

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
15 juillet 2014

CONCLUSIONS

VERCISE, Système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC Neuromodulation Corp (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 5)

Indications retenues :	Traitement de la Maladie de Parkinson, répondant à la dopathérapie, insuffisamment contrôlée par les médicaments.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique de VERCISE – l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	Les systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement de la maladie de Parkinson, c'est-à-dire les systèmes : ACTIVA KINETRA, ACTIVA PC et LIBRA XP
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	• Une étude spécifique à VERCISE prospective et non contrôlée portant sur 40 patients suivis à 12 mois. • Cinq études non-spécifiques : - trois études randomisées et multicentriques, portant respectivement 251, 366 et 159 patients dont le suivi a été de 12, 24 et 36 mois ; - une étude comparative et non randomisée, portant sur 59 patients dont le suivi médian a été de 5,3 ans [5,0;5,7] ; - une étude rétrospective, portant sur 69 patients suivis à 4 ans.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel
Modalités de prescription et d'utilisation :	<i>Celles retenues pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde bilatérale ou unilatérale inscrits sur la LPP à l'exception du texte souligné qui y est ajouté, c'est-à-dire :</i> Patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique qui répondent aux critères de sélection suivants : ▪ Age inférieur à 70 ans ▪ Maladie dopa-dépendante : réponse bonne ou excellente à la L-Dopa (en phase "on", le patient est autonome pour tous les gestes de la vie courante) ▪ Stade de Hoehn & Yahr supérieur ou égal à 3 en phase "off", sauf pour les formes où domine le tremblement unilatéral sévère ▪ Score de l'échelle de Schwab & England < 70% ▪ Présence de complications provoquées par la L-Dopa se manifestant par des fluctuations "on-off" et des dyskinésies : ▪ Durée de la période "off" supérieure ou égale à 2 (2 = 26 à 50% de la journée) ▪ Durée des dyskinésies supérieure ou égale à 2 (2 = 26 à 50% de la journée) ▪ Incapacité liée aux dyskinésies supérieure ou égale à 2 (2 = incapacité modérée) ▪ Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par l'un au moins des symptômes suivants : ▪ Tremblement permanent, de grande amplitude, interférant avec les actes moteurs, ▪ Akinésie supérieure ou égale à 3-4 pour au moins un item des mouvements répétitifs de l'UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) ▪ Incapacité à se lever de sa chaise ▪ Incapacité à se retourner dans son lit ▪ Dystonie douloureuse en période "off" ▪ Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas ▪ Bon état général <u>Critères de contre indications :</u> ▪ Patient ayant une réponse modérée ou mauvaise à la L-Dopa : chute ou absence d'autonomie en phase "on" ▪ Schwab & England > 70% en phase "off" ▪ Contre-indication d'ordre général : ▪ Mauvais état général ▪ Patient ayant une pathologie associée durable (angor instable,

macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou Dopergine présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenue après une chirurgie précédente pour maladie de Parkinson)

- Contre-indication d'ordre psychiatrique :
 - Déficit cognitif : démence, dysfonctionnement frontal sévère
 - Troubles psychiatriques : hallucinations chroniques, délires, confusion mentale, dépression sévère
 - Troubles de la personnalité : instabilité comportementale, mauvaise coopération, difficultés d'adaptation familiale ou sociale

Conditions d'environnement :

L'implantation exige une équipe multidisciplinaire et un plateau technique spécialisé. L'équipe associe un anesthésiste, un neurologue, un neurochirurgien, un neuroradiologue, un neurophysiologiste et un neuropsychologue, 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 (clinique et/ou 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 ou bénéficie d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges)
- Un examen clinique général
- Une évaluation psychiatrique le cas échéant

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

Le neurologue a un intérêt marqué (soit plus de 50 % de son activité) pour les mouvements anormaux. Il doit avoir préalablement participé à 10 interventions et pratiqué 20 réglages de stimulation dans une structure pratiquant ce type d'intervention. Le neurochirurgien doit avoir une formation de stéréotaxie et avoir été formé par compagnonnage à la chirurgie des mouvements anormaux pendant au moins 1 an et participation à 10 interventions dans un service de neurochirurgie stéréotaxique. Le neuroradiologue doit être formé à la stéréotaxie par compagnonnage, en particulier à l'IRM stéréotaxique (référentiel, calcul de trajectoire, etc.) par une formation d'une semaine à temps plein. Un manipulateur en radiologie doit être spécialement formé pour assurer la responsabilité du matériel de radiologie stéréotaxique. Le neurophysiologiste, déjà formé à l'électrophysiologie, doit avoir participé à cinq procédures avec un neurophysiologiste entraîné.

L'équipe pluridisciplinaire doit assurer un minimum de 20 patients pris en charge par an.

	Le centre de stimulation cérébrale profonde doit posséder : ▪ un service d'hospitalisation intégrant une unité de pathologie du mouvement ▪ un service de neurochirurgie ▪ un service d'imagerie intégrant la neuroradiologie stéréotaxique ▪ un service d'explorations fonctionnelles neurophysiologiques ▪ La plate-forme technique nécessaire à l'intervention regroupe : ▪ un équipement de neurophysiologie pour la stimulation et/ou l'enregistrement per opératoire ▪ un système d'imagerie avec une IRM de plus de 1 Tesla ▪ un cadre de stéréotaxie en salle d'opération La téléradiologie peut être utile en cas d'imagerie supplémentaire par ventriculographie et peut donc faire partie de la plate-forme technique. Le système VERCISE 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.
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la transmission de données cliniques ayant pour objectif : - de caractériser et de dénombrer les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde (conformément aux conditions applicables aux versions non rechargeables) - d'évaluer l'impact de la contrainte liée à la recharge périodique du système sur la qualité de vie des patients.
Population cible :	Ne peut être estimée avec précision. A titre informatif, la population rejointe pour la stimulation cérébrale dans l'indication est d'environ 200 patients par an en primo-implantation et est au maximum de 500 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Référence	Désignation
M365DB1110C0	Kit de générateur d'impulsion implantable VERCISE
M365DB220130DC0	Kit de sonde (Electrode de 30 cm)
M365DB220145DC0	Kit de sonde (Electrode de 45 cm)
M365NM3138550	Kit d'extension à 8 contacts
M365DB5500C0	Kit de télécommande

Autres références mises à disposition par le fabricant en association avec le stimulateur rechargeable :

Référence	Désignation
M365DB6412EUC0	Kit principal de rechargement
M365DB6300C0	Kit d'accessoires de rechargement
M365DB9418150 Si nécessaire	Adaptateur B26 (compatible exclusivement avec les extensions de sondes Medtronic n°7483)
M365DB4600C0 Si nécessaire	Couvercle du trou de trépan SureTek

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire stérile sous double emballage, pour les éléments implantables (sondes, extensions, générateur, couvercle de trou de trépan...) ainsi que pour les accessoires non implantables nécessaires à l'intervention (outils de tunnelisation...).

Les kits sont constitués comme suit :

- **kit de sonde :**
 - une sonde SCP (Stimulation Cérébrale Profonde) avec stylet droit préchargé
 - une clé dynamométrique
 - une amorce de la sonde
 - un arrêt de la sonde : vis et anneau
 - des manchons de suture 1 cm, 1 cm fendu, 2,3 cm, 4 cm
- **kit d'extension :**
 - une extension SCP (Stimulation Cérébrale Profonde)
 - une clé dynamométrique
 - un manche pour l'outil de tunnelisation (avec canule pré-insérée)
 - une poignée pour l'outil de tunnelisation
- **kit de générateur :**
 - un stimulateur
 - un gabarit du stimulateur
 - deux fiches pour tête de connexion du stimulateur
 - une clé dynamométrique

Conditionnement unitaire non-stérile, pour les éléments externes utilisables par le patient à son domicile (télécommande, chargeur, écharpe...).

Les kits sont constitués comme suit :

- **kit principal de rechargement** :
 - un chargeur
 - un station de base
 - un cordon d'alimentation
 - une écharpe de maintien du chargeur
- **kit d'accessoires de rechargement** :
 - un contrepoids
 - un séparateur
- **kit de télécommande** :
 - une télécommande
 - une protection de télécommande
 - trois piles (AAA)

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

- Traitement de la Maladie de Parkinson répondant à la dopathérapie qui est insuffisamment contrôlée par les médicaments.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement de la maladie de Parkinson, c'est-à-dire les systèmes : ACTIVA KINETRA, ACTIVA PC et LIBRA XP.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Pour les produits du système de neurostimulation VERCISE :

DMIA, TUV SUD Product Service GmbH N°0123 (Allemagne).

Pour l'adaptateur B26 :

Classe III, BSI Group Deutschland GmbH N°0535 (Allemagne)

03.2. DESCRIPTION

Le système VERCISE est un système de stimulation cérébrale profonde rechargeable.

Le stimulateur est destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée généralement située près de la clavicule ; le boîtier est en alliage de titane et renferme le générateur d'impulsions, le système de communication par télémetrie et une batterie rechargeable. Ce stimulateur est raccordé à une ou deux sondes, en fonction du caractère unilatéral ou bilatéral des cibles de stimulation ; une extension est nécessaire entre chaque sonde et le générateur d'impulsions. Une télécommande permet au patient de sélectionner un programme ou piloter le fonctionnement du stimulateur sans pouvoir modifier les réglages du médecin.

Il nécessite l'utilisation d'un système de recharge constitué d'un kit principal et d'un kit d'accessoires de rechargement.

Lorsque des électrodes associées à des extensions de sonde de marque Medtronic (modèle 7483 exclusivement) sont déjà implantées, l'utilisation de l'adaptateur B26 est nécessaire pour raccorder un stimulateur VERCISE à ces sondes. Un adaptateur B26 est nécessaire pour connecter chaque extension.

Pour le praticien, sont nécessaires :

- Un programmeur du stimulateur permettant également la gestion des données des patients (mis à disposition par le fabricant).
- Un stimulateur externe permettant de tester la sonde et les effets de la stimulation sur les signes cliniques en peropératoire avec câble et rallonge de salle d'opération (dispositif à usage individuel mis à disposition par le fabricant).

Pour le praticien ou le patient, des éléments optionnels (Logiciel de visualisation 3D GUIDE DBS, couvercle de trou de trépan) ou de rechange (Echarpe, contrepoids, chargeur, station de base...) existent.

Le stimulateur VERCISE produit des impulsions dont la durée est comprise entre 10 et 450 µs, à des fréquences allant de 2 à 255 Hz.

Il est doté d'une batterie rechargeable ion-lithium dite « zéro volt » dont l'anode est en titane et la cathode en lithium. La batterie est garantie 15 ans.

Le rechargement peut être effectué indifféremment selon les habitudes de vie du patient soit tous les jours en 15 à 30 minutes, soit toutes les 1 à 2 semaines en 3 à 4 h.

Chaque sonde est dotée de 8 contacts à son extrémité. Chaque contact est programmable distinctement l'un de l'autre ; la quantité de courant est modulable en fonction des particularités de la zone à stimuler.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La stimulation cérébrale profonde 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 et reliées à un stimulateur implanté en sous-cutané.

Le plus fréquemment, il s'agit d'une stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques (NST), agissant sur l'akinésie, la rigidité, le tremblement et la « dystonie du off » mais elle peut également être unilatérale. Le globus pallidus interne (GPI) est l'autre cible possible de cette stimulation ; de même, celle-ci est uni ou bilatérale.

Cette stimulation vise à atténuer certains symptômes de la maladie de Parkinson, notamment l'akinésie et la rigidité.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 33, 10/03/2014), 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
AZMP002	Réglage secondaire ou reprogrammation transcutanée d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central
AZGA001	Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale

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

Cinq études non spécifiques sont disponibles. Les études portent sur des dispositifs non rechargeables (lorsque le matériel est documenté) chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. La stimulation est bilatérale chez tous les patients à l'exception de 2 dans l'étude de Williams et al.

Etude de Williams et al.¹, prospective, multicentrique et randomisée. Elle évalue la stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques associée au traitement pharmacologique par rapport au traitement pharmacologique seul. 366 patients (183 dans chaque groupe) ont été recrutés : leur suivi a été réalisé durant 1 an. (Voir annexe)

A 1 an, la différence entre les scores fonctionnels PDQ-39 des 2 groupes est de -4.7 points (95% IC -7,6 à -1,8, p=0,001), en faveur des patients stimulés.

Les événements indésirables graves ont concerné 36/183 (20%) patients dans le groupe stimulé.

Etude EARLYSTIM de Schuepbach et al.², prospective, multicentrique et randomisée. L'objectif de cette étude est d'évaluer le bénéfice du recours à la stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques à un stade précoce de la maladie de Parkinson comparativement au traitement médicamenteux seul. Ont été inclus 251 patients (124 dans le groupe stimulation + traitement médicamenteux et 127 dans le groupe traitement médicamenteux seul). Le suivi a été réalisé pendant 24 mois. Tous les patients inclus ont été analysés en intention de traiter ; pour 4 patients dans chacun des groupes n'ayant pas terminé le suivi, les données manquantes ont été renseignées par imputation. (Voir annexe)

A 24 mois, une différence de 8 points du score obtenu à partir du questionnaire PDQ-39 est mesurée entre les patients des deux bras (p=0,002) en faveur du bras stimulé.

Parmi les critères secondaires, le score UPDRS III est mesuré à l'inclusion à 33,2+/-1,8, en fin de suivi, il est réduit de -17,5+/-1,0 points, soit une amélioration de 53%. Dans le groupe des patients non stimulés la variation est de -1,2+/-1,0 (-4%). La différence intergroupe est de -16,4+/-1,4 points (p<0,001).

Les effets indésirables liés à la procédure chirurgicale ou au système de stimulation cérébrale profonde ont concerné 17,7% des patients implantés.

Etude de Weaver et al.³, prospective, contrôlée, multicentrique et randomisée. L'objectif de cette étude est la comparaison à long terme des résultats de la stimulation cérébrale profonde du Globus Pallidus interne et du noyau subthalamique chez le patient parkinsonien. Ont été recrutés 152 patients dans le groupe GPI et 147 dans le groupe NST. Seuls 198 (106 dans le groupe GPI et 92 dans le groupe NST) ont consenti à avoir un suivi de 36 mois. Parmi eux, 159 patients (89 dans le groupe

¹ Williams A, Gill S, Varma T et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):581-91.

² Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368(7):610-22.

³ Weaver FM, Follett KA, Stern M et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology.* 2012;79(1):55-65.

GPI, et 70 dans le groupe NST) ont été suivis jusqu'à 36 mois (Voir annexe) ; seuls les résultats de ces patients sont rapportés.

A 36 mois, il y a eu une amélioration significative du score UPDRS III dans chacun des groupes par rapport à l'initiation de la stimulation mais elle n'est pas significativement différente entre les 2 groupes. On note un maintien de l'effet entre l'évaluation à 6 mois et la fin de suivi.

UPDRS III	Inclusion	6 mois	36 mois	
GPI (n=89)	41.2±12.2	27.3±11.9	27.1±12.3	NS
NST (n=70)	45.5±12.4	29.1±13.1	29.7±12.7	

Etude de Moro et al.⁴, prospective, comparative, non-randomisée et multicentrique ; évaluation croisée en double aveugle portant sur la stimulation bilatérale GPI et NST chez des patients parkinsoniens à un stade avancé de la maladie. Le suivi médian de 51 patients (35 patients NST, 16 patients GPI) a été de 5,3 ans [5,0;5,7].

La stimulation des noyaux sous-thalamiques a permis de réduire le score UPDRS moteur en fin de suivi à 30,1±2,5 ; la variation est significative (p<0,0001) par rapport à l'inclusion (UPDRS III mesuré à distance de la prise du traitement = 56,0±2,7).

La réduction du score UPDRS III suite à la stimulation du GPI est également significative (p=0,008) passant de 52,2±3,5 à 32,6±4,6.

La stimulation cérébrale améliore le score UPDRS III à distance de la prise médicamenteuse sur le long terme, quelle que soit la localisation de la stimulation :

	NST (n=31)		GPI (n=16)	
Score UPDRS III	3 mois	5-6 ans	3 mois	5-6 ans
Sans stimulation	51,5 ±3,1	52,7±3,2	48,7±4,8	43,9±4,6
Avec stimulation	23,7±2,2	30,1±2,5	32,3±3,9	32,6±4,6
p	<0,0001	<0,0001	0,004	0,008

Dans le groupe GPI, l'amélioration est stable au cours du temps, quel que soit le terme du suivi, avec principalement une amélioration des tremblements et de la rigidité.

La prise médicamenteuse en équivalent L-dopa est diminuée dans le groupe NST et reste inchangée dans le groupe GPI.

Durant le suivi, le remplacement de batterie a concerné 14/35 patients dans le groupe NST et 8/16 patients dans le groupe GPI. La durée de vie moyenne des batteries était respectivement de 4,6±0,7ans et de 4,5±0,7ans.

Les événements indésirables persistant après 5 ans de suivi ont concerné 26/35 patients stimulés au niveau des noyaux sous-thalamiques et 8/16 patients stimulés au niveau du GPI ; les trois principaux événements rapportés sont la difficulté d'élocution, les troubles de la démarche et le déclin cognitif.

Etude de Hariz et al.⁵ Etude rétrospective portant sur l'évaluation à 4 ans des effets secondaires d'un sous-groupe de patients ayant été inclus dans une étude antérieure comparant des patients implantés bilatéralement d'un stimulateur cérébral profond soit au niveau du noyau sous-thalamique, soit au niveau du GPI. La marque du stimulateur n'est pas précisée.

Sur les 143 patients suivis initialement dans 18 centres, seules les données de 69 patients de 8 centres sont prises en compte. L'exclusion de 10 centres est due au

⁴ Moro E, Lozano AM, Pollak P et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(5):578-86.

⁵ Hariz MI, Rehnchrona S, Quinn NP et al. Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Mov Disord.* 2008;23(3):416-21.

recrutement jugé insuffisant ou à l'indisponibilité de l'un d'eux ; sur les 89 patients restant, vingt n'ont pas pu être évalués sans que les raisons puissent être spécifiquement identifiées.

Les résultats rapportent davantage d'effets indésirables graves (n=18), modérés (n=31) ou faibles (15) chez les 49 patients évalués de groupe NST que chez les 20 patients du groupe GPi qui en ont eu respectivement 5, 1 et 2.

Les résultats d'efficacité clinique de la stimulation de chacune des cibles sont rapportés dans une autre étude⁶.

Les biais méthodologiques liés notamment au caractère rétrospectif et à l'attrition des effectifs de cette étude, ne permettent pas de conclure sur le rapport bénéfice/risque de chacune des cibles de stimulation.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Une étude spécifique de VERCISE est fournie (non publiée mais rapport d'étude fourni), il s'agit de l'étude VANTAGE⁷, prospective multicentrique et non contrôlée, portant sur l'évaluation de l'efficacité et la sécurité de la stimulation bilatérale du noyau sous-thalamique par le système VERCISE. Le suivi de 40 patients est réalisé durant 12 mois. (Voir annexe)

Le critère principal est la modification des fonctions motrices par rapport à l'inclusion après 6 mois de traitement par VERCISE et à distance de la prise médicamenteuse, évaluées par le score UPDRS III. Une diminution significative des moyennes de ce score de -23,1+/- 10,8 points (p<0,0001) est mesurée, soit une réduction de 62,5+/-19,79%.

Dans cette étude, les patients sont primo-implantés exclusivement avec des implants (sondes, prolongateurs, stimulateur...) du système VERCISE. Par conséquent, aucune donnée clinique n'est disponible quant à l'utilisation de l'adaptateur B26. Par ailleurs, seule la stimulation bilatérale du noyau subthalamique est évaluée.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent que depuis le début de la commercialisation de VERCISE [REDACTED], 138 dispositifs ont été implantés. Un seul signalement de vigilance a été rapporté, survenu pendant la phase de test de programmation du système, un médecin ayant testé un schéma de programmation conduisant à une sur-stimulation du patient, sans aucune conséquence particulière pour celui-ci ; ces effets ne sont pas décrits.

Les événements indésirables rapportés dans l'étude VANTAGE⁷ ne se distinguent pas notablement en gravité ou en fréquence de ceux rapportés dans les autres études non spécifiques. En effet, chez les patients stimulés, un tiers des patients de l'étude de Williams¹ et al. ont eu un événement indésirable grave, la moitié dans l'étude EARLYSTIM² et un quart dans l'étude VANTAGE. Parmi ces événements, ceux liés à la procédure ou au dispositif ne concernent plus respectivement que 36/183 (20%) patients de l'étude de Williams, 22/124 (17%) patients de l'étude EARLYSTIM et 5/40 patients de l'étude VANTAGE. Les infections sont les événements dont la fréquence est la plus importante parmi ces patients (Voir annexe).

Au total, sur la base de ces études et compte tenu des éléments techniques disponibles, la Commission estime que les données d'efficacité des systèmes non-rechargeables sont extrapolables au système VERCISE. Une étude spécifique au système VERCISE est disponible ; la Commission relève toutefois que le suivi à 12 mois ne permet pas de confirmer la longévité du stimulateur rechargeable.

⁶ Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehnrova S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. Brain. 2005;128:2240-9.

⁷ Rapport d'étude Clinique: VANTAGE Study : Vercise Implantable Stimulator for treating Parkinson's Disease. Non publié.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans la maladie de Parkinson, la stimulation cérébrale profonde est un traitement réservé aux patients dont la qualité de vie est altérée du fait du mauvais contrôle médicamenteux de l'état moteur. 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,
- administration de levodopa directement dans le duodenum à l'aide d'une pompe portable par une sonde à demeure mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée,
- stimulation cérébrale profonde.

Le traitement par stimulation bilatérale du noyau subthalamique ou du globus pallidus interna est préféré à la chirurgie lésionnelle, 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.

VERCISE est un stimulateur rechargeable ; les éléments disponibles ne permettent pas de déterminer sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux stimulateurs non rechargeables. L'intérêt théorique de VERCISE est d'éviter une réimplantation. Ce système impose toutefois un rechargement régulier par le patient ou son entourage. La préférence du patient doit être prise en compte.

Au vu des données, la Commission estime que VERCISE a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie de Parkinson.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à VERCISE.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La maladie de Parkinson est une affection 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 (lenteur et difficulté du mouvement), hypertonie musculaire (rigidité dite "extrapyramidale", touchant à la fois le rachis et les membres) et tremblements au repos.

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 Maladie de Parkinson est à l'origine d'un handicap définitif et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le diagnostic de maladie de Parkinson repose sur la symptomatologie, même si différentes techniques, en particulier d'imagerie médicale, sont appliquées notamment lorsqu'un doute persiste entre la maladie de Parkinson et un autre syndrome parkinsonien.

De ce fait, les données épidémiologiques ainsi que les projections qui en sont issues sont à interpréter avec prudence.

Selon la Fédération Française de Neurologie, la prévalence de la maladie de Parkinson atteint 2 % de la population après 65 ans, soit environ 150 à 200 000 patients en France. Cette estimation de la prévalence est 2 à 3 fois inférieure à celle retenue par la HAS en 2012 à 827,5 pour 100 000 habitants⁸.

Le plus souvent, la maladie débute entre 60 et 75 ans. Il s'agit majoritairement d'une maladie isolée, mais des cas familiaux ont été rapportés. Plusieurs causes génétiques ont été identifiées ainsi que des facteurs environnementaux : l'exposition à des pesticides de manière prolongée (agriculteurs) augmente le risque de développer la maladie de Parkinson.

04.2.3. IMPACT

Le stimulateur VERCISE répond à un besoin déjà couvert.

Néanmoins, le système VERCISE est susceptible d'avoir un impact favorable sur la santé de la population implantée en raison du caractère rechargeable du générateur. La réduction du recours au remplacement du stimulateur devrait se traduire par une diminution du nombre d'hospitalisations et de procédures chirurgicales et donc du risque de complications infectieuses, qui peut conduire dans certains cas à l'explantation définitive du système et à l'abandon du traitement.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

VERCISE a un intérêt pour la santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par la Maladie de Parkinson.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription 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 l'indication suivante : traitement de la Maladie de Parkinson, répondant à la dopathérapie, insuffisamment contrôlée par les médicaments.

⁸ Maladie de Parkinson, Guide du parcours de soins. HAS 2012

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles retenues pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde bilatérale ou unilatérale inscrits sur la LPP à l'exception du texte souligné qui y est ajouté, c'est-à-dire :

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

- Age inférieur à 70 ans
- Maladie dopa-dépendante : réponse bonne ou excellente à la L-Dopa (en phase "on", le patient est autonome pour tous les gestes de la vie courante)
- Stade de Hoehn & Yahr supérieur ou égal à 3 en phase "off", sauf pour les formes où domine le tremblement unilatéral sévère
- Score de l'échelle de Schwab & England < 70%
- Présence de complications provoquées par la L-Dopa se manifestant par des fluctuations "on-off" et des dyskinésies :
 - Durée de la période "off" supérieure ou égale à 2 (2 = 26 à 50% de la journée)
 - Durée des dyskinésies supérieure ou égale à 2 (2 = 26 à 50% de la journée)
 - Incapacité liée aux dyskinésies supérieure ou égale à 2 (2 = incapacité modérée)
- Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par l'un au moins des symptômes suivants :
 - Tremblement permanent, de grande amplitude, interférant avec les actes moteurs,
 - Akinésie supérieure ou égale à 3-4 pour au moins un item des mouvements répétitifs de l'UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale)
 - Incapacité à se lever de sa chaise
 - Incapacité à se retourner dans son lit
 - Dystonie douloureuse en période "off"
- Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas
- Bon état général

Critères de contre-indications :

- Patient ayant une réponse modérée ou mauvaise à la L-Dopa : chute ou absence d'autonomie en phase "on"
- Schwab & England > 70% en phase "off"
- Contre-indication d'ordre général :
 - Mauvais état général
 - Patient ayant une pathologie associée durable (angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou Dopergine présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenue après une chirurgie précédente pour maladie de Parkinson)
- Contre-indication d'ordre psychiatrique :
 - Déficit cognitif : démence, dysfonctionnement frontal sévère
 - Troubles psychiatriques : hallucinations chroniques, délires, confusion mentale, dépression sévère
 - Troubles de la personnalité : instabilité comportementale, mauvaise coopération, difficultés d'adaptation familiale ou sociale

Conditions d'environnement :

L'implantation exige une équipe multidisciplinaire et un plateau technique spécialisé. L'équipe associe un anesthésiste, un neurologue, un neurochirurgien, un neuroradiologue, un neurophysiologiste et un neuropsychologue, 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 (clinique et/ou 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 ou bénéficie d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges)
- Un examen clinique général
- Une évaluation psychiatrique le cas échéant

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

Le neurologue a un intérêt marqué (soit plus de 50 % de son activité) pour les mouvements anormaux. Il doit avoir préalablement participé à 10 interventions et pratiqué 20 réglages de stimulation dans une structure pratiquant ce type d'intervention. Le neurochirurgien doit avoir une formation de stéréotaxie et avoir été formé par compagnonnage à la chirurgie des mouvements anormaux pendant au moins 1 an et participation à 10 interventions dans un service de neurochirurgie stéréotaxique. Le neuroradiologue doit être formé à la stéréotaxie par compagnonnage, en particulier à l'IRM stéréotaxique (référentiel, calcul de trajectoire, etc.) par une formation d'une semaine à temps plein. Un manipulateur en radiologie doit être spécialement formé pour assurer la responsabilité du matériel de radiologie stéréotaxique. Le neurophysiologiste, déjà formé à l'électrophysiologie, doit avoir participé à cinq procédures avec un neurophysiologiste entraîné.

L'équipe pluridisciplinaire doit assurer un minimum de 20 patients pris en charge par an.

Le centre de stimulation cérébrale profonde doit posséder :

- un service d'hospitalisation intégrant une unité de pathologie du mouvement
- un service de neurochirurgie
- un service d'imagerie intégrant la neuroradiologie stéréotaxique
- un service d'explorations fonctionnelles neurophysiologiques
- La plate-forme technique nécessaire à l'intervention regroupe :
 - un équipement de neurophysiologie pour la stimulation et/ou l'enregistrement per opératoire
 - un système d'imagerie avec une IRM de plus de 1 Tesla
 - un cadre de stéréotaxie en salle d'opération

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

Le système VERCISE 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.

La CNEDiMTS note que les représentants d'associations de patients ont souligné une insuffisance du suivi des patients implantés d'un système de stimulation cérébrale profonde.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le compareur retenu, au regard des indications, des caractéristiques et des conditions de prescription et d'utilisation, est l'ensemble constitué par les systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement de la maladie de Parkinson, c'est-à-dire les systèmes : ACTIVA KINETRA, ACTIVA PC et LIBRA XP.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques rapportées ne comparent pas le système VERCISE aux autres systèmes de stimulation cérébrale profonde. Néanmoins, les données cliniques rapportent pour le système VERCISE, notamment sur les symptômes moteurs, une efficacité du même ordre que pour les systèmes non rechargeables.

La durée de vie de la batterie des systèmes non rechargeables est estimée dans la maladie de Parkinson à 5 ans par le demandeur ; une étude fournie⁴ corrobore cette estimation.

Le bénéfice attendu du système VERCISE est une diminution de la fréquence de renouvellement du stimulateur par rapport à ceux non rechargeables (tous les 15 ans contre tous les 5 ans en moyenne selon les données actuellement disponibles), corrélée avec des périodes d'hospitalisation et des procédures chirurgicales évitées. L'objectif est de diminuer les risques de complications infectieuses lors des réimplantations pouvant aboutir à l'explantation de l'ensemble du matériel et à l'abandon du traitement.

Ce bénéfice potentiel est à mettre en balance avec les contraintes liées à la recharge régulière du dispositif alors que les systèmes non rechargeables ne nécessitent aucune intervention du patient ou de son entourage.

De plus, les capacités cognitives ou l'encadrement familial peuvent évoluer et devenir incompatibles avec la réalisation des recharges ; le système VERCISE n'aurait alors plus d'effet.

Enfin, compte tenu de l'évolutivité de la maladie de Parkinson, l'intérêt de la stimulation cérébrale profonde dans cette indication peut être remis en question. Par conséquent, le renouvellement d'un dispositif non rechargeable n'est pas nécessairement systématique. Le nombre de renouvellements épargnés par un système rechargeable par rapport à un dispositif non rechargeable ne peut donc pas être déterminé.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement de la maladie de Parkinson, c'est-à-dire les systèmes : ACTIVA KINETRA, ACTIVA PC et LIBRA XP.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement sera subordonné à la transmission de données cliniques ayant pour objectif :

- de caractériser et de dénombrer les événements indésirables survenant au cours de la neurostimulation cérébrale profonde (conformément aux conditions applicables aux versions non rechargeables)

- d'évaluer l'impact de la contrainte liée à la recharge périodique du système sur la qualité de vie des patients.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Le nombre d'actes correspondant à Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale (AALA004), réalisés dans les établissements publics et privés, était de 524 en 2012 et ceux de remplacement (AAKA001) au nombre de 597. Mais ces actes sont également réalisés dans d'autres indications.

La population cible est celle des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade sévère mais répondant encore à la dopathérapie et à plusieurs critères de sélection et d'exclusion (cf.5.2 Modalités d'utilisation et de prescription).

L'analyse de la littérature n'ayant pas permis d'identifier l'incidence du passage à ce stade de la maladie, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sont utilisées pour estimer la population rejointe.

Les données du PMSI recensent, dans l'ensemble des établissements de soins de court et moyen séjour, le nombre de dispositifs de stimulation cérébrale double canal⁹ implantés au cours d'une hospitalisation entre 2011 et 2013¹⁰. (tableau ci-dessous)

	2011	2012	2013
Etablissements publics ou privés à but non lucratif	629	704	792
Etablissements privés à but lucratif	4	1	2

Afin de pouvoir estimer le nombre de patients atteints de la maladie de Parkinson et ayant reçu un dispositif de stimulation cérébrale double canal en primo-implantation, une analyse des données d'hospitalisation brutes de la base du PMSI a été réalisée pour l'année 2012. Seules sont disponibles les données brutes pour les établissements publics et établissements privés à but non lucratifs.

En 2012, le nombre total de patients implantés par un dispositif de stimulation cérébrale⁹ est de 642 patients dont 485 (75,5%) ont été traités pour une maladie de Parkinson (code CIM10 : G20). Pour 202 (31,5%) de ces patients, il s'agissait d'une primo-implantation (code CCAM AALA 004).

Compte tenu de l'activité de pose prépondérante en secteur public comparativement au secteur privé entre 2011 et 2013 (tableau ci-dessus), le nombre de patients concernés par la pose d'un dispositif de stimulation cérébrale en primo-implantation dans l'ensemble des établissements de soins est, en 2012, de l'ordre de 200 patients.

Compte tenu du fait que la place de VERCISE dans la stratégie thérapeutique n'est pas déterminée par rapport aux stimulateurs non rechargeables, son implantation dans le cadre d'un renouvellement n'est pas exclue. Par conséquent l'ensemble des patients atteints par la maladie de Parkinson et pour lesquels un stimulateur non rechargeable a été implanté constitue la population rejointe maximale de VERCISE.

⁹ codes LPPR 3444772, 3456189 ou 3472604

¹⁰ Tableau des molécules onéreuses et dispositifs médicaux implantables de la liste en sus. <http://www.atih.sante.fr/tableau-des-molécules-onereuses-et-dispositifs-medicaux-implantables-de-la-liste-en-sus>. [consulté le 07-07-2014]

La population rejointe des stimulateurs cérébraux dans l'indication retenue peut donc être estimée à 200 patients par an en primo-implantation et serait au maximum de 500 patients par an.

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe des stimulateurs cérébraux dans l'indication retenue est d'environ 200 patients par an en primo-implantation et est au maximum de 500 patients par an.

ANNEXE DONNEES CLINIQUES

Référence	Williams A, Gill S, Varma T et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. Lancet Neurol. 2010;9(6):581-91.
Type de l'étude	Multicentrique, randomisée
Date et durée de l'étude	Novembre 2000 à décembre 2006
Objectif de l'étude	Evaluation de la stimulation cérébrale profonde avec traitement pharmacologique versus traitement pharmacologique seul
METHODE	
Critères de sélection	Patients pour lesquels - une maladie de Parkinson a été diagnostiquée selon les critères UK Brain Bank, - des troubles moteurs existent malgré le traitement pharmacologique, - score DRS II ajusté à l'âge > 5 (capacité intellectuelle) - la chirurgie n'est pas contre-indiquée
Cadre et lieu de l'étude	13 centres en Grande Bretagne
Produits étudiés	KINETRA de Medtronic et NEUROCOR d'InterMedica avec pour cible les noyaux subthalamiques.
Critère de jugement principal	Evaluation par les patients de leur niveau fonctionnel par le questionnaire PDQ-39 à 1 an de suivi
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Evaluation clinique du niveau fonctionnel suivant les scores UPDRS I à IV (avec traitement pharmacologique ou à distance de la prise médicamenteuse) et statut cognitif suivant le score DRS II. Suivi de la prise médicamenteuse (consommation journalière en équivalent de LEVODOPA) et des événements indésirables
Taille de l'échantillon	L'objectif de l'étude PD SURG était de détecter une différence de 10 points entre les deux groupes sur l'index résumé PDQ-39, pour un écart type de 30 (2 bornes p de 0.05 et une puissance de 90%) une assignation randomisée de 400 patients au total était nécessaire.
Méthode de randomisation	Allocation 1 :1 procédure informatique
Méthode d'analyse des résultats	Variables continues : test-T, valeurs catégorielles : test de Fisher ou χ^2 .
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Compte tenu des résultats, le recrutement a été arrêté prématurément du fait de l'analyse d'un comité indépendant (éléments décisionnels non décrits). Au total 366 patients ont été recrutés : - 183 dans le groupe stimulation + traitement pharmacologique Parmi eux 5 patients n'ont pas reçu d'implant. - 183 dans le groupe traitement pharmacologique seul
Durée du suivi	1 an

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Stimulation	Traitement pharmacologique seul
	Age moyen lors de l'implantation (année)	59	59
	Durée de la maladie avant implantation (année)	11.5	11.2
	UPDRS III à distance de la prise médicamenteuse	47.6	48.6
	Hoehn & Yahr à distance de la prise médicamenteuse		
	≤2	7%	6%
	2.5	11%	16%
	3	38%	34%
	4	32%	31%
	5	11%	13%
	PDQ 39 index résumé	37.5	38.7
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Après un an de suivi, l'amélioration moyenne du score « PDQ-39 » est de 5,0 points dans le groupe « stimulation cérébrale » et 0,3 points dans le groupe « traitement pharmacologique seul » (différence de -4.7, 95% IC -7.6 à -1.8, p=0.001).		
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Le score moyen UPDRS total (I à IV) avec traitement pharmacologique diminue de 6,6+/-15,3 points dans le groupe avec stimulation cérébrale et augmente de 1,6+/-12,2 point dans le groupe traitement pharmacologique seul. La différence est de -8,3 points en faveur des patients stimulés (IC95% = [-12,3;-4,3], p<0,0001) Le score DRS II a diminué de 0.4 points dans les deux groupes. Une diminution de la consommation de levodopa de 1347 mg/jour à 894 mg/jour (différence = 453mg/jour IC95% = 328-580), soit une variation de 34% de la prise médicamenteuse, est observée dans le groupe avec stimulation cérébrale en comparaison avec le groupe traitement pharmacologique seul.		
Effets indésirables	Parmi les 183 patients du groupe « Stimulation », 65 patients ont eu 96 événements indésirables graves dont 25 liés à la maladie de Parkinson et à la prise médicamenteuse. 36 patients ont eu 43 événements indésirables graves en lien avec la chirurgie : l'infection est l'évènement le plus fréquent (n=16), 13 événements sont spécifiquement liés à la stimulation cérébrale et 10 liés à des problèmes chirurgicaux standards.. Deux patients sont décédés dans ce groupe, l'un en raison d'une hémorragie liée à la chirurgie, l'autre en raison d'une pneumonie. Dans l'autre groupe, un décès lié à AVC est également déclaré.		

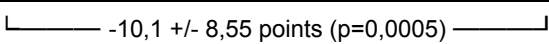
Référence	Etude EARLYSTIM Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med. 2013;368(7):610-22.		
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, randomisée		
Date et durée de l'étude	Recrutement réalisé entre juillet 2006 et novembre 2009		
Objectif de l'étude	Evaluer le bénéfice du recours à la stimulation cérébrale profonde (DBS) à un stade précoce de la maladie de Parkinson comparativement au traitement médicamenteux seul.		
METHODE			
Critères de sélection	Patients entre 18 et 60 ans, atteints de maladie de Parkinson depuis au moins 4 ans et répondant aux conditions suivantes : - amélioration ≥ 50% des symptômes moteurs sous traitement dopaminergique évalués avec l'UPDRS III, - fluctuations motrices ou dyskinésies présentes depuis 3 ans ou moins, - score d'activités quotidiennes > 6 sur l'UPDRS II - Sévérité de la maladie inférieure au stade 3 sous traitement pharmacologique suivant l'échelle Hoehn et Yahr avec des scores de 0 à 5		
Cadre et lieu de l'étude	Allemagne (9 centres) et France (8 centres)		
Produits étudiés	Système KINETRA ou SOLETRA pour stimulation cérébrale profonde (société MEDTRONIC) avec pour cible les noyaux subthalamiques.		
Critère de jugement principal	Evolution de la qualité de vie des patients après 24 mois mesurée sur l'échelle PDQ-39		
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Sévérité des symptômes moteurs (score UPDRS III), activités de la vie quotidienne (score UPDRS II), complications motrices du traitement dopaminergique (UPDRS IV), durée de la période quotidienne de bonne mobilité sans dyskinésie. Recueil des événements indésirables		
Taille de l'échantillon	Puissance de 80% pour le test de Mann-Whitney avec l'hypothèse d'une distribution normale des données, détection d'une taille d'effet standardisé de 0,4 avec un niveau alpha de 5% et une estimation de 15% de perdus de vue : 246 patients		
Méthode de randomisation	Réalisée de manière centrale en utilisant des listes de randomisation avec des longueurs de blocs permutées aléatoirement stratifié suivant les centres.		
Méthode d'analyse des résultats	Intention de traiter.		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	251 patients inclus. Une imputation des données manquantes a été effectué pour les patients n'ayant pas achevé le suivi : - 124 dans le groupe stimulation + traitement médicamenteux (Groupe DBS) ↪ 120/124 ont été implanté et ont été jusqu'en fin de suivi. - 127 dans le groupe traitement médicamenteux seul. ↪ 123/127 ont reçu un traitement et ont été jusqu'en fin de suivi.		
Durée du suivi	24 mois		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Stimulation	Traitement pharmacologique seul
	Age lors de l'implantation (en année)	52.2	52.2
	Durée de la maladie avant implantation (en année)	7.3	7.7
	UPDRS III à distance de la prise médicamenteuse	33.2	33.0
	UPDRS II en conditions dégradées	15	14.8
	PDQ-39 score indexé résumé	30.2	30.2

Résultats inhérents au critère de jugement principal	- groupe DBS: amélioration de 7,8 points - groupe traitement médicamenteux seul : aggravation de 0,2 points. Une différence de 8,0+/-1,6 points (p=0,002) en faveur du traitement précoce par stimulation est retrouvée entre les deux groupes en termes d'évolution de la qualité de vie (PDQ-39) après 24 mois.			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Le score UPDRS III (traitement arrêté) est amélioré de 53% (p<0,05) dans le groupe Neurostimulation.			
	Score UPDRS III (sans traitement)	Inclusion	Variation à 2 ans	Différence intergroupe à 2 ans
	Groupe DBS	33,2+/-1,8	-17,5+/-1,0 (-53%)	-16,4+/-1,4 (p<0,001)
	Traitement médical seul	33,0+/-1,8	-1,2+/-1,0 (-4%)	
La prise médicamenteuse a évolué de manière significative dans les deux groupes avec une réduction de 39% dans le groupe Neurostimulation et une augmentation de 21% dans le groupe traitement pharmacologique seul. La quantité de médicaments calculée en équivalent de la L-dopa était significativement inférieure à 2 ans de -609,1+/-27,0 mg/j (p<0,001) dans le groupe stimulé. Une aggravation des symptômes entravant la mobilité (11 vs 5 sujets) ou se manifestant par une fluctuation motrice (7 vs 0 sujets) est davantage rapportée dans le groupe traité par médicaments uniquement.				
Effets indésirables	54,8 % des patients dans le groupe stimulation + traitement médicamenteux et 44,1 % des patients dans le groupe traitement médicamenteux seul ont eu des événements indésirables graves. Les 3 décès ayant affecté l'un et l'autre des groupes durant l'étude sont dus à des suicides ; 5 patients ayant eu des idées suicidaires ou étant passés à l'acte sont également dénombrés. Les dépressions auraient davantage impacté les patients stimulés (6/123) que les patients non-stimulés (1/127) tandis que les hallucinations ou les psychoses n'ont été décelées que chez les patients non-stimulés (6/127). Des événements indésirables graves liés à la procédure chirurgicale ou au système de stimulation cérébrale profonde sont survenus chez 17,7 % des patients du groupe stimulation.			

Référence	Weaver FM, Follett KA, Stern M et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. Neurology. 2012;79(1):55-65.		
Type de l'étude	Etude contrôlée, multicentrique, randomisée GPi et NST		
Date et durée de l'étude	Entre 2002 et 2008.		
Objectif de l'étude	Comparaison à long terme des résultats de la stimulation cérébrale profonde du Globus Pallidus interne et du noyau subthalamique chez le patient parkinsonien.		
METHODE			
Critères de sélection	Age >21 ans, Score Hoehn & Yahr ≥2 hors traitement pharmacologique, Répondant à la levodopa mais ayant des symptômes handicapant malgré le traitement pharmacologique (problèmes moteurs, dyskinésie) ≥ 3 heures par 24h Traitement pharmacologique stable depuis plus de 1 mois		
Cadre et lieu de l'étude	6 centres pour vétérans et 6 centres médicaux universitaires – Etats Unis		
Produits étudiés	Système de stimulation cérébrale profonde (non précisé)		
Critère de jugement principal	Evolution au cours du temps des Scores UPDRS III avec stimulation mais à distance de la prise médicamenteuse		
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Amélioration de la qualité de vie, score UPDRS I, II, IV, H&Y, SE scores, PDQ 39 et BDI II		
Taille de l'échantillon	Non décrit. Protocole demandé au sponsor mais non communiqué.		
Méthode de randomisation	Randomisation stratifiée en fonction des centres et de l'âge des patients (<70 vs ≥70 ans) en utilisant une assignation informatique par le centre coordinateur		
Méthode d'analyse des résultats	Test t ou test de Fisher pour la comparaison des caractéristiques pré et post implantation. Le traitement pharmacologique a été converti en équivalent lévodopa pour l'analyse.		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	159 patients (GPi=89, NST=70) sur 198 ayant consenti à être suivis 3 ans. Le recrutement initial était de 299 patients randomisés.		
Durée du suivi	36 mois		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		NST	GPi
	Age (en année)	60.7	60.4
	Durée de la maladie depuis le début du traitement médicamenteux (en année)	11.3	11.4
	UPDRS II à distance de la prise médicamenteuse	19.2	18.7
	UPDRS III à distance de la prise médicamenteuse	42.5	41.1
	Hoehn & Yahr à distance de la prise médicamenteuse	3.3	3.3
	Dose journalière Lévodopa équivalent (mg)	1270	1365
Résultats inhérents au critère de jugement principal	A 3 ans de suivi, - absence de différence significative d'amélioration des fonctions motrices au cours du temps quelle que soit la zone stimulée (NST ou GPi) ; - le score UPDRS III à distance de la prise médicamenteuse n'est pas significativement différent dans chacun des groupes par rapport au 6 ^{ème} mois mais est amélioré par rapport à l'inclusion		

	<table><tr><td>UPDRS III</td><td>Inclusion</td><td>6 mois</td><td>36 mois</td><td rowspan="3">NS</td></tr><tr><td>GPI (n=89)</td><td>41.2±12.2</td><td>27.3±11.9</td><td>27.1±12.3</td></tr><tr><td>NST (n=70)</td><td>45.5±12.4</td><td>29.1±13.1</td><td>29.7±12.7</td></tr></table> - le score UPDRS III avec traitement pharmacologique n'est pas amélioré par rapport à l'inclusion. En raison de la dégradation des résultats dans le groupe NST par rapport à l'inclusion les fonctions motrices apparaissent meilleures dans le groupe GPI.	UPDRS III	Inclusion	6 mois	36 mois	NS	GPI (n=89)	41.2±12.2	27.3±11.9	27.1±12.3	NST (n=70)	45.5±12.4	29.1±13.1	29.7±12.7															
UPDRS III	Inclusion	6 mois	36 mois	NS																									
GPI (n=89)	41.2±12.2	27.3±11.9	27.1±12.3																										
NST (n=70)	45.5±12.4	29.1±13.1	29.7±12.7																										
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	L'amélioration des fonctions motrices est également constatée au travers du journal de bord mettant en évidence une augmentation de plus de 4 heures par jours des périodes d'activité motrice correcte (4,6h/j dans le groupe GPI et 4,1h/j dans le groupe NST). La diminution de la prise médicamenteuse observée 6 mois après implantation est conservée à 36 mois de suivi ; la différence est significativement en faveur du groupe NST (p=0,03) : <table><tr><td>Consommation en équivalent de L-dopa</td><td>Inclusion</td><td>A 3 ans</td></tr><tr><td>GPI</td><td>1356+/-543</td><td>1115+/-480</td></tr><tr><td>NST</td><td>1270+/-570</td><td>817+/-490</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">p<0,001</td></tr></table> L'amélioration de la qualité de vie observée à 6 mois de suivi s'amointrit au cours du temps, signe de l'évolution de la maladie, indépendamment des symptômes moteurs : <table><tr><td>PDQ39 single index</td><td>Inclusion</td><td>A 6 mois</td><td>A 3 ans</td></tr><tr><td>GPI</td><td>40,9+/-13,7</td><td>32,2+/-14,4</td><td>38,3+/-15,4</td></tr><tr><td>NST</td><td>48,1+/-13,2</td><td>37,9+/-17,0</td><td>44,0+/-15,1</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">p= 0,004</td></tr></table> Les autres résultats ne sont pas rapportés ici.	Consommation en équivalent de L-dopa	Inclusion	A 3 ans	GPI	1356+/-543	1115+/-480	NST	1270+/-570	817+/-490		p<0,001		PDQ39 single index	Inclusion	A 6 mois	A 3 ans	GPI	40,9+/-13,7	32,2+/-14,4	38,3+/-15,4	NST	48,1+/-13,2	37,9+/-17,0	44,0+/-15,1		p= 0,004		
Consommation en équivalent de L-dopa	Inclusion	A 3 ans																											
GPI	1356+/-543	1115+/-480																											
NST	1270+/-570	817+/-490																											
	p<0,001																												
PDQ39 single index	Inclusion	A 6 mois	A 3 ans																										
GPI	40,9+/-13,7	32,2+/-14,4	38,3+/-15,4																										
NST	48,1+/-13,2	37,9+/-17,0	44,0+/-15,1																										
	p= 0,004																												
Effets indésirables	Non rapportés																												

Référence	ETUDE VANTAGE (non publiée) VERCISE implantable stimulator for treating Parkinson's Disease
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, non-contrôlée, ouverte
Date et durée de l'étude	Recrutement réalisé entre novembre 2010 et décembre 2012. Rapport d'étude achevé en 2014.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité de la stimulation bilatérale des noyaux sub-thalamiques (NST), délivrée par le système VERCISE dans le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson évoluée, partiellement contrôlée par la L-DOPA
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion - Patients âgés de 21 à 75 ans, pour lesquels un diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique bilatérale a été posé et ayant des symptômes moteurs depuis au moins 5 ans. - Symptômes moteurs à distance de la prise du traitement pharmacologique ▪ grade ≥ 2 sur l'échelle de Hoehn et Yahr ▪ Score UPDRS III ≥ 30 - Une amélioration des symptômes moteurs d'au moins 33% (mesurée par UPDRS III) Principaux critères d'exclusion - Contre-indication à la stimulation cérébrale profonde - Démence mesurée par « Mattis Dementia rating Scale » (DRS-2) : score ≥ 130 avec le traitement pharmacologique - Syndrome dépressif mesuré par BDI-II : score < 20 avec un traitement pharmacologique
Cadre et lieu de l'étude	6 centres en Europe (Allemagne, Autriche, Espagne, Grande-Bretagne, Italie et France)
Produits étudiés	Système de stimulation cérébrale profonde bilatérale VERCISE
Critère de jugement principal	Modification des fonctions motrices par rapport à l'inclusion après 6 mois de traitement par VERCISE et à distance de la prise médicamenteuse. Evaluation par le score UPDRS III.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Ils sont évalués, sauf indication contraire, à 3, 6 et 12 mois. A distance de la prise médicamenteuse: - Evolution du score UPDRS III à 3 et 12 mois en comparaison à l'inclusion - Evolution du score UPDRS II (activité quotidienne) en comparaison à l'inclusion Sous traitement pharmacologique : - Evolution de la qualité de vie. Mesure par le score PDQ-39 et le score modifié de Schwab et England (Les valeurs vont de 0, alitement complet à 100, indépendance totale) - Evolution des symptômes. Mesure par une échelle à 7 niveaux, le Global Impression of Change Scale (score GIC) réalisée par le patient ou le neurologue. Les autres critères sont : - L'évolution de la prise médicamenteuse comparativement à l'inclusion (en équivalent de la L-Dopa administrée) - L'évolution du nombre d'heures d'éveil par jour pendant les 3 jours précédant la visite de contrôle.
Taille de l'échantillon	Taille de la population = 40 sujets. Puissance recherchée = 90% Hypothèse nulle : score UPDRS III mesuré à 6 mois égal à celui mesuré à l'inclusion
Méthode de randomisation	Aucune
Méthode d'analyse des résultats	Test-T apparié bilatéral
RESULTATS	

Nombre de sujets analysés	N= 40				
Durée du suivi	La durée totale du suivi est de 12 mois.				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age moyen (Ecart-type) en années		60,2 (7,82)		
	Sexe – Taux de femmes (%)		13/40 (32,5%)		
	Antériorité de la maladie en années		11,7 (4,57)		
	Grade de Hoehn et Yahr à distance de la prise médicamenteuse		2,59 (0,71)		
	Score UPDRS III à distance de la prise médicamenteuse		37,4 (8,90)		
	Score UPDRS III avec traitement pharmacologique		14,0 (8,21)		
	Score UPDRS global avec traitement pharmacologique		30,3 (12,74)		
	Durée quotidienne de blocage moteur d'après le journal des patients		5,4 (3,13)		
	Score BDI-II avec traitement pharmacologique		9,4 (6,57)		
	Score Mattis Dementia Rating Scale avec traitement pharmacologique		140,1 (3,55)		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	A 6 mois, réduction des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson mesurée par le score UPDRS III de -62,5%+/-19% pour la population en ITT (40 patients) ; p<0,0001.				
		Inclusion	A 26 semaines		
	Moyenne du score UPDRS III	37,4 +/- 8,9	14,2 +/- 7,34		
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	A distance de la prise médicamenteuse (traitement OFF) :				
	- Evolution du score UPDRS III à 3 mois : - 22,3+/-8,05 points (amélioration) - Evolution du score UPDRS III à 12 mois : -23,7+/-8,83 points (amélioration) - Evolution du score UPDRS II (activité quotidienne) en comparaison à l'inclusion :				
	traitement OFF	Inclusion N=35	à 12 semaines N=36	à 26 semaines N=31	à 52 semaines N=38
	Moyenne du score UPDRS II	17,7 +/- 5,65	7,3 +/- 5,37	6,5 +/- 4,66	7,8 +/- 6,58
					
	Sous traitement pharmacologique :				
	- Evolution de la qualité de vie. Mesure par le score PDQ-39 et le score modifié de Schwab et England (SE)				
	- Evolution des symptômes. Mesure par le Global Impression of Change Scale (score GIC) réalisée par le patient ou le neurologue Les résultats de ces questionnaires sont rapportés agrégés dans le rapport d'étude. Les résultats ne sont pas rapportés ici.				
	Les autres critères sont :				
	- L'évolution de la prise médicamenteuse comparativement à l'inclusion - o La quantité de médicament en équivalent de la L-dopa passe de 1399mg à l'inclusion à 503mg à 1an soit une variation de -863,4+/-669 mg (p<0,0001) - L'évolution du nombre d'heures d'éveil par jour pendant les 3 jours précédant la visite de contrôle. - o A un an, les patients rapportent qu'ils peuvent dormir 1,7+/-2,56 heures de plus qu'à l'inclusion (p<0,0001).				
Effets indésirables	Sur les 18 événements indésirables graves signalés chez 10 patients, cinq sont liés à la procédure (2 infections au niveau du crâne et une aux alentours du stimulateur, une migration du stimulateur et une insuffisance respiratoire liée au positionnement du patient durant l'implantation).				