

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

AVIS DE LA CNEDiMts

1^{er} décembre 2020

Faisant suite à l'examen du 20/10/2020, la CNEDiMts a adopté un projet d'avis le 03/11/2020.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 01/12/2020. La CNEDiMts a adopté l'avis le 01/12/2020.

CONCLUSIONS

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

Demandeur : Abbott Medical France SAS (France)

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

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications revendiquées :	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England \leq 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ; - Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, n'ayant pas des capacités cognitives et ne bénéficiant pas d'un encadrement familial compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable ou en primo-implantation.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant

Données analysées :	<p><u>Données non spécifiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'évaluation canadienne de la CADTH (2018), évaluant notamment l'efficacité clinique de la stimulation cérébrale profonde dans le traitement de la maladie de Parkinson. - L'analyse intermédiaire à 2 ans du registre « <i>French Post-Market DBS</i> » (2019), national, portant sur 21 patients atteints de la maladie de Parkinson inclus dans 2 centres en France entre août 2017 et juillet 2019. L'objectif était d'évaluer, dans les conditions réelles d'utilisation, le taux et la nature des complications au décours de l'utilisation des systèmes de stimulation cérébrale profonde LIBRA et INFINITY.
---------------------	--

Données spécifiques :

- Les **argumentaires de comparabilité des caractéristiques techniques** entre :
 - le stimulateur BRIO avec les extensions eXtend et le stimulateur rechargeable ACTIVA RC avec les extensions du système ACTIVA ;
 - le stimulateur BRIO et les stimulateurs non rechargeables LIBRA XP et INFINITY 5.
- L'**étude Jakobs et al.** (2018), observationnelle prospective monocentrique, non comparative réalisée en ouvert dont l'objectif était d'évaluer à l'aide d'un questionnaire adressé au patient : l'utilisation du système BRIO dans la vie quotidienne, les difficultés rencontrées et la satisfaction générale des patients à l'égard du processus de recharge associé au stimulateur. Trente-cinq patients consécutifs atteints de troubles du mouvement (maladie de Parkinson, tremblement essentiel ou dystonie) ont été inclus entre 2012 et 2015 dont 31 ayant répondu au questionnaire.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE 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).

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

Système de stimulation cérébrale profonde : BRIO	Références
Stimulateur BRIO Stimulateur implantable rechargeable	6788
Extensions eXtend Système d'extension expansible 50 cm, 60 cm, 90 cm	6315, 6316, 6319
Système de chargement Système de chargement LE (Low Energy)	6722
Contrôleur patient Boîtier de contrôle patient (télécommande patient)	6856

Le stimulateur BRIO fonctionne avec les **électrodes LIBRA** *via* les **extensions LIBRA** ou les **extensions eXtend**.

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire stérile pour tous les éléments implantables :

- Kit du stimulateur BRIO : 1 générateur d'impulsion implantable rechargeable BRIO, 1 clé dynamométrique, 1 calibre de poche, 2 bouchons connecteur, 1 manuel d'utilisation.
- Kit de sonde eXtend : 1 extension, 1 clé dynamométrique, 1 tunnelisateur.

Conditionnement unitaire non stérile pour les éléments non implantables :

- Kit de la télécommande patient : 1 télécommande, 1 aimant, 1 antenne de communication, 1 bloc de 3 piles, 1 étui de transport, 1 support d'antenne, 1 câble de communication, 1 manuel d'utilisation.
- Kit du système de chargement : 1 chargeur portable, 1 boîtier de chargeur, 1 adaptateur secteur, 1 cordon d'alimentation, 1 ceinture de chargeur, 1 étui de chargeur, 1 antenne, 1 support d'antenne pectoral, 1 manuel d'utilisation.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription du système BRIO concerne les indications suivantes :

- **Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique**, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ;
- **Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante**, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, n'ayant pas des capacités cognitives et ne bénéficiant pas d'un encadrement familial compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable ou en primo-implantation.

Indications du marquage CE :

« Ce système est indiqué pour la stimulation unilatérale ou bilatérale du thalamus, du globus pallidus interne (GPI) ou du noyau sous-thalamique (NST) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson qui répondent au traitement par la lévodopa. »

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUÉ

Le comparateur revendiqué par le demandeur est **le système de stimulation cérébrale profonde rechargeable ACTIVA RC**, inscrit sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Système BRIO

Le système BRIO est un système de stimulation cérébrale profonde rechargeable conçu pour être connecté à un ou deux prolongateurs en fonction du caractère unilatéral ou bilatéral des cibles de stimulation. Il comprend :

- un **stimulateur (générateur d'impulsions ou boîtier de stimulation)** à double canal (volume de 18 cm³ poids de 29 g) destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée généralement en région pectorale sous la clavicule. Il produit des impulsions dont la durée est comprise entre 50 et 500 µs, à des fréquences allant de 2 à 240 Hz et fonctionne en courant continu.

Le stimulateur BRIO est doté d'une **batterie (pile) rechargeable** dont la durée de vie dépend des facteurs suivants : ancienneté de la batterie, durée d'utilisation quotidienne (nombre d'heures de stimulation par jour), paramètres de stimulation (amplitude, fréquence, durée d'impulsion, nombre de plots actifs utilisés) et temps écoulé depuis la dernière recharge. Concernant la batterie rechargeable :

- elle doit être régulièrement rechargée pour maximiser sa durée de vie ;
- elle doit assurer au moins 10 ans de recharge en pratique lorsqu'elle est utilisée à des paramètres de stimulation élevés. À des paramètres de stimulation élevés, un dispositif en service depuis 10 ans peut assurer au moins 24 heures de traitement en continu entre chaque recharge.

Le stimulateur est garanti 1 an et doit être remplacé lorsque la stimulation ne peut plus être maintenue en effectuant une recharge de routine ;

- une ou deux **électrodes (sondes de stimulation) conventionnelles quadripolaires du système LIBRA** (à 4 canaux, contacts ou plots de stimulation) de forme cylindrique, destinées à être implantées en partie dans le parenchyme cérébral pour transporter le signal de stimulation vers des régions cérébrales précises ;
- une ou deux **extensions (prolongateurs) à 4 canaux** raccordant les électrodes au stimulateur. Deux types d'extensions à 4 canaux sont proposés :

- **les extensions eXtend** disponibles en 50 et 60 cm avec une résistance maximale de 20 ohms et disponibles également en 90 cm de long avec une résistance maximale de 30 ohms ;
 - **les extensions du système LIBRA** disponibles en 50 et 60 cm de long avec une résistance maximale de 6 ohms ;
- un **système de charge** permettant de recharger la batterie du stimulateur BRIO que la stimulation soit en marche ou non en transmettant de l'énergie radiofréquence par l'antenne à la batterie pour la recharger ;
 - une **télécommande patient (boîtier de contrôle ou contrôleur patient)** permettant notamment au patient de piloter le fonctionnement du stimulateur (marche/arrêt), de contrôler l'état du stimulateur, de régler l'amplitude des impulsions dans les limites préalablement définies par le médecin ;
 - un **programmeur médecin** permettant au praticien d'interroger le stimulateur et de régler les paramètres de stimulation (amplitude, fréquence, durée d'impulsion et polarité des électrodes) du stimulateur BRIO par télémétrie à radiofréquence.

Compatibilité du stimulateur BRIO avec des électrodes et extensions

Le stimulateur BRIO est **compatible uniquement avec les électrodes LIBRA à 4 canaux** via les **extensions LIBRA à 4 canaux** et / ou les **extensions eXtend à 4 canaux**.

Compatibilité avec un examen par IRM

Le système BRIO est contre-indiqué à un examen IRM.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La **stimulation cérébrale profonde (SCP)** consiste en la délivrance d'une stimulation électrique permanente à haute fréquence à des cibles sous-corticales, grâce à des électrodes implantées par chirurgie stéréotaxique sous contrôle radiologique, électrophysiologique et clinique principalement au niveau des régions cibles suivantes du cerveau :

- le noyau subthalamique (NST) (SCP-NST) ;
- le globus pallidus interne (GPi) (SCP-GPi).

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

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

03.4. ACTES

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

Actes	Libellés
AALB001	Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique
AAGB001	Ablation d'électrode intracérébrale, par voie transcutanée
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale
AZGA001	Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale

Actes	Libellés
AAMP387	Réglage secondaire d'un paramètre de système de stimulation cérébrale profonde
AAMP173	Réglage secondaire de plusieurs paramètres de système de stimulation cérébrale profonde
AAMP003	Réglage secondaire des paramètres de chaque plot de système de stimulation cérébrale profonde [cartographie]

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques analysées dans le cadre de la prise en charge de la maladie de Parkinson comprennent :

- une évaluation technologique de l'agence canadienne des médicaments et des technologies de santé (CADTH) datant de 2018 ;
- une analyse intermédiaire de l'étude post-inscription « *French post-market DBS* » datant de 2019, relative aux systèmes de SCP LIBRA et INFINITY fournie par le demandeur.

Evaluation de l'agence canadienne des médicaments et des technologies de santé (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health : CADTH), 2018¹

La CADTH a publié en décembre 2018 une évaluation dont l'objectif était de synthétiser les données scientifiques disponibles sur l'efficacité clinique, économique (rapport coût/efficacité) et les recommandations sur l'utilisation de la SCP dans le traitement de la maladie de Parkinson. Cette évaluation est une actualisation de la précédente évaluation effectuée par la CADTH en 2011². Une recherche bibliographique a été réalisée entre le 01/01/2013 et le 15/11/18. Au total 8 publications analysant l'efficacité clinique de la SCP ont été identifiées dont 3 méta-analyses et 5 études cliniques (1 essai contrôlé randomisé (ECR), 1 analyse secondaire d'un ECR, 3 analyses post-hoc du même ECR). La plupart des publications évaluant l'efficacité clinique de la SCP présentait des résultats des critères de jugement suivant : état mental, comportement et humeur, activités de la vie quotidienne, examen moteur et complication du traitement. La CADTH indique dans ses conclusions générales :

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

¹ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2018 [\[lien\]](#)

² Deep brain stimulation for Parkinson's disease and neurological movement disorders: clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. (CADTH Rapid response report: reference list). Ottawa (ON): CADTH; 2011.

Etude post-inscription (protocole³ et rapport clinique⁴), 2019

Cette étude a été réalisée dans le cadre de la demande d'étude post-inscription de la Commission relative aux avis des systèmes LIBRA du 28/06/2011⁵ et INFINITY du 19/04/2016⁶.

Méthode

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

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

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

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

Résultats

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

Caractéristiques des centres inclus

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

Caractéristiques des patients inclus

Aucun patient perdu de vue n'a été signalé.

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

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

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

³ Etude post-inscription, Stimulation Cérébrale Profonde (SCP), Plan investigation Clinique, SJM-CIP-10101, v2.0 – 02 décembre 2016, St. Jude Medical France.

⁴ French Post-Market DBS, Progress Report 2019, CL1008453, Version A – 2 août 2019, Abbott France.

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

⁶ Avis de la Commission du 19/04/2016 relatif au système INFINITY, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2016 [[lien](#)]

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

Durée de suivi

La durée moyenne de suivi n'était pas renseignée.

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

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

Evènements indésirables

Aucun décès n'était rapporté.

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

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

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

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

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

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

Remplacement de dispositifs

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

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

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

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

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

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

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments apportés par le demandeur sont les suivants :

- Données techniques :
 - une comparaison technique du stimulateur BRIO et des extensions eXtend par rapport au stimulateur rechargeable ACTIVA RC et des extensions du système ACTIVA ;
 - une comparaison technique du stimulateur BRIO par rapport aux stimulateurs non rechargeables de la société Abbott : LIBRA XP et INFINITY 5 ;
- Données cliniques : une étude clinique spécifique (Jakobs *et al.* 2018⁷) réalisée chez des patients atteints de troubles du mouvement tels que la maladie de Parkinson, les tremblements essentiels ou la dystonie.

Données techniques

Les argumentaires de comparabilité des caractéristiques techniques entre les composants de différents systèmes sont établis à partir des comparaisons fournies par le demandeur.

Les tableaux ci-dessous présentent les principales différences techniques entre les différents composants des systèmes de SCP.

- **Comparaison technique du système BRIO par rapport au système ACTIVA RC**
 - **Stimulateurs**

⁷ Jakobs M., Kloß M., Unterberg A., Kiening K. 2018. Rechargeable Internal Pulse Generators as Initial Neurostimulators for Deep Brain Stimulation in Patients With Movement Disorders. *Neuromodulation* 2018.

Caractéristiques techniques	Stimulateur BRIO	Stimulateur ACTIVA RC
Compatibilité IRM	IRM contre-indiquée	IRM compatible 1,5 T corps entier
Dimensions (mm)	48 x 53 x 10	54 x 54 x 11
Volume (cm ³)	17,7	22
Poids (g)	29	40
Type de courant	Courant constant	Tension constante (TC) Courant constant (CC)
Intervalle de fréquence (Hz)	2 – 240	2 – 250 (TC) 30 – 250 (CC)
Durée d'impulsion (µs)	50 – 500	60 – 450
Amplitude	0 – 12,75 mA	0 – 10,5 V (TC) 0 – 25,5 mA (CC)
Durée de vie	10 ans ^b , open-ended ^c	15 ans

^b Paramètres suivants utilisés (BRIO) : durée d'impulsion de 90 µs, fréquence de 180Hz, amplitude de 6 mA, au moins 24 heures entre chaque recharge.

^c Open-ended (BRIO) : Au moins 24h entre des recharges à 10 ans, en utilisant des paramètres élevés

▪ Extensions

Caractéristiques techniques	Extensions eXtend du système BRIO	Extensions du système ACTIVA
Longueurs (cm)	50, 60, 90	10 à 110
Résistance maximale (ohms)	20 (pour les 50 et 60 cm) 30 (pour les 90 cm)	38

– Comparaison technique du stimulateur BRIO par rapport aux stimulateurs INFINITY 5 et LIBRA XP

Le système BRIO a obtenu son marquage CE en 2007. Ce système n'est pas une évolution technologique des systèmes INFINITY 5 et LIBRA XP.

Les durées de vie des stimulateurs ne sont pas définies pour les mêmes paramètres de stimulation et donc non comparables.

Caractéristiques techniques	Stimulateurs		
	LIBRA XP	BRIO	INFINITY 5 (6660)
Rechargeable	Non	Oui	Non
Dimensions (mm)	73 x 58 x 14	48 x 53 x 10	56 x 50 x 13,4
Volume (cm ³)	49	17,7	30,4
Poids (g)	83	29	49
Nombre de ports	2	2	2
Nombre de plots / contacts	8	Jusqu'à 16	Jusqu'à 16
Type de courant	Courant constant	Courant constant	Courant constant
Intervalle de fréquence (Hz)	2 – 200	2 – 240	2 – 240
Durée d'impulsion (µs)	52 – 507	50 – 500	50 – 500
Amplitude (mA)	0 – 12,75	0,05 – 12,75	0 – 12,75
Nombre de programmes de stimulation	1	16	16
Profondeur d'implantation (cm)	4	2,5	4
Type de télémétrie	Télémétrie	Télémétrie	Bluetooth
Durée de vie (la durée de vie est dépendante des paramètres de stimulation)	6 ans ^a	10 ans ^b , open-ended ^c	INFINITY 5 : 2,9 ans ^d (INFINITY 7 : 4,2 ans ^d)

^a Paramètres suivants utilisés (LIBRA XP) : durées d'impulsion de 65 µs, fréquence de 145 Hz, amplitude de 2,1 mA.

^b Paramètres suivants utilisés (BRIO) : durée d'impulsion de 90 µs, fréquence de 180Hz, amplitude de 6 mA, au moins 24 heures entre chaque recharge.

^c Open-ended (BRIO) : au moins 24h entre des recharges à 10 ans, en utilisant des paramètres élevés

^d Paramètres suivants utilisés (INFINITY 5 et INFINITY 7) : stimulation bilatérale avec un seul programme sur chacune des deux sondes, 24 heures sur 24, fréquence de 120 Hz, durée d'impulsion de 70 µs, amplitude de 2,5 mA, impédance de 1000-ohms.

Au total, concernant les différentes comparaisons techniques établies, le stimulateur BRIO :

- **est contre-indiqué à un examen par IRM** alors que le stimulateur rechargeable ACTIVA RC est compatible à un examen IRM à 1,5 T corps entier,
- **est garanti 1 an et possède une durée de vie estimée à 10 ans à des paramètres de stimulation élevés** alors que le stimulateur rechargeable ACTIVA RC est garanti 15 ans et possède une durée de vie maximale de 15 ans ;
- **n'est pas une évolution technologique des stimulateurs non rechargeables LIBRA XP et INFINITY 5** étant donné qu'il a obtenu son marquage CE en 2007.

Etude clinique Jakobs et al. 2018⁷

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective monocentrique (Allemagne) non comparative réalisée en ouvert dont l'objectif était d'évaluer à l'aide d'un questionnaire adressé au patient : l'utilisation des dispositifs rechargeables de stimulation cérébrale profonde BRIO dans la vie quotidienne, les difficultés rencontrées et la satisfaction générale des patients à l'égard du processus de recharge associé au stimulateur.

Méthode

Les critères d'inclusion comprenaient les patients adultes primo-implantés par le générateur d'impulsion implantable rechargeable BRIO pour des troubles du mouvement tels que la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel ou la dystonie. Un questionnaire a été envoyé aux patients par courrier et comprenait 24 questions ouvertes ou fermées avec plusieurs options de réponse. L'évaluation des différentes étapes du processus de recharge a été effectuée sur une échelle ordinale ("très facile" = 5 points, "facile" = 4 points, "modéré" = 3 points, "difficile" = 2 points, "très difficile" = 1 point). Tous les patients ont été implantés par deux électrodes pour une stimulation bilatérale. Il a été conseillé aux patients de recharger leur stimulateur une fois par semaine.

Résultats

Entre 2012 et 2015, 35 patients consécutifs implantés par le stimulateur BRIO ont été sélectionnés pour répondre au questionnaire et 31 (89%) y ont répondu. La durée de suivi moyenne était de 21,2 ± 10 mois (min : 5 – max : 41 mois).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques initiales des patients	N=31
Genre : homme, n (%)	19 (61%)
Implantation : pectorale / abdominale, n (%)	27 (87%) / 4 (13%)
Indications, n (%)	-
– Maladie de Parkinson	21 (68%)
– Tremblements essentiels	8 (26%)
– Dystonie	2 (6%)
Age moyen à l'implantation, années	63,3 ± 11,8
– De 30 – 49 ans, n (%)	5 (16%)
– De 50 – 69 ans, n (%)	14 (45%)
– ≥ 70 ans, n (%)	12 (39%)
Ancienneté d'implantation du système BRIO	-
– < 12 mois	6 (19%)
– 12 – 23 mois	13 (42%)
– ≥ 24 mois	12 (39%)

Les principaux résultats du questionnaire sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Résultats du questionnaire	N=31
Sessions d'entraînement	
– Nombre moyen de sessions d'entraînement reçues	1,65 ± 0,9
– Sentiment de confiance après la dernière session d'entraînement	21 (71%)
Routine de recharge	
– Recharge et vérification de la capacité de la batterie autonome	24 (77,4%)
– Vérification hebdomadaire de la capacité de la batterie	58%
– Chargement hebdomadaire de la batterie du GII	51,6%
– Intervalle de chargement du chargeur de batterie de :	
▪ 7 jours	10 (32,3%)
▪ 8 – 14 jours	13 (41,9%)
▪ > 14 jours	8 (25,8%)
– Durée moyenne de chargement (minutes)	57,6 ± 31 (15 – 120)
Vie avec un GII rechargeable	
– Patients éteignant leur stimulateur	8 (25,8%)
– Patients changeant l'amplitude de stimulation régulièrement	5 (16,1%)
Evaluation du processus de recharge	
– Evaluation globale médiane du processus de chargement	« facile »
Satisfaction globale et confiance de l'utilisateur	
– Patients recommandant un générateur rechargeable aux patients atteint de trouble du mouvement et répondant aux indications des systèmes de SCP	29 (94%)
– Sentiment de confiance dans l'utilisation de leur générateur	28 (90,3%)
– Durée moyenne pour avoir un sentiment de confiance avec leur générateur (semaines)	2,1 ± 1,2 (1 – 4)
Incapacité à recharger le stimulateur et interruption de la stimulation	
– Patients ayant eu une situation où ils étaient incapables de recharger leur générateur	3 (9,7%)
– Patients ayant eu une interruption de stimulation à cause de leur incapacité à recharger leur générateur	1 (3,2%)
– Patients ayant subi une interruption involontaire de stimulation	5 (16,1%)

Les résultats de cette étude observationnelle sont exploratoires et apportent des informations sur la fonction rechargeable du stimulateur BRIO.

Les limites de cette étude sont les suivantes :

- étude descriptive **monocentrique** réalisée au travers d'un **questionnaire de satisfaction non standardisé** ;
- **aucun critère de jugement principal ni calcul du nombre de sujets nécessaires** ;
- **aucune donnée sur l'efficacité, ni sur la qualité de vie mesurée avec un échelle standardisée, ni sur les évènements indésirables associés au dispositif BRIO.**

04.1.1.3. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

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

4.1.1.3.2. MATÉRIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur pour le système de SCP BRIO entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2018 sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

A noter que la nature des événements rapportés concernant les extensions eXtend n'a pas été précisée par le demandeur.

Evènements de matériovigilance	Europe (hors France)	Monde (hors Europe)
Stimulateur BRIO		
Nombre d'évènement total	45	28
Problème de résistance / impédance (basse / haute / invalide)	11	2
Absence de communication sans fil	4	5
Absence de stimulation	4	0
Stimulation non effective	4	3
Chauffe de la poche pendant la recharge	3	1
Problème non spécifié	3	1
Echec système	2	0
Arrêt de la stimulation inconnue	2	2
Crise épileptique	2	0
Inconfort / douleur / sensibilité	2	1
Problème lors de l'opération	1	0
Lié à la procédure / endommagé lors de l'utilisation	1	0
Exposition à du liquide (Liquid Exposure)	1	0
Rechargement fréquent / excessif	1	0
Décès	1	1
Domage	1	0
Arrêt non commandé	1	1
Mauvaise utilisation (IFU / DFU n'a pas été suivi)	1	0
Infection / infection de la poche	0	8
Interférence	0	1
Autre problème patient	0	1
Données corrompues	0	1
Extensions eXtend		
Nombre d'évènement total	9	9
Boitier de contrôle patient		
Nombre d'évènement total	0	0

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 envisagée⁸ :

- 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 ;

⁸ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Maladie de Parkinson. 2016 [lien](#)

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

Selon les recommandations du NICE⁹ 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 EARLYSTIM¹⁰ a montré l'intérêt d'une prise en charge plus précoce de la maladie de Parkinson dopa-dépendante, c'est-à-dire y compris chez des patients à un stade de Hoehn & Yahr < 3, dès lors que des troubles moteurs gênants apparaissent par échappement à l'effet thérapeutique des médicaments dopaminergiques. Cette situation est caractérisée par la présence d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England ≤ 70% à certains moments de la journée).

Le traitement par SCP est préféré à la chirurgie lésionnelle (thalamotomie, pallidotomie), dont les inconvénients majeurs sont l'irréversibilité et les effets indésirables majeurs observés en cas de lésion bilatérale : troubles cognitifs et/ou syndrome pseudobulbaire. Le traitement chirurgical est palliatif, ne protégeant pas de l'évolution de la pathologie.

Selon l'American Association of Neurological Surgeons (AANS) et le Congress of Neurological Surgeons (CNS)¹¹, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (niveau de preuve I) :

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

Systèmes non rechargeables versus rechargeables

Sauf exception, un neurostimulateur non rechargeable est pertinent en primo-implantation. Après confirmation de l'intérêt de la stimulation et en fonction de la durée de vie constatée de la batterie, un 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

⁹ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults. 2017. [\[lien\]](#)

¹⁰ Schüpbach WM, Rau J, Knudsen K et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med. 2013;368(7):610-622.

¹¹ Rughani A, Schwalb JM, Sidiropoulos C, Pilitsis J, Ramirez-Zamora A, Sweet JA, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation for the Treatment of Patients With Parkinson's Disease: Executive Summary. Neurosurgery. 1 juin 2018;82(6):753-6

inconvenient est d'imposer un rechargement régulier par le patient ou 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.

Au total, les argumentaires de comparabilité technique ne permettent pas de conclure à l'équivalence entre les systèmes BRIO, ACTIVA RC, INFINITY 5 et LIBRA XP. Aucune donnée clinique spécifique permettant d'évaluer l'efficacité du système BRIO n'a été fournie. Ainsi, les données disponibles ne permettent pas d'établir la place du système BRIO dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Parkinson.

La Commission ne peut se prononcer sur l'indication « Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, n'ayant pas des capacités cognitives et ne bénéficiant pas d'un encadrement familial compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable » car il s'agit d'une indication qui n'est pas prévue par la notice CE du dispositif.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

En l'absence de données cliniques d'efficacité spécifique du système BRIO dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique, son intérêt ne peut être déterminé.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La maladie de Parkinson est une affection chronique dégénérative du système nerveux central qui touche spécifiquement les neurones producteurs de dopamine (système dopaminergique) et qui conduit à leur mort neuronale par apoptose.

L'atteinte des neurones dopaminergiques qui constituent la voie nigrostriatale est la cause d'un déficit en dopamine striatale qui est à l'origine de la symptomatologie caractéristique de cette maladie : akinésie/bradykinésie/hypokinésie (difficulté d'initiation, lenteur et pauvreté du mouvement), hypertonie musculaire (rigidité dite "extrapyramidale", touchant à la fois le rachis et les membres, tremblements au repos et parfois une instabilité posturale. D'autres systèmes (cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique) peuvent être atteints et sont responsables des symptômes dopa-résistants pouvant expliquer la variabilité des symptômes d'une personne à l'autre.

L'évolution des symptômes est progressive sur plusieurs années. Aux stades les plus avancés de la maladie, la personne souffre d'un handicap la plaçant en situation de dépendance.

La pathologie visée est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Dans certains cas elle est susceptible d'engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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 2030¹².

¹² 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

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 France¹³ (au 1^{er} janvier 2019, 2% des personnes > 65 ans équivalent à environ 250 000¹⁴). Cette estimation confirme les données retenues dans le cadre du plan maladies neurodégénératives 2014-2019, qui dénombre, en 2013, **195 200 personnes** prises en charge pour la maladie de Parkinson. Une étude publiée en 2018 réalisée par Santé Publique France à partir des données nationales françaises de remboursement des médicaments antiparkinsoniens, indique qu'au 31 décembre 2015, **166 712 personnes** de 20 ans et plus étaient traitées pour la MP soit une prévalence de 0,25%. La prévalence augmente avec l'âge de manière continue entre 45 et 80 ans avant d'atteindre un pic entre 85 et 89 ans et diminuer ensuite. Parmi l'ensemble des patients, 14 % était âgés de moins de 65 ans. Après standardisation directe sur l'âge, la prévalence est globalement 1,56 (IC95% = 1,52-1,59) fois plus élevée chez les hommes (0,317%) que chez les femmes (0,203%)¹⁵.

Incidence

En 2015, **25 842 personnes/an** de 20 ans et plus étaient nouvellement traitées pour une maladie de Parkinson en France soit 0,039% ou 39 nouveaux cas/100 000 personnes par an. Parmi les nouveaux patients, 4 319 (17%) sont âgés de moins de 65 ans. Après standardisation directe sur l'âge, l'incidence est globalement 1,67 (IC 95% = 1,56-1,80) fois plus élevée chez les hommes (0,051%) que chez les femmes (0,031%). Les cas incidents de MP en France sont en moyenne âgés de 75 ans (médiane de 77 ans) et ce sont majoritairement des hommes (55%)¹⁵.

04.2.3. IMPACT

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique du système BRIO ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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

¹³ Fédération Française de Neurologie (FFN), Maladie de Parkinson [\[lien\]](#)

¹⁴ INSEE, Bilan démographique 2018 [\[lien\]](#)

¹⁵ Moisan F, Kab S, Moutengou E, Boussac-Zerebska M, Carcaillon-Bentata L, Elbaz A. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 69 p. [\[lien\]](#)