



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 23 avril 2024

1. Examen — Demande d'inscription (LPP) — PERCEPT RC : Système de stimulation cérébrale profonde rechargeable double canal (7438)

M. le Président.- Je vous propose que nous passions à la demande d'inscription de PERCEPT RC, système de stimulation cérébrale profonde rechargeable double canal de MEDTRONIC.

Le chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit de la première demande d'inscription pour PERCEPT RC, qui est un système rechargeable double canal de stimulation cérébrale profonde. C'est un système qui va être composé du neurostimulateur à double canal qui est implanté dans une loge sous-cutanée, de deux électrodes de stimulation quadripolaires ou octopolaires implantées dans le parenchyme cérébral, une télécommande patient, un programmeur médecin et un kit de recharge.

PERCEPT RC est une évolution technologique du système ACTIVA RC. Je reviendrai ultérieurement sur les différences entre les deux systèmes.

Le dispositif PERCEPT RC est notamment équipé de la technologie BrainSense qui est un outil de détection et d'enregistrement de signaux LFP qui sont des signaux biologiques, biomarqueurs des symptômes moteurs des patients atteints de troubles du mouvement.

Il y a quatre fonctionnalités :

- une fonctionnalité qui permettrait l'optimisation de la sélection du plot des électrodes utilisé pour la stimulation ;
- une fonctionnalité qui permettrait la visualisation en temps réel des signaux LFP lorsque la stimulation est activée et un ajustement en temps réel des paramètres de stimulation ;
- une fonctionnalité qui permettrait aux médecins de déterminer des catégories d'événements dans le but d'analyser le profil des LFP et aux patients d'enregistrer directement les signaux LFP lorsque ces éléments programmés se manifestent ;
- une fonctionnalité qui permettrait d'enregistrer les signaux LFP au long cours et donc de suivre l'évolution des symptômes des patients, la manifestation d'événements indésirables et l'observance.

Je vous remets quelques éléments de contexte. Comme vous avez pu le voir dans la fiche de synthèse, il y a beaucoup de systèmes qui ont déjà été évalués par la commission, avec huit systèmes actuellement inscrits sur la LPPR. Certains ont une indication dans la maladie de Parkinson, la dystonie chronique primaire généralisée et pharmacorésistante et les tremblements invalidants sévères. Trois systèmes sont indiqués pour la maladie de Parkinson et la dystonie chronique primaire, un système dans la maladie de Parkinson et les tremblements invalidants sévères et un système uniquement dans la maladie de Parkinson.

Je vais revenir plus en détail sur trois avis qui sont similaires à PERCPET RC. Il y a le système ACTIVA RC, qui est donc la génération antérieure à PERCEPT RC, un système rechargeable. Dans le cadre du renouvellement d'inscription évalué par la commission en 2020, il avait été octroyé un SA ou SR suffisant dans la maladie de Parkinson, les tremblements invalidants sévères et la dystonie primaire chronique généralisée, chez les patients qui disposent de capacités cognitives ou qui bénéficient d'un encadrement compatible avec la réalisation des recharges.

Il avait été fourni comme données l'étude de suivi post-commercialisation et une étude RECHARGE qui était prospective et qui portait sur les patients atteints de tremblements essentiels. Sur la base de ces données, il avait été octroyé une ASA ou ASR de niveau V par rapport au système de stimulation cérébrale profonde non rechargeable double canal ACTIVA PC.

Ensuite, le système VERCISE GEVIA, qui est un système rechargeable concurrent de PERCEPT RC, est le dernier qui a été évalué par la commission. Dans le cadre de sa demande de renouvellement évaluée en 2022, il avait été octroyé un SA suffisant dans la maladie de Parkinson et la dystonie primaire chronique généralisée, toujours chez les patients qui ont des capacités cognitives et qui bénéficient d'un accompagnement familial compatible.

En termes de données fournies, il n'y avait aucune donnée clinique, uniquement un argumentaire d'équivalence entre VERCISE GEVIA et ACTIVA RC. En l'absence de ces données cliniques, il avait été octroyé une ASA ou ASR de niveau V par rapport aux autres systèmes de stimulation cérébrale rechargeables inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

Enfin, il y a PERCEPT PC qui est un système non rechargeable qui avait été évalué par la commission en 2020. Il avait été octroyé un SA suffisant dans la maladie de Parkinson, les tremblements invalidants sévères et la dystonie primaire chronique généralisée et à nouveau, il n'avait pas été fourni de données cliniques, mais uniquement un argumentaire d'équivalence entre PERCEPT PC et ACTIVA PC qui était la génération antérieure. Sur la base de ces données, il avait été octroyé une ASA de niveau V par rapport au système de stimulation cérébrale profonde non rechargeable double canal ACTIVA PC.

Concernant la demande pour PERCEPT RC, ils revendiquent comme indication le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, le traitement des tremblements invalidants sévères rebelles au traitement médical et le traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante chez des patients âgés de 7 ans ou plus. Pour ces trois indications, les patients devront avoir des capacités cognitives ou bénéficier d'un encadrement compatible avec la réalisation de la recharge.

Ils revendiquent une ASA de niveau IV par rapport au système rechargeable double canal ACTIVA RC et les critères d'amélioration revendiqués sont la réduction du volume du neurostimulateur et sa forme plus ergonomique, une batterie modifiée avec une longévité de 15 ans minimum garantie et une recharge plu rapide, une meilleure compatibilité IRM avec un élargissement à 3 Tesla, une stimulation générée en courant constant, la réduction de la durée d'impulsion minimale et l'ajout de la technologie BrainSense.

En termes d'éléments de preuve, nous n'avons pas retenu neuf études non spécifiques principalement du fait qu'il s'agissait d'études de preuve de concept. Nous avons retenu en termes de données spécifiques un argumentaire d'équivalence entre PERCEPT RC et ACTIVA RC et en termes de données non spécifiques, les recommandations de l'Académie européenne de neurologie et une étude prospective monocentrique, randomisée, en aveugle et comparative.

Au niveau de l'équivalence technique entre ACTIVA RC et PERCEPT RC, les principales différences concernent les dimensions de PERCEPT RC, avec une diminution de la longueur, du volume et du poids de PERCEPT RC par rapport à ACTIVA RC. Il y a également l'élargissement de l'IRM compatibilité qui est maintenant compatible avec les IRM à 3 Tesla corps entier, l'ajout de la technologie BrainSense, le fait que la batterie a une durée garantie de 15 ans minimum avec une extension possible, une stimulation qui reste active à la fin de la durée de vie, une durée d'impulsion réduite dans l'intervalle de 20 à 450 microsecondes, et le courant généré sans tension constante.

Les recommandations de l'Académie européenne de neurologie de 2022 portant sur les thérapies invasives pour le traitement de la maladie de Parkinson recommandaient de proposer la stimulation cérébrale profonde aux patients atteints d'une maladie de Parkinson avancée dont les fluctuations motrices ne sont pas contrôlées par traitement médicamenteux, d'envisager de proposer la SCP aux patients atteints d'une maladie de Parkinson précoce et de fluctuations motrices précoces, et de ne pas proposer la SCP aux patients atteints d'une maladie de Parkinson précoce sans fluctuation motrice.

Enfin, nous disposions de l'étude de Binder et collaborateurs qui n'était pas spécifique. Il s'agissait d'une étude prospective, monocentrique, randomisée, en aveugle, comparative en cross-over qui évaluait l'intérêt de la technologie BrainSense pour optimiser la programmation des neurostimulateurs par rapport à d'autres méthodes de référence. Les patients inclus étaient uniquement atteints de maladie de Parkinson idiopathique et devaient avoir été implantés par un stimulateur PERCEPT PC depuis au moins 3 mois. Le critère de jugement principal était l'évaluation des différences dans le contrôle des symptômes et le temps de programmation entre les conditions de programmation évalué par le score MDS-UPDRS III.

Il y avait trois conditions de programmation qui étaient évaluées par les patients sur trois jours : l'évaluation clinique qui est la méthode de référence, l'évaluation par imagerie et celle guidée par la technologie BrainSense. Les examens étaient filmés puis évalués par trois spécialistes du mouvement, en aveugle des conditions de programmation. Les traitements médicamenteux ainsi que la SCP étaient arrêtés avant l'évaluation initiale. Une évaluation initiale du score MDS-UPDRS III du patient était réalisée suivie d'une randomisation de l'ordre des conditions de programmation. Après 30 minutes de stimulation, il y avait une nouvelle évaluation du score MDS-UPDRS III. Cette nouvelle évaluation était réalisée, pour chaque condition de programmation, sur trois jours.

Au total, il y a eu 8 patients qui ont été inclus dans l'étude, 7 hommes et 1 femme d'âge moyen de 59,1 ans. En termes de résultat, au niveau de l'amélioration des symptômes, il a été constaté une amélioration de la programmation guidée par technologie BrainSense par rapport aux deux autres techniques et au niveau du temps de programmation, une amélioration de la programmation par imagerie et guidée par technologie BrainSense par rapport à la programmation clinique, mais ces améliorations n'étaient pas significatives. Les résultats relatifs aux effets indésirables n'étaient pas rapportés.

On note cependant de nombreuses limites méthodologiques à cette étude limitant l'interprétation des résultats. Le test d'une interaction période-traitement n'était pas rapporté alors qu'il s'agit d'une étude en cross-over. Enfin, seuls les effets aigus étaient évalués et les effets indésirables à long terme ne sont pas à exclure.

En termes de matériovigilance, c'est un dispositif qui n'est pas encore commercialisé en Europe et aux États-Unis. Entre 2018 et 2023, hors Europe et États-Unis, il a été rapporté 14 événements indésirables, principalement des problèmes de système ou d'utilisation du système.

Pour conclure, il s'agit de la première demande d'inscription pour PERCEPT RC. L'indication revendiquée est le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine, le traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical dans le cadre du tremblement essentiel et le traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante chez des patients âgés de 7 ans ou plus, uniquement chez les patients qui ont des capacités cognitives ou qui bénéficient d'un encadrement compatible avec la réalisation des recharges, notamment le remplacement d'un système non rechargeable.

Ils revendiquent une ASA de niveau IV par rapport au système rechargeable double canal ACTIVA RC. En termes de données fournies, nous disposons d'une recommandation de l'Académie

européenne de neurologie, d'une étude non spécifique et d'un argumentaire d'équivalence technique entre PERCEPT RC et ACTIVA RC.

J'ai terminé.

M. le Président.- Merci beaucoup. La parole est à celui qui veut bien la prendre pour faire part de ses remarques. Monsieur Cornu ?

M. le Pr CORNU.- Merci au chef de projet pour sa présentation. L'essentiel qui est discuté ici, ce sont les potentialités d'analyse qui sont associées à cette stimulation, en particulier sur une meilleure caractérisation des LFP (local field potentials) qui permettrait aussi éventuellement d'être des éléments d'analyses sur la physiopathologie des différentes maladies qui touchent les noyaux gris centraux, mais aussi qui seraient également des éléments de régularisation de la stimulation du fait des éléments en boucle fermée qui peuvent être associés.

Je pense qu'il y a dans ce dispositif, qui est en étude déjà depuis quelque temps, des potentialités assez intéressantes, à la fois sur le mode physiopathologique, puisque les LFP sont un peu assimilables aux maladies des noyaux gris centraux, à ce que sont les enregistrements électroencéphalographiques dans l'épilepsie, et d'autre part, pour créer des modalités de stimulation peut-être plus sophistiquées, et en relation directe avec les LFP.

C'est un peu hors sujet, mais puisque je l'avais discuté pour la HAS l'an dernier dans les tremblements invalidants sévères et les tremblements essentiels, actuellement ce sont les ultrasons qui sont utilisés puisqu'ils ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale au sens propre du terme, comme je l'avais précisé, et qui sont efficaces, et qui finalement permettent une prise en charge des patients simplifiée, voire même ambulatoire.

Juste en connaissance, ces trois maladies des noyaux gris centraux ont trois cibles différentes, et la maladie de Parkinson est traitée au niveau du noyau sous-thalamique, la dystonie au niveau du globus pallidum et les tremblements invalidants au niveau du thalamus.

Mme le Dr HAJJAJI.- Je voulais poser deux petites questions. Je voulais savoir si c'était le seul dispositif qui mesurait les LFP ou s'il y en avait d'autres puisqu'a priori il y a cette technologie BrainSense. C'était ma première question.

La deuxième est la suivante. Les données que nous voyons ici sont essentiellement orientées Parkinson, si je ne me trompe pas. A-t-on des données sur les tremblements et la dystonie ? Je suppose que cela ne doit pas être simple d'en faire.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour votre première question, il y a également le système PERCEPT PC qui est inscrit sur la LPPR, qui était le premier système qui évaluait les signaux LFP,

mais qui est non rechargeable à la différence de PERCEPT RC. Les autres systèmes inscrits sur la LPPR ne sont a priori pas équipés de la technologie BrainSense.

Concernant votre deuxième question, pour PERCEPT RC pour l'instant nous avons de données uniquement dans la maladie de Parkinson. Nous n'avons pas eu de données pour les autres.

Mme le Dr HAJAJI.- Merci.

M. le Président.- Madame Lucet ?

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Merci. C'était la même question concernant les données sur les autres cibles que la maladie de Parkinson.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour ACTIVA RC, on avait des données dans la maladie de Parkinson, une série de cas dans la dystonie primaire généralisée et des données dans les trois indications retenues, une étude prospective. Pour ACTIVA RC, on avait un peu plus de données dans les autres indications. Dans la génération antérieure à PERCEPT RC, on avait davantage de données dans les indications retenues, mais pour PERCEPT RC, c'est uniquement dans la maladie de Parkinson.

M. le Pr CORNU.- La stimulation cérébrale profonde est une arrivée thérapeutique vraiment presque spectaculaire. Elle est bien sûr assise sur un long historique stéréotaxique neurochirurgical dont les cibles avaient bien été identifiées bien en amont, sauf pour le noyau sous-thalamique qui est d'introduction plus récente, mais qui a au moins 20-25 ans, avec, dans les bonnes indications, des résultats spectaculaires pour les patients, en sachant que dans le cas de la maladie de Parkinson, la maladie finit par progresser avec souvent une altération neurologique par rapport à l'état clinique au moment où les patients ont commencé à produire les premiers éléments de la maladie de Parkinson et dans tous les mouvements parasites et anormaux que subissent les patients.

M. le Président.- Françoise ?

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- J'ai un commentaire qui est beaucoup plus terre à terre que ce qui vient d'être dit. Si j'ai bien compris, il n'y a pas eu de modification d'ASA ou en tout cas de valorisation retenue entre ACTIVA RC et ACTIVA PC, ce qui fait qu'on se retrouve à peu près dans la même configuration entre PERCEPT RC et PERCEPT PC. Est-ce que j'ai bien compris ?

Le chef de projet, pour la HAS.- La dernière fois, c'était PERCEPT PC, qui était équipé de la technologie BrainSense, qui avait obtenu une ASA de niveau V par rapport à ACTIVA PC. Là on est effectivement dans la même configuration de PERCEPT RC par rapport à ACTIVA RC, PERCEPT RC étant équipé de la technologie BrainSense.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour les évolutions incrémentales proposées là, donc l'IRM à 3 Tesla et BrainSense, la commission avait octroyé des ASA V, sans données spécifiques.

M. le Président.- Béatrice ?

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- J'ai une question pour Philippe. Je perçois mal le bénéfice que l'on a à ce que ce soit un système rechargeable ou non rechargeable. Peux-tu nous en dire un peu plus ?

M. le Pr CORNU.- Si le système est rechargeable, c'est intéressant dans la mesure où finalement, cela doit garantir une meilleure longévité du dispositif.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- D'accord, mais en pratique, tous les combien est-ce que cela se recharge ?

M. le Pr CORNU.- C'est rechargé régulièrement par les patients. Je ne connais pas exactement la périodicité, mais en tout cas, c'est un dispositif utilisable de façon fiable sur plusieurs jours, je pense. Je n'ai pas le profil exact.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Combien de temps dure la non rechargeable ?

M. le Pr CORNU.- C'est en fonction des nécessités de stimulation au quotidien pour le patient, évidemment, mais en général, cela donne une durée entre 5 et 10 ans.

M. le Président.- Madame Hajjaji ?

Mme le Dr HAJJAJI.- J'ai encore besoin de précisions de Monsieur Cornu. Par rapport à ACTIVA, on peut finalement considérer que PERCEPT et ACTIVA fonctionnent de la même façon en dehors de cette histoire de recharge et d'autonomie. C'est bien cela ? Je pose la question parce que dans ACTIVA, la HAS avait bien retenu à l'époque l'histoire des tremblements et de la dystonie. Ma question bête est donc de savoir si on peut extrapoler la même chose pour PERCEPT.

M. le Pr CORNU.- Bien sûr, puisque le principe thérapeutique, c'est la stimulation cérébrale, comme on l'a vu, et en même temps, les cibles sont identiques donc à partir du moment où vous avez un dispositif qui a les capacités de traiter avec les mêmes modalités de stimulation pour les patients, l'effet thérapeutique est produit.

Après, il y a des intérêts qui sont au niveau du BrainSense dans le cas particulier ici, et nous l'avons vu dans le PERCEPT précédent, et qui à mon avis sont un peu une ouverture sur l'avenir de l'analyse de ces potentiels de champs locaux, et qui finalement conditionneraient à la fois une efficacité du traitement et en même temps l'individualisation de signaux qui devraient être

interprétés dans le sens de formes cliniques différentes, voire de maladies différentes, un peu en miroir de ce qui est dans l'épilepsie.

M. le Président.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres remarques ou demandes de précisions ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le Président.- Parfait. Je vous propose que nous passions au vote.

M. le Pr CORNU.- Je fais juste un commentaire. Ce qui serait intéressant, c'est d'avoir une EPI à la suite, puisqu'il y a beaucoup d'attente dans tous ces produits et je pense qu'une EPI serait intéressante pour préciser justement, dans ce qui est engagé comme futur, si dans l'utilisation, ce que l'on obtient est en adéquation avec nos attentes.

M. le Président.- Hubert, qu'en pensez-vous ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- Je n'aurais pas posé la question comme ça puisque le principe est un peu de se demander s'il nous manque des données au vu des conclusions qu'on pourra avoir issues du vote. Cela me paraît difficile parce que, pour être assez direct, si la commission vote une ASA V, cela me paraît difficile de demander une étude post-inscription. Cela ne permettra pas à l'entreprise, l'inscription du produit lui coûtera plus d'argent que de rester sur l'ancienne génération.

M. le Pr CORNU.- Je comprends l'argument et je le reçois. Pour nous, en tout cas, ce serait très intéressant.

Le chef de projet, pour la HAS.- Elle n'avait pas été demandée pour les concurrents non plus.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Comme elle n'a pas été demandée pour les concurrents, et comme elle n'a pas été demandée pour la précédente évolution entre ACTIVA et PERCEPT pour les autres indications, je ne pense pas que ce soit potentiellement quelque chose de faisable et de logique.

M. le Président.- Ne préjugeons pas du vote.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous ne proposons pas de modification par rapport à ce qui est revendiqué, cela correspond aux avis précédents pour PERCEPT PC, par exemple.

Mme LE FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter dans l'indication revendiquée, entre un SA suffisant, insuffisant ou une abstention.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

SA suffisant : unanimité.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour le comparateur, nous proposons de conserver le système rechargeable double canal ACTIVA RC, qui est la version antérieure. C'est ce qui avait été retenu pour PERCEPT PC. Nous avons retenu comme comparateur la version antérieure qui était ACTIVA PC.

Mme LE FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter une ASA IV, une ASA V ou vous abstenir.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

ASA V : 17 voix

ASA IV : 2 voix

M. le Président.- Merci beaucoup. Je pense que cela clôt l'idée de l'étude post-inscription.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous vous proposons de ne pas faire d'étude post-inscription, mais comme pour PERCEPT PC de leur demander qu'ils actualisent les données de leur analyse de suivi post-commercialisation. C'est ce qui avait été fait pour PERCEPT PC.

M. le Président.- Ok. Y a-t-il des oppositions ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le Président.- Je n'en vois pas. Ensuite, c'est une durée d'inscription de cinq ans ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le Président.- Parfait, je vous remercie.