant l'implantation du système.

Avant l'implantation, une visite initiale était effectuée afin de collecter des informations, et évaluation des scores MDS-UPDRS⁹ et PDQ-39¹⁵. Les patients étaient équipés d'un smartphone et d'une montre connectée pour permettre la collecte à distance des données.

Après l'implantation, une 1ère configuration des paramètres était effectuée lors d'une consultation **en présence physique du patient**, puis des ajustements étaient effectués.

Deux groupes étaient constitués dans cette étude, dans lesquels les patients étaient randomisés (ratio 1:1) :

- Ajustements de la stimulation lors d'une consultation en présence physique du patient uniquement (groupe IC) ;

¹⁹ Cause des décès : pneumonie (4), cause inconnue (4), dysfonction cardiaque (2), embolie pulmonaire (2), contusion cérébrale (1), cancer de la vessie (1), néoplasme (1), tumeur rénal (1), aggravation des symptômes (1). La cause du décès n'a pas encore été déterminée pour 5 patients.

²⁰ Gharabaghi A, Groppa S, Navas-Garcia M, Schnitzler A, Muñoz-Delgado L, Marshall VL, Karl J, Zhang L, Alvarez R, Feldman MS, Soileau MJ, Luo L, Zauber SE, Walter BL, Wu C, Lei H, Herz DM, Chung MH, Pathak Y, Blomme B, Cheeran B, Luca C, Weiss D. Accelerated symptom improvement in Parkinson's disease via remote internet-based optimization of deep brain stimulation therapy: a randomized controlled multicenter trial. *Commun Med (Lond)*. 2025;5(1):31.

²¹ Y compris patients ayant un accès convenable à internet et les compétences techniques nécessaires pour utiliser un téléphone portable

- Ajustements de la stimulation lors d'une consultation en présence physique du patient, puis à distance par téléprogrammation (groupe RIBA).

La randomisation était effectuée après la programmation initiale, afin de garantir l'absence de biais dans la programmation des paramètres de stimulation par rapport au traitement prévu.

Le critère de jugement principal était l'évaluation du délai nécessaire pour obtenir une amélioration des symptômes, quantifiée par une différence minimale cliniquement importante d'un point d'amélioration sur l'échelle PGI-C²².

Une analyse en intention de traiter a inclus tous les patients randomisés dans l'étude. Une analyse per protocole a inclus les patients ayant reçu le traitement par stimulation cérébrale.

Le nombre calculé de sujets nécessaires était au minimum de 48 patients ayant une durée de suivi de 90 jours, pour permettre de détecter une différence de 14 jours entre les groupes afin d'atteindre une amélioration d'un point sur l'échelle PGI-C (puissance de 90% et risque alpha de 0,05).

Il a été pris comme hypothèse un taux d'attrition de 5% à 3 mois dans les 2 groupes, en raison des retraits d'étude, de consultations manquées ou de perdus de vue.

L'évaluation des critères de jugement secondaires étaient effectuée uniquement sur la population de patients per-protocole :

- Evaluation de l'évolution de la sévérité des symptômes par le patient, à l'aide de l'outil PGI-S²³ ;
- Taux d'événements indésirables graves²⁴ liés à l'optimisation de la stimulation dans les 2 groupes ;
- Evaluation de l'évolution de la sévérité des symptômes par le praticien, à l'aide du CGI-S²³ ;
- Evaluation de l'amélioration globale par le praticien, à l'aide du CGI-C²² ;
- Questionnaire PDQ-39¹⁵ par le patient : amélioration à 90 jours par rapport à la baseline.

Par ailleurs, après 90 jours, les patients et praticiens devaient répondre à des questions additionnelles :

- Facilité d'utilisation du système de clinique virtuelle (Groupe RIBA)²⁵ ;
- Temps nécessaire pour obtenir un rendez-vous en cabinet et distance parcourue pour se rendre au rendez-vous, après ajustement des paramètres de stimulation lors d'une consultation en présence du patient (Groupe IC) ;
- Temps nécessaire pour obtenir un ajustement des paramètres de stimulation à distance (Groupe RIBA) ;
- Après chaque session réalisée à distance, les praticiens devaient indiquer si le système de clinique virtuelle était un système adéquat pour remplacer la programmation en clinique ;

Les données étaient collectées dans une base de données, ou par formulaire en cas d'impossibilité.

Entre mars 2022 et juillet 2023, 98 patients ont été inclus dans 18 centres en Europe et aux Etats-Unis : 48 patients ont été randomisés dans chaque groupe ; 2 patients n'ont pas été randomisés²⁶.

²² Patient Global Impression of Change (PGI-C) / Caregiver Global Impression of Change (CGI-C): questionnaire permettant d'évaluer l'amélioration globale (notée de 1 (très forte amélioration) à 7 (très forte dégradation)).

²³ Patient Global Impression of Symptom Severity (PGI-S) / Caregiver Impression of Symptom Severity (CGI-S) : questionnaire permettant d'évaluer la sévérité de la maladie (notée de 1 (normal/pas du tout malade) à 7 (extrêmement malade))

²⁴ Evénements provoquant le décès, une maladie chronique, hospitalisation, maladie ou blessure mortelle, déficience permanente d'une structure ou fonction du corps, intervention médicale ou chirurgicale.

²⁵ Noté sur une échelle 5 points : 1 (tout à fait d'accord), 2 (d'accord), 3 (neutre), 4 pas d'accord, 5 (pas du tout d'accord)

²⁶ Un patient ne se sentait pas à l'aise de porter la montre connectée, utiliser le portable et potentiellement être randomisé dans le groupe RIBA ; un patient a été infecté par le COVID 19

Au total, 17 participants sont sortis de l'étude, dont 10 dans le groupe RIBA²⁷ et 5 dans le groupe IC²⁸. Ainsi, 43 patients dans le groupe IC et 38 patients dans le groupe RIBA ont participé à l'étude pendant 90 jours.

Les caractéristiques des patients de la population per protocol sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

	Groupe RIBA (N=38)	Groupe IC (N=43)
Âge lors du consentement, moyenne±ET	62,4±9,9 ans	62,0±7,6 ans
Durée des symptômes, moyenne±ET	11,0±4,0 ans	10,6±5,3 ans
Score PDQ-39 initial, moyenne±ET	29,9±13,6	23,4±12,8
Score MDS-UPDRS III initial, med OFF/stim OFF, moyenne±ET	46,8±15,8	43,3±16,9
Score MDS-UPDRS III initial, med ON/stim OFF, moyenne±ET	23,3±10,2	21,8±11,0
Score MDS-UPDRS II initial, moyenne±ET	16,3±6,9	13,7±6,7
Score MDS-UPDRS IV initial, moyenne±ET	8,2±4,9	7,8±4,7
Score PGI-S initial, moyenne±ET	5,1±1,0	5,1±0,9
Score CGI-S initial, moyenne±ET	5,5±0,8	5,3±1,0

La comparabilité initiale des groupes n'a pas été évaluée.

Résultats

Résultats relatifs au critère de jugement principal

Les résultats de l'analyse en ITT ont rapporté que les patients déclaraient une amélioration d'au moins un point du score PGI-C en moyenne 39,1±3,3 jours dans le groupe RIBA et 54,2±3,7 jours dans le groupe IC après la programmation initiale, sur une durée de suivi de 90 jours, soit une différence de 15,1 jours (p=0,0022).

Les résultats de l'analyse PP ont rapporté que les patients du groupe déclaraient une amélioration d'au moins un point du score PGI-C en moyenne 36,8±3,7 jours dans le groupe RIBA et 52,7±3,9 dans le groupe IC, sur une durée de suivi de 90 jours, soit une différence de 15,9 jours (p=0,0033).

Au total, après 90 jours, 4 patients du groupe RIBA et 6 patients du groupe IC ont rapporté une dégradation des symptômes.

Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires

Après 90 jours, les résultats relatifs aux critères de jugements secondaires sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

	Groupe RIBA (N=38)	Groupe IC (N=43)
Score PGI-C, moyenne±ET	2,4±0,4	2,6±1,7
Score PGI-S, moyenne±ET	3,1±1,2	2,8±1,1
Score CGI-C, moyenne±ET	2,1±1,0	1,8±0,8
Score CGI-S, moyenne±ET	2,9±1,3	3,1±1,0
Amélioration du score PDQ-39 par rapport à la baseline, moyenne±ET		
– Activités de la vie quotidienne	-16,4±25,2	-14,6±24,8
– Gêne physique	-6,5±22,4	-6,2±26,4
– Cognition	-2,4±18,2	-1,8±18,7

²⁷ 7 patients ont reçu une optimisation de la stimulation uniquement en clinique ; 3 patients ont souhaité sortir de l'étude

²⁸ 1 patient a souhaité sortir de l'étude, 1 patient a eu une session à distance, 3 patients n'ont pas eu d'ajustement de leur stimulation

– Communication	-8,3±21,5	-2,9±16,7
– Bien être émotionnel	-3,2±15,8	-3,2±15,8
– Mobilité	-6,2±21,2	-8,1±23,6
– Support social	0,9±22,6	2,8±15,1
– Stigmates	-11,1±20,5	-11,9±16,4

Après 90 jours, les patients du groupe IC ont rapporté avoir en moyenne parcouru 102,5±158,0 km pour aller réaliser la visite d'ajustement en présence du médecin. Le temps nécessaire pour finaliser l'ajustement des paramètres de stimulation était de 15,2±39,3 heures²⁹ pour le groupe IC et de 0,8±1,3 heures³⁰ pour le groupe RIBA. Les patients du groupe RIBA ont en moyenne effectué 2,8 visites de titration (IC_{95%}=2,2 ; 3,4) après la programmation initiale, et les patients du groupe IC 1,5 visites (IC_{95%}=1,3 ; 1,7).

La durée moyenne des sessions de téléprogrammation était de 14min5sec ± 8min3sec. La durée moyenne des sessions lors d'une consultation en présence des patients n'était pas précisée.

Dans le groupe RIBA, les patients ont en moyenne indiqué qu'ils utiliseraient à nouveau le système de programmation à distance (score : 1,7±0,7), et que le système était facile à utiliser (score : 2,0±0,8).

Enfin, les praticiens ont répondu en majorité que le système de programmation à distance était une alternative adéquate à la programmation lors d'une consultation en présence du patient, pour l'ajustement de la stimulation (88%, 44/50).

Concernant les événements indésirables :

- Dans le groupe RIBA, 4 événements indésirables graves ont été rapportés chez 3 patients : mauvais placement d'une électrode nécessitant une révision chirurgicale, chirurgie additionnelle compliquée d'une infection, hématome sous-dural suite à une chute ;
- Dans le groupe IC, 5 événements indésirables graves ont été rapportés chez 3 patients : infection nécessitant le remplacement du système, psychose aiguë, dysfonction cardiaque ayant entraîné l'implantation d'un pacemaker.

Il est à noter que la comparabilité initiale des groupes n'a pas été évaluée. L'absence d'information sur la durée des consultations en présence du patient rend l'évaluation du gain de temps médical difficile.

Par ailleurs, dans cette étude, seuls des patients étant techniquement capables d'utiliser un système de téléprogrammation ont été inclus, ce qui limite la possibilité de généralisation des résultats à l'ensemble de la population atteinte par la maladie de Parkinson.

4.1.1.2 Données spécifiques

La demande repose sur un argumentaire d'équivalence technique entre LIBERTA RC et INFINITY.

Le dispositif LIBERTA RC a fait l'objet d'évolutions incrémentales par rapport au dispositif de génération antérieure non rechargeable INFINITY.

- 1. Modification d'un accessoire ou d'un composant n'ayant pas d'impact direct sur la performance ou le mode d'action :** un nouvel obturateur de canal a été développé pour s'adapter à la tête du stimulateur LIBERTA RC (modification de forme et de couleur / entièrement radio-opaque).
- 2. Modification des caractéristiques de la source d'énergie :**
 - Le système LIBERTA RC est rechargeable ; le système INFINITY est non rechargeable.
- 3. Modification des dimensions du produit :** réduction du volume et de l'épaisseur de LIBERTA RC par rapport à INFINITY

²⁹ Délai incluant la préparation, le temps de trajet et les éventuelles nuitées hors de leur domicile

³⁰ Délai incluant les activités préparatoires telles que l'installation du contrôleur patient

4. Modification logicielle

- Ajout ou modification de fonctionnalités non thérapeutiques ou non diagnostiques :
- Mode chirurgie³¹ : LIBERTA RC possède les mêmes capacités de mode chirurgie que INFINITY mais comprend un mécanisme supplémentaire permettant d'activer automatiquement le mode chirurgie en cas de détection d'un événement à courant élevé ;
- Mode « Sommeil » ou « Veille »³² : nouvelle fonctionnalité de « planificateur de veille » permettant aux patients de définir une heure à laquelle la stimulation s'arrêtera puis reprendra. Peut être activée ou désactivée pour les patients sur le programmeur médecin³³.

5. Autre type de modification :

- Conditions de compatibilité IRM : le système LIBERTA RC est IRM compatible sous conditions corps entier, hormis une référence d'extension ; certains modèles du système INFINITY sont compatibles sous conditions, d'autres ne le sont pas ;
- Optimisation de la technologie de la batterie et de la recharge : Amélioration de la gestion globale de la consommation de la batterie
- La batterie est récupérable lorsqu'elle est complètement épuisée et le neurostimulateur peut être rechargé à partir de l'état de « zéro volt » ;
- Le système fournit des estimations pratiques de la durée de vie de la batterie et les patients peuvent contrôler l'état de leur batterie et bénéficier d'une certaine souplesse dans leur habitude de recharge en définissant des modes de charge personnalisés ;
- La sécurité du patient est améliorée par un algorithme de détection qui ajuste automatiquement l'énergie de sortie du chargeur lorsque des températures élevées sont détectées.

	LIBERTA RC	INFINITY
Profondeur de l'implant (cm)	0,5 à 2,5	4,0
Dimensions (cm)	3,87 x 4,80 x 0,89	5,6 x 5,0 x 1,34 ou 6,7 x 5,0 x 1,35 selon les modèles
Volume (cm ³)	13,6	30,4
Poids (g)	26,4	49 ou 58 selon les modèles
Nombre de sorties	16	Jusqu'à 16
Paramètres de stimulation		
Forme d'onde	Biphasique	
Forme d'impulsions	Rectangulaire	
Type de programme	Tonique	
Type de courant	Courant constant	
Amplitude	0 – 12,75 mA	
Fréquence	2 – 240 Hz	
Durée d'impulsion	20 – 500 µs	
Mode de stimulation	Continu, cyclique	
Mode de stimulation pulsée	Continu, microdose	

³¹ Le mode « Chirurgie » permet de protéger le neurostimulateur des perturbations électriques pouvant survenir durant une opération chirurgicale en désactivant la stimulation.

³² Catégorie dans laquelle l'option de minuterie de veille est disponible. Permet uniquement au patient de sélectionner une durée après laquelle la stimulation s'arrêtera.

³³ Contrairement à la minuterie de veille qui est toujours disponible pour les patients à l'aide de la télécommande patient

Batterie / système de recharge		
Type d'alimentation interne	Batterie Lithium – ion Rechargeable	Non rechargeable (« Primary cell »)
Capacité de batterie	133,7 mAh (capacité minimale) 1,5 Ah	5,3 Ah 7,5 Ah
Durée de vie	10 ans	2,9 à 4,7 ans, selon le modèle
Autres		
Communication sans fil	Bluetooth Low Energy (BLE)	
Mode « Chirurgie »	Activé manuellement ou automatiquement	Activé manuellement uniquement
Mode « Sommeil » – Minuterie de veille – Horaire de sommeil	Oui Oui	Oui Non
Stockage des programmes de stimulation (créés par le médecin)	Jusqu'à 16 programmes stockés sur le stimulateur (« IPG »)	Jusqu'à 15 programmes stockés sur le stimulateur (« IPG »)
Statut IRM	Compatibilité IRM sous conditions	Selon les modèles : – Compatibilité IRM sous conditions Corps entier – Pas de compatibilité IRM
Types d'électrodes et d'extensions compatibles	Electrodes octopolaires (directionnelles)	Electrodes octopolaires (directionnelles) Electrodes quadripolaires (non directionnelles)

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

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

Matéριοvigilance

Les données issues de la matériovigilance, sur la période 2020 – 2024, transmises par le demandeur rapportent 84 événements indésirables survenus en 2024, hors Europe, dont :

- 81 arrêt inattendu du programme d'application, entraînant un arrêt de la stimulation ;
- 2 événement indésirable sans cause liée au dispositif ou à l'utilisation identifié ;
- 1 infection ;
- 1 explantation et remplacement avec un système concurrent.

Le dispositif LIBERTA RC a fait l'objet d'un rappel de lot aux Etats-Unis en mai 2024³⁴, suite à un dysfonctionnement lié au logiciel du stimulateur, entraînant l'arrêt automatique de la stimulation tous les 50 jours en moyenne, la stimulation pouvant être rétablie manuellement par le patient à l'aide de sa télécommande. Une action correctrice a été déployée, incluant une mise à jour du logiciel pour les patients déjà implantés. Cette mise à jour a par ailleurs nécessité une nouvelle soumission aux autorités réglementaires.

³⁴ Rappel de lot relatif au système LIBERTA RC. ABBOTT ; mai 2024 https://www.neuromodulation.abbott/content/dam/nm/neuromodulation/downloadables/productadvisories/052424_libertarecall/ABTPhysicianLetterUS23May2024%20.pdf https://www.neuromodulation.abbott/content/dam/nm/neuromodulation/downloadables/productadvisories/052424_libertarecall/ABTPatientLetterUS23May2024.pdf

4.1.1.4 Bilan des données

La demande repose sur un argumentaire d'équivalence technique entre le système LIBERTA RC, et le système INFINITY.

Au regard des évolutions techniques incrémentales, l'extrapolation des données cliniques relatives au système INFINITY au système LIBERTA RC est acceptable. Les principales évolutions incrémentales concernent :

- Une miniaturisation du système,
- Des fonctionnalités non thérapeutiques,
- La modification de la batterie, avec une batterie rechargeable et une optimisation de la gestion de la consommation de la batterie ; selon la fiche sur les évolutions incrémentales, la Commission estime que la modification de la batterie avec une longévité égale ou supérieur est d'un impact mineur ;
- La compatibilité IRM, certains modèles du système INFINITY n'étant pas IRM compatibles ; selon la fiche sur les évolutions incrémentales, une évolution de l'IRM compatibilité est mineure, prévisionnelle et normale dans le but d'éviter une perte de chance pour les patients devant bénéficier de ce type d'examen.

Dans les 3 indications revendiquées, la demande repose sur les données non spécifiques de l'**étude post-commercialisation ADROIT**, dont l'objectif principal est de caractériser l'efficacité et la sécurité à long terme des systèmes de stimulation cérébrale profonde commercialisés par ABBOTT (principalement le système INFINITY), chez des patients suivis jusqu'à 5 ans.

- Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson primo-implantés, les résultats relatifs à l'efficacité ont rapporté une amélioration du score moteur MDS-UPDRS III par rapport à la baseline avec traitement médicamenteux à 6 mois de suivi, et cliniquement significative à 1 an de suivi³⁵ ; cette amélioration se maintient à 2 et 3 ans de suivi par rapport à la baseline avec traitement médicamenteux, bien qu'elle ne soit plus cliniquement significative. Par rapport à la baseline sans traitement médicamenteux, les résultats ont rapporté une amélioration cliniquement significative du score MDS-UPDRS III à toutes les visites de suivi.
- Les résultats relatifs aux autres critères de jugement ont rapporté une amélioration cliniquement significative³⁶ de la qualité de vie (questionnaire PDQ-39) à 6 mois et 1 an par rapport à la baseline, se maintenant à 2 et 3 ans de suivi, bien qu'elle ne soit plus cliniquement significative. Les patients, cliniciens et aidants ont également rapporté une forte amélioration globale de la maladie, ainsi qu'une amélioration de la sévérité des symptômes (de « modérément sévère » à « modérés » ou « légers ») au cours des différentes visites de suivi.
- Chez les patients atteints de tremblements invalidants sévères primo-implantés, les résultats relatifs à l'efficacité ont rapporté une amélioration du score moteur FTM-TRS à partir de 6 mois par rapport à la baseline, qui se maintient au cours des différentes visites de suivi.
- Les résultats relatifs aux autres critères de jugement ont rapporté une amélioration de la qualité de vie à partir de 6 mois de suivi. Les patients, cliniciens et aidants ont également rapporté une très forte amélioration globale de la maladie, ainsi qu'une amélioration de la sévérité des symptômes (de « sévères » ou « modérément sévères » à « modérés » ou « légers ») au cours des différentes visites de suivi ;

³⁵ Pour le score MDS-UPDRS III, une amélioration ≥ 5 points est considérée comme cliniquement significative

³⁶ Pour le questionnaire PDQ-39, une amélioration $\geq 4,7$ points est considérée comme cliniquement significative.

- Chez les patients atteints de dystonie primaire primo-implantés, les résultats relatifs à l'efficacité ont rapporté une amélioration cliniquement significative du score BFM-DRS³⁷ par rapport à la baseline à partir de 6 mois de suivi, qui se maintient au cours des différentes visites de suivi.
- Les résultats relatifs aux autres critères de jugement ont rapporté une amélioration de la qualité de vie à partir de 6 mois de suivi par rapport à la baseline. Les patients, cliniciens et aidants ont également rapporté une très forte/forte amélioration globale de la maladie, ainsi qu'une amélioration de la sévérité des symptômes (de « extrêmement sévère/sévère » à « modérés »)

Toutefois, ces résultats sont uniquement de nature descriptive et il est à noter que le nombre de patients diminuent au cours du suivi, certains résultats portant sur un faible nombre de patients, notamment à 2 et 3 ans de suivi, et/ou dans la dystonie primaire (n=35).

Maladie de Parkinson

Dans la maladie de Parkinson, la demande repose également sur une étude clinique non spécifique, l'**étude ROAM-DBS**, ayant évalué l'intérêt de la téléprogrammation de l'ajustement des paramètres de stimulation sur l'optimisation de la SCP en période post-implantatoire précoce, après une programmation initiale lors d'une consultation en présence du patient.

Les résultats relatifs au critère de jugement principal ont rapporté une amélioration statistiquement significative du délai d'ajustement des paramètres de stimulation permettant une amélioration des symptômes par téléprogrammation, par rapport à un ajustement uniquement lors d'une consultation en présence du patient (différence de 15,1 jours). Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires n'ont pas rapporté de différence entre les 2 groupes après 90 jours de suivi, en termes de sévérité, d'amélioration globale de la maladie ou d'amélioration de la qualité de vie.

Il est à noter que la comparabilité initiale des groupes n'a pas été évaluée. Par ailleurs, dans cette étude, seuls des patients étant techniquement capables d'utiliser un système de téléprogrammation ont été inclus, ce qui limite la possibilité de généralisation des résultats à l'ensemble de la population atteinte par la maladie de Parkinson.

Concernant l'impact organisationnel, l'étude ROAM-DBS a mis en évidence l'intérêt de la téléprogrammation pour l'ajustement des réglages de la stimulation cérébrale profonde, avec une amélioration des symptômes atteint plus rapidement, par rapport à un ajustement réalisé uniquement lors d'une consultation en présence du patient, sans impact clinique sur la prise en charge de la maladie (absence de différence significative des critères de jugement de secondaires entre les groupes). Il a également été rapporté une diminution des déplacements des patients et une réduction du temps nécessaire pour finaliser l'ajustement des paramètres de stimulation grâce à la téléprogrammation. La téléprogrammation a donc pu montrer un gain sur le rythme ou la durée du processus de soin.

Cependant, le nombre moyen de visites de reprogrammation plus important dans le groupe ayant eu accès à la téléprogrammation et l'absence d'information sur la durée des consultations en présence du patient rend l'évaluation du gain de temps médical difficile..

Aucun élément rapportés dans les études ne permet de démontrer les autres impacts organisationnels revendiqués par le demandeur (*i.e.* impact écologique, impact sur la planification des soins, impact sur les conditions de travail, impact sur les inégalités sociales...), en lien avec la téléprogrammation. Il est à noter que les gains constatés grâce à la téléprogrammation n'ont pas mis en évidence d'amélioration significative de la qualité de vie grâce à la téléprogrammation, par rapport à la programmation lors d'une consultation en présence du patient.

³⁷ Pour le score BFMDRS, une amélioration de 0,5 points de chaque sous-échelle est considérée comme cliniquement significative

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

- Perfusion continue d'apomorphine à l'aide d'une pompe externe programmable : traitement d'appoint lorsque l'administration discontinue d'apomorphine n'est plus adaptée, dans certaines formes sévères de la maladie de Parkinson et en l'absence d'indication de SCP ;
- Administration entérale de lévodopa-carbidopa directement dans le duodénum à l'aide d'une pompe portable par une sonde à demeure mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée : traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésie sévère et répondant à la lévodopa et en l'absence d'indication de SCP ;
- Stimulation cérébrale profonde.

Selon les recommandations du NICE 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 EARLYSTIM a montré l'intérêt d'une prise en charge plus précoce de la maladie de Parkinson dopa-dépendant, 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), chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (niveau de preuve I) :

- « La SCP du NST (SCP-NST) bilatérale est au moins aussi efficace que la SCP du GPi (SCP-GPi) bilatérale pour le traitement des symptômes moteurs ;
- Il est préférable de réaliser une SCP-NST bilatérale au lieu d'une SCP-GPi lorsque l'objectif principal de la chirurgie est la réduction des médicaments dopaminergiques ;
- Il est préférable de réaliser une SCP-GPi bilatérale au lieu d'une SCP-NST ;
- Lorsque la réduction du traitement médicamenteux n'est pas anticipée et que l'objectif est de réduire la gravité des dyskinésies « sous traitement médicamenteux » ;
- S'il y a des préoccupations importantes au sujet du déclin cognitif du patient (vitesse de traitement et mémoire de travail) tout en tenant compte des autres objectifs de la chirurgie ;

- S'il existe un risque important de dépression chez un patient tout en tenant compte des autres objectifs de la chirurgie.
- Il n'y a pas de raison de recommander une SCP bilatérale dans une cible plutôt que dans l'autre lorsque l'objectif est d'améliorer la qualité de vie implanté par SCP pour la maladie de Parkinson,
- Il n'y a pas suffisamment de données de haut niveau de preuve pour recommander la SCP bilatérale dans une cible par rapport à l'autre afin de minimiser le risque d'effets indésirables liés à la chirurgie ».

Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel

Dans la nouvelle classification des tremblements publiée en 2017 par la Société Internationale de lutte contre la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement (*International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS)*), le tremblement essentiel est défini par un tremblement d'action, bilatéral, touchant les membres supérieurs, faisant partir 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. Lorsque le tremblement essentiel est associé à d'autres signes neurologiques légers tels qu'une démarche en tandem altérée, une posture dystonique douteuse, des tremblements de repos, on part de tremblement essentiel « plus ».

En première intention, le traitement des tremblements essentiels invalidants sévères est pharmacologique (bétabloquants, 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.

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). La stimulation cérébrale profonde du GPi est l'alternative de seconde intention pour les dystonies primaires ou isolées (idiopathiques ou héréditaires) généralisées ou segmentaires invalidantes, en cas d'inefficacité des traitements médicamenteux ou de la toxine botulinique.

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 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

Les données disponibles relatives à INFINITY, stimulateur antérieur dans la gamme inscrit sur la LPPR dans la maladie de Parkinson et les tremblements invalidants sévères, rapportent des éléments en faveur de son utilisation au regard des résultats fonctionnels et des complications, dans ces deux indications.

Au vu de ces éléments, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système de stimulation cérébrale profonde rechargeable LIBERTA RC dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle ceraine (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 familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable et dans le 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.

Dans la dystonie primaire chronique, l'intérêt thérapeutique de INFINITY n'ayant pas été déterminé dans cette indication, la Commission considère que les données fournies portant sur un très faible nombre de patients et concernant principalement le système INFINITY, ne permettent pas d'être extrapolées à LIBERTA RC.

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 : akynésie/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 souffra d'un handicap la plaçant en situation de dépendance.

Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel

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

L'évolution du tremblement essentiel est lente et progressive. Au début intermittent, le tremblement est majoré par les émotions, le stress, mais ne demande aucun traitement et reste compensé par les 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 musculaires 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.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est la cause la plus fréquente des syndromes parkinsoniens et la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer.

En raison du vieillissement de la population, il est prévu un doublement du nombre de personnes atteintes de la MP entre 2005 et 2030³⁸.

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 France³⁹ (au 1er janvier 2024, 2% des personnes > 65 ans équivalent donc à environ 295 000⁴⁰). 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 France⁴¹, 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 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

³⁸ 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

³⁹ Fédération Française de Neurologie (FFN), Maladie de Parkinson <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/maladie-de-parkinson>

⁴⁰ INSEE, Bilan démographique 2023. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7746192?sommaire=7746197#consulter-sommaire>

⁴¹ 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>

Une étude fait état d'une prévalence de l'ordre de 4% du tremblement essentiel (TE) (sans distinction de gravité) dans une population caucasienne⁴². L'épidémiologie des TE invalidants a fait l'objet d'une méta-analyse de 28 études épidémiologiques dans 19 pays⁴³. 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 que les femmes et 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 ans⁴⁴.

Incidence

En France, l'incidence est estimée à environ 600 nouveaux cas/100 000 (0,6%) personnes par an, soit 3 900 nouveaux cas/an⁴⁴. 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'âge⁴⁵.

Dystonie primaire généralisée chronique

Prévalence

Les données épidémiologiques disponibles mettent en évidence des prévalence 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)⁴⁶. 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'habitant, soit 1/330 000 à 1/200 000⁴⁷.

Incidence

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

4.2.3 Impact

Dans les indications revendiquées, le système LIBERTA RC répond à un besoin déjà couvert par l'ensemble des systèmes de SCP non rechargeables et rechargeables.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Le système LIBERTA RC a un intérêt pour la santé publique en raison de son intérêt thérapeutique dans la maladie de Parkinson et les tremblements invalidants sévères, pathologies susceptibles d'engendrer un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

⁴² 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

⁴³ 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

⁴⁴ 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/>

⁴⁵ 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

⁴⁶ Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000, 247, 787-792

⁴⁷ Orphanet, Dystonie primaire à début précoce ; 2019, N° : ORPHA :256 <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC>

L'intérêt thérapeutique de LIBERTA RC ne pouvant être établi dans la dystonie primaire chronique, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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 LIBERTA 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 malgré un traitement médicamenteux optimisé ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec la réalisation des recharges
- 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 compatible avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.

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

- 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 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

L'encadrement et/ou les modalités de prescription et d'utilisation proposés par le demandeur sont :

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

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

- Un test aigu à la L-Dopa, pour valider et mesurer précisément la réactivité du patient à ce médicament (score UPDRS III en « off » et en « on », tests chronométrés...) pour la maladie de Parkinson ;
- Une évaluation du tremblement et/ou du mouvement (clinique et vidéo ou analyse du mouvement) ;

- Une IRM encéphalique évaluant l'atrophie cérébrale et recherchant des anomalies contre indiquant l'intervention ;
- Une évaluation neuropsychologique (pour éliminer une démence débutante et s'assurer que le patient a les capacités cognitives et/ou bénéficie d'un encadrement compatible avec la réalisation des recharges) ;
- Un examen clinique général ;
- Une évaluation psychiatrique.

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

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

Le neurochirurgien doit avoir une formation de stéréotaxie et avoir été formé par compagnonnage à la chirurgie des mouvements anormaux pendant au moins 1 an et participation à 10 interventions dans un service de neurochirurgie stéréotaxique. Le neuroradiologue doit être formé à la stéréotaxie par compagnonnage, en particulier à l'IRM stéréotaxique (référentiel, calcul de trajectoire, etc.) par une formation d'une semaine à temps plein. Un manipulateur en radiologie doit être spécialement formé pour assurer la responsabilité du matériel de radiologie stéréotaxique.

Le neurophysiologiste, déjà formé à l'électrophysiologie, doit avoir participé à 5 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 plate-forme technique.

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

Maladie de Parkinson idiopathique

Critères de sélection dans la maladie de Parkinson

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

1. Âge inférieur à 75 ans ;
2. Maladie dopa-dépendante : réponse bonne ou excellente à la L-Dopa (en phase « on », le patient est autonome pour tous les gestes de la vie courante, le stade de Hoehn & Yahr est ≤ 3 sauf pour les formes où domine un tremblement unilatéral sévère) ;
3. a/ Présence de fluctuations motrices, avec des phases « off » invalidantes dont la durée est ≥ 1 (1 = 1 à 25% de la journée), définie par l'UPRDS IV

OU

b/ Présence de dyskinésies :

- Dont la durée est ≥ 1 (1 = 1 à 25% de la journée), définie par l'UPRDS IV,
- Et l'incapacité liée à ces dyskinésies est ≥ 1 , définie par l'UPDRS IV.
- 4. Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par un impact sur l'autonomie (score de Schwab & England $\leq 70\%$) ;
- 5. Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas (validé par un neurologue expert en maladie du mouvement) ;
- 6. Bon état général.

Critères de contre-indications dans la maladie de Parkinson :

1. Patient ayant une réponse modérée ou mauvaise à la L-Dopa : chute ou absence d'autonomie en phase « on ».
2. Schwab & England $> 70\%$ en phase « off »
3. Contre-indications d'ordre général :
 - Mauvais état général,
 - Patient ayant une pathologie associée durable (diabète non équilibré, angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenue après une chirurgie précédente pour maladie de Parkinson),
4. Contre-indication d'ordre psychiatrique
 - Déficit cognitif non contrôlé par des traitements médicamenteux ou évolutifs : démence, dysfonctionnement frontal marqué ;
 - Troubles psychiatriques non contrôlés par des traitements médicamenteux ou évolutifs : hallucinations chroniques, délires, confusion mentale, dépression sévère non stabilisées ou évolutives ;
 - Troubles du comportement sans lien avec les traitements médicamenteux dopaminergiques : instabilité comportementale, mauvaise coopération, difficultés familiale ou sociale.

Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel

Critères de sélection dans les tremblements invalidants sévères

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

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

Critères de contre-indications dans les tremblements invalidants sévères :

1. Mauvais état général ;
2. Patient ayant une pathologie associée durable (angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou Doperpine, antécédents de neuro-chirurgie lésionnelle) ;

3. Troubles psychiatriques non contrôlés par des traitements médicamenteux ou évolutifs (démences, troubles de la personnalité, troubles cognitifs...).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, les extensions octopolaires (modèle 6373) sont non IRM compatibles. Le système de SCP LIBERTA RC, les électrodes octopolaires (directionnelles) et les extensions octopolaires (modèles 6371 et 6372) sont IRM compatibles sous conditions.

Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes.

- Puissance et caractéristiques du champ magnétique statique et des champs magnétiques à gradient :
 - Tunnel horizontal fermé de 1,5T avec gradient spatial maximum de 30T/m ;
 - Ouverture cylindrique
- Antenne / bobine corps entier / région spécifique / de surface :
 - Niveau d'amplitude maximale du champ RF de 30 μ T à l'isocentre pour la bobine de transmission RF du corps entier (bobine de transmission intégrée)
 - Niveau d'amplitude maximale du champ RF de 47 μ T à l'isocentre pour les bobines de transmission RF de tête et de membre amovibles.
- Gradients :
 - Vitesse maximale de balayage de gradient par axe de 200 T/m/s ou moins
 - Gradient spatial maximal de 30 T/m.
- Positionnement spécifiques du patient dans l'appareil : le patient doit être en position allongée sur le dos avec les bras le long du coup.
- Localisation optimale du DMIA et de ses accessoires à l'implantate : le stimulateur est implanté dans la région pectorale ou abdominale.
- Modalités de désactivation / de programmation du DMIA pour l'examen d'IRM :
 - Mode IRM : état de fonctionnement particulier du micrologiciel du neurostimulateur dans lequel ce dernier est réglé sur un état de haute impédance afin de minimiser le risque de stimulation involontaire et d'éviter les dommages causés au boîtier par l'environnement IRM ; Peut être activé et désactivé par la télécommande patient et la programmeur médecin. Lorsque le mode IRM est activé, certaines fonctionnalités du neurostimulateur telles que la capacité de recharge et la sortie de stimulation sont automatiquement désactivées et ne peuvent pas être réactivées tant que le système est en mode IRM. Dès que le mode IRM est désactivé, toutes les fonctionnalités redeviennent disponibles pour l'utilisateur (patient et/ou médecin) y compris la reprise de la stimulation, la modification des paramètres de stimulation et la recharge de la batterie.

Lorsqu'un utilisateur souhaite activer le mode IRM du neurostimulateur à l'aide de la télécommande patient et du programmeur médecin, trois vérifications du système sont effectuées afin de s'assurer de la continuité du fonctionnement du système et de garantir la sécurité du patient.
- Prérequis en termes d'équipements IRM à l'examen d'imagerie :
 - Région de scan : tête, isocentre inférieur à la vertèbre C1, y compris les hanches et les épaules, membres supérieurs et inférieurs, à l'exclusion des hanches et des épaules ;
 - Type/puissance de bobine RF :
 - Scan avec les électrodes uniquement :
 - Scan utilisant une bobine RF de transmission-réception pour la tête (polarisation circulaire uniquement) : $B1+rms \leq 2,6\mu T$ ou DAS pour la tête $\leq 0,1$ W/kg

- Scan utilisant une bobine RF de transmission pour le corps (polarisation circulaire uniquement) avec n'importe quelle bobine de réception : $B1+rms \leq 1,3\mu T$ ou DAS pour la tête $\leq 0,1 W/kg$
- Scan utilisant une bobine RF de transmission-réception pour les extrémités (polarisation circulaire uniquement) : limites de DAS respectée avec le mode de fonctionnement normal.
- Scan avec le système complet
 - Scan utilisant une bobine RD de transmission-réception pour la tête (polarisation circulaire uniquement) : $B1+rms \leq 1,7 \mu T$ ou DAS pour la tête $\leq 0,1 W/kg$
 - Scan utilisant une bobine RF de transmission pour le corps (polarisation circulaire uniquement) avec n'importe quelle bobine de réception : $B1+rms \leq 1,0\mu T$ ou DAS pour la tête $\leq 0,1 W/kg$
 - Scan utilisant une bobine RF de transmission-réception pour les extrémités (polarisation circulaire uniquement) : limites de DAS respectée avec le mode de fonctionnement normal

6. Amélioration du Service Attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

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

6.2 Niveau d'ASA

Au regard des évolutions techniques incrémentales, l'extrapolation des données cliniques prises en compte pour INFINITY à LIBERTA RC est acceptable, dans la maladie de Parkinson et les tremblements invalidants sévères.

Par rapport à INFINITY, le modèle de stimulateur LIBERTA RC peut être IRM compatible corps entier sous conditions, quand certains modèles du stimulateur INFINITY n'étaient pas IRM compatibles. 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, le système LIBERTA RC dispose d'une batterie rechargeable et d'une longévité augmentée par rapport à INFINITY ; or, dans sa fiche⁴⁸ sur les évolutions incrémentales, la Commission estime que la modification de la batterie, de non rechargeable vers rechargeable, ou avec une longévité égale ou supérieure, est d'un impact mineur.

La Commission souligne l'absence de données cliniques comparatives de LIBERTA RC par rapport à d'autres systèmes de SCP, ainsi que les limites de l'étude retenue pour évaluer l'intérêt organisationnel de la téléprogrammation dans la maladie de Parkinson.

La Commission note que la réduction de 15 jours du délai d'ajustement des paramètres de stimulation constitue un effet symptomatique, sans conséquence clinique à moyen ou long terme, ni amélioration du pronostic.

⁴⁸ Fiche. Evolutions incrémentales des dispositifs médicaux : évaluation par la CNEDiMTS selon leur impact. HAS ; 2021 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3259556/fr/evolutions-incrementales-des-dispositifs-medicaux-evaluation-par-la-cnedimts-selon-leur-impact

Malgré le bénéfice sur le plan du déplacement du patient, l'absence de données sur la durée des consultations en présence physique des patients rend l'évaluation difficile, notamment en matière de gain de temps médical.

Par ailleurs, la Commission souligne que le nombre plus important de visites permettant l'ajustement des paramètres de stimulation chez les patients ayant eu accès à la téléprogrammation ne semble pas en faveur d'un intérêt organisationnel.

Enfin, la population incluse dans l'étude est sélectionnée sur sa capacité à utiliser un système de téléprogrammation pour le suivi, ce qui limite la généralisation des résultats à une population cible âgée, pouvant présenter des troubles cognitifs.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Attendu (ASA V) de LIBERTA RC par rapport au système non rechargeable pour stimulation cérébrale profonde INFINITY.

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.

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.

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. Leur exploitation est effectuée à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France.

La population rejointe peut être approchée en dénombrant le nombre de personnes ayant eu au moins un stimulateur cérébral profond remboursé, associé à un diagnostic (principal, relié ou associé) de maladie de Parkinson (CIM-10 : G20) ou de tremblements essentiels (CIM-10 : G250)

		Nombre de patients ayant eu au moins un stimulateur remboursé									
		Maladie de Parkinson (CIM 10 : G20)					Tremblements essentiels (CIM10 : G250)				
Types de stimulateurs	Codes LPPR	2020	2021	2022	2023	2024	2020	2021	2022	2023	2024
Stimulateurs à simple canal non rechargeable	3449605 3453802	161	166	119	133	116	35	51	31	25	20
Stimulateurs à double canal non rechargeables	3433857 3444772 3451938 3492920 3420910	424	445	489	406	411	59	80	85	82	101
Stimulateurs à double canal rechargeable	3436838 3427437 3427940 3439890	333	346	351	184	314	33	39	43	42	66
Total		918	957	959	723	841	127	170	159	149	187

A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. A titre informatif, en 2024, la population rejointe pour l'ensemble des stimulateurs cérébraux est d'environ 1030 patients dans la maladie de Parkinson idiopathique et les tremblements essentiels.