

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA CNEDiMTS
3 novembre 2015

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 2)

Indication revendiquée :	Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de VERCISE dans le traitement de la dystonie primaire.

Données analysées :	- Avis de la CNEDiMTS du 15 juillet 2014 relatif à VERCISE. - Deux études non spécifiques : - o Une étude prospective, contrôlée, multicentrique en simple insu portant sur 22 patients dont les résultats de suivi sont disponibles à 1 an puis à 3 ans. - o Une étude contrôlée, randomisée en double insu portant sur 40 patients dont les résultats de suivi sont disponibles à 6 mois puis à 5 ans. - Données techniques relatives à VERCISE
---------------------	--

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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).
La demande porte sur l'extension d'indication de VERCISE au traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante.

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 tunnélisation...).

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 tunnélisation (avec canule pré-insérée)
 - une poignée pour l'outil de tunnélisation
- **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)

Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

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

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

VERCISE a été évalué pour la première fois par la Commission en 2014 dans le traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 05/05/2015 (Journal Officiel de la République Française du 12/05/2015).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Pour les produits du système de neurostimulation VERCISE :

DMIA, TÜV SÜD 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

¹ Arrêté du 05/05/2015 relatif à l'inscription du système de stimulation cérébrale profonde VERCISE de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 12/05/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 12/05/2015]

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 μ s, 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 40, 02/07/2015), 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
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale
AZMP002	Réglage secondaire ou reprogrammation transcutanée d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central
AAGB001	Ablation d'électrode intracérébrale, par voie transcutanée
AZGA001	Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central

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. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 15/07/2014, la Commission s'est prononcée, dans le traitement de la maladie de Parkinson, pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR, c'est-à-dire les systèmes : ACTIVA KINETRA, ACTIVA PC et LIBRA XP, sur la base des éléments suivants :

- Une étude spécifique à VERCISE prospective et non contrôlée portant sur 40 patients suivis à 12 mois et rapportant une action favorable sur les fonctions motrices ;
- 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.

Sur la base des éléments techniques disponibles, de ces études non spécifiques et de l'étude spécifique montrant une réduction significative des symptômes moteurs de la maladie, la Commission a estimé que les données d'efficacité des systèmes non-rechargeables étaient extrapolables au système VERCISE.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES

Dans la dystonie primaire généralisée, la demande repose sur les données relatives au système KINETRA (fabriqué par la société Medtronic) :

- Une étude prospective, contrôlée, multicentrique en simple insu (22 patients) publiée par Vidailhet et coll. en 2005² (suivi à 1 an) et 2007³ (suivi à 3 ans).

² Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N Engl J Med. 2005;352:459-467.

³ Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. Lancet Neurol. 2007; 6:223-229.

- Une étude contrôlée, randomisée en double insu (40 patients) publiée par Kuspch et coll.⁴ en 2006 (suivi à 6 mois) et par Wolkman et coll.⁵ en 2012 pour le suivi à long terme (5 ans).

Auteur	Type d'étude	Effectif	Résultats inhérents au critère de jugement principal (Echelle de dystonie Burke-Fahn-Marsden ou BFMDRS)																												
Vidailhet 2005 ² & Vidailhet 2007 ³	prospective, contrôlée, multicentrique en simple insu	22 patients atteints de dystonie	<table> <tr> <th>Score BFMDRS</th><th>Pré-opératoire</th><th>12 mois</th><th>36 mois</th></tr> <tr> <td>Moteur (0-120)</td><td>46,3 ± 21,3</td><td>21,0 ± 14,1*</td><td>19,8 ± 17,4**</td></tr> <tr> <td>incapacité (0-30)</td><td>11,6 ± 5,5</td><td>6,5 ± 4,9*</td><td>6,3 ± 4,9**</td></tr> </table> * p<0,001 **p<0,0001	Score BFMDRS	Pré-opératoire	12 mois	36 mois	Moteur (0-120)	46,3 ± 21,3	21,0 ± 14,1*	19,8 ± 17,4**	incapacité (0-30)	11,6 ± 5,5	6,5 ± 4,9*	6,3 ± 4,9**																
Score BFMDRS	Pré-opératoire	12 mois	36 mois																												
Moteur (0-120)	46,3 ± 21,3	21,0 ± 14,1*	19,8 ± 17,4**																												
incapacité (0-30)	11,6 ± 5,5	6,5 ± 4,9*	6,3 ± 4,9**																												
Kupsch 2006 ⁴ & Wolkman 2012 ⁵	étude contrôlée, randomisée en double insu	Patients atteints de dystonie - 20 avec stimulation active - 20 avec stimulation factice	Phase 1 : deux groupes de patients (l'un est stimulé et pas l'autre) <table> <tr> <th></th><th></th><th>Stimulation active</th><th>Stimulation factice</th></tr> <tr> <td>Score BFMDRS Moteur (0-120)</td><td>Pré-opératoire</td><td>40,2 ± 24,9</td><td>32,6 ± 24,3</td></tr> <tr> <td></td><td>A 3 mois</td><td>24,5 ± 22,8*</td><td>31,1 ± 24,0</td></tr> <tr> <td>Score BFMDRS incapacité (0-300)</td><td>Pré-opératoire</td><td>10,4 ± 6,2</td><td>9,6 ± 7,1</td></tr> <tr> <td></td><td>A 3 mois</td><td>6,5 ± 5,5*</td><td>8,5 ± 1,2</td></tr> </table> * p<0,001 Phase 2 : tous les patients sont stimulés <table> <tr> <th>Score BFMDRS</th><th>Pré-opératoire</th><th>6 mois</th><th>5 ans</th></tr> <tr> <td>Moteur (0-120)</td><td>43,4 ± 28,6</td><td>22,6 ± 21,2</td><td>18,2 ± 20,2**</td></tr> </table> **p<0,0001			Stimulation active	Stimulation factice	Score BFMDRS Moteur (0-120)	Pré-opératoire	40,2 ± 24,9	32,6 ± 24,3		A 3 mois	24,5 ± 22,8*	31,1 ± 24,0	Score BFMDRS incapacité (0-300)	Pré-opératoire	10,4 ± 6,2	9,6 ± 7,1		A 3 mois	6,5 ± 5,5*	8,5 ± 1,2	Score BFMDRS	Pré-opératoire	6 mois	5 ans	Moteur (0-120)	43,4 ± 28,6	22,6 ± 21,2	18,2 ± 20,2**
		Stimulation active	Stimulation factice																												
Score BFMDRS Moteur (0-120)	Pré-opératoire	40,2 ± 24,9	32,6 ± 24,3																												
	A 3 mois	24,5 ± 22,8*	31,1 ± 24,0																												
Score BFMDRS incapacité (0-300)	Pré-opératoire	10,4 ± 6,2	9,6 ± 7,1																												
	A 3 mois	6,5 ± 5,5*	8,5 ± 1,2																												
Score BFMDRS	Pré-opératoire	6 mois	5 ans																												
Moteur (0-120)	43,4 ± 28,6	22,6 ± 21,2	18,2 ± 20,2**																												

Ces études montrent, chez les patients en impasse thérapeutique atteints de dystonie primaire généralisée, une amélioration des symptômes dans les groupes traités par KINETRA, notamment en termes d'activités motrice et/ou de la vie quotidienne.

Aucune étude spécifique à VERCISE dans le traitement de la dystonie n'est fournie.
La demande repose sur une revendication d'équivalence entre VERCISE et les autres systèmes de stimulation cérébrale profonde bilatérale.

Le demandeur a synthétisé les paramètres de stimulation électrique des systèmes de stimulation cérébrale profonde actuellement commercialisés ; ils sont décrits dans le tableau suivant :

⁴ Kupsch A, Benecke R, Müller J et al, Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. N Engl J Med. 2006;355(19):1978-1990.

⁵ Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, et al. DBS study group for dystonia. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. Lancet Neurol. 2012 11(12):1029-1038.

	ACTIVA PC/RC	VERCISE
Ajustement	régulé en tension (PC et RC) régulé en courant (RC uniquement)	régulé en courant
Amplitude	0 - 10,5 V 0 - 25,5 mA	0,1- 20 mA
	(pas : 0,05V ou 0,1V)	Pas = 0,1mA
Largeur d'impulsion	60 à 450 μ s	10 à 450 μ s
	pas = 10 μ s	pas = 10 μ s
Fréquence	2 à 250 Hz 30 à 255 Hz	2 à 255 Hz
	Pas : de 1 Hz à 5 Hz en fonction de l'intervalle	pas variable de 3 Hz à 5 Hz
Alerte densité de charge	30 μ C/cm ² /phase	30 μ C/cm ² /phase
Programme	4	4
Mode de stimulation	continu, cyclique, intercalé	continu, cyclique, intercalé

Source : Données agrégées à partir des éléments fournis par BOSTON SCIENTIFIC SAS

Compte tenu des possibilités de réglage et d'ajustement en amplitude, en largeur d'impulsion et en fréquence des courants produits, le champ électrique généré au niveau de chacun des contacts de VERCISE devrait permettre un effet similaire à celui qu'auraient généré les systèmes de stimulation cérébrale profonde ACTIVA PC ou RC à l'exception des intensités les plus fortes qui ne peuvent pas être produites mais dont l'usage serait marginal voire exclu, selon le demandeur.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent que depuis le début de la commercialisation de VERCISE en Europe en juillet 2012 jusqu'à fin décembre 2014, 322 dispositifs ont été implantés. Deux signalements de vigilance ont été rapportés, survenus pendant la phase de test de programmation du système :

- Dans le premier cas, un médecin a 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.
- Dans le deuxième cas, l'incident n'est pas décrit.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, aucune nouvelle étude spécifique à VERCISE n'a été fournie ; l'argumentaire repose sur des données techniques. Les données de matériovigilance ont été actualisées et ne se distinguent pas de celles prises en compte antérieurement.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En première intention, la prise en charge des dystonies primaires est pharmacologique (antidopaminergiques, anticholinergiques, antispasmodiques, lévodopa notamment).

La stimulation cérébrale profonde est l'alternative de seconde intention pour les dystonies primaires invalidantes⁶. A ce titre, elle a remplacé les gestes de neurochirurgie fonctionnelle de type thalamotomie ou pallidotomie, ayant des effets indésirables liés aux d'imprécisions de la cible stéréotaxique et à la nécessité d'effectuer un geste bilatéral.

La limite de l'indication chirurgicale est principalement liée à l'état physiologique du malade (autorisant ou non une implantation chirurgicale avec un bon rapport bénéfice/risque).

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 pile, un neurostimulateur rechargeable est à envisager lors de son remplacement.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Dans le traitement de la dystonie primaire, la Commission considère que les données fournies concernant d'autres systèmes de stimulation cérébrale profonde ne sont pas extrapolables à VERCISE en raison de l'absence de données cliniques spécifiques dans l'indication revendiquée corroborant l'équivalence technique.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La dystonie primaire (ou idiopathique) généralisée est un trouble moteur héréditaire caractérisé par des contractions musculaires soutenues et involontaires entraînant des mouvements de torsion répétitifs. Les contractions surviennent lors de mouvements volontaires et peuvent persister pendant le repos, entraînant des postures anormales. La dystonie primaire généralisée débute le plus souvent dès l'enfance et peut toucher tous les muscles de l'organisme. La première localisation et l'évolution sont variables : la dystonie peut rester focalisée ou segmentaire. Le handicap peut aller jusqu'à une paralysie générale. Dans ses formes les plus graves, la dystonie peut compromettre la respiration, la déglutition et mettre en jeu le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données épidémiologiques disponibles au sujet de la dystonie mettent en évidence des prévalences variables selon les populations et pays étudiés. Une étude a estimé la prévalence globale de la dystonie en Europe, toutes formes confondues, à 152 (IC 142-162) par million d'habitants (dont dystonie focalisée : 117 par million ; dystonie segmentaire : 32 par million)⁷. Cette étude ne fournit pas de détails sur la prévalence de la dystonie primaire généralisée. Elle identifie néanmoins les prévalences des formes les plus fréquentes de dystonie focale : dystonie cervicale (57 par million, IC 51-63), blépharospasme (36 par million, IC 31-41) et crampe de l'écrivain (14 par million, IC 11-17). D'autres sources estiment qu'en Europe la prévalence de la dystonie généralisée est comprise entre 3 et 5 par million d'habitants⁸. La dystonie primaire généralisée est une maladie orpheline.

04.2.3. IMPACT

Le stimulateur VERCISE répond à un besoin déjà couvert.

⁶ Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP et al, A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol 2006 13:433-444.

⁷ Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000, 247, 787-792.

⁸ www.orpha.net Dystonie de torsion ; N° Orphanet : ORPHA256

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Dans le traitement de la dystonie primaire, la stimulation cérébrale profonde a un intérêt pour la santé publique. Néanmoins l'intérêt spécifique de VERCISE pour la santé publique ne peut être établi en l'absence de données spécifiques.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans le traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.