

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
8 septembre 2015
complétant l'avis du 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 3)

Indications retenues :	<i>L'indication retenue dans l'avis du 15 juillet 2014 est modifiée comme suit :</i> Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : • l'intérêt thérapeutique de VERCISE dans la réduction des symptômes de la maladie de Parkinson • 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 :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge de VERCISE (15/05/2020)

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 par la CNEDIMTS pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde bilatérale ou unilatérale inscrits sur la LPPR (cf. page 5)</i>
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 bilatérale dans l'indication retenue est d'environ 200 patients par an en primo-implantation et est au maximum de 500 patients par an.

Avis 1 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 société BOSTON SCIENTIFIC SAS demande les modifications suivantes :

- La modification du libellé de l'indication dans le traitement de la maladie de Parkinson. Le libellé revendiqué est précisé au paragraphe 1.3.
- L'actualisation des conditions de prise en charge dans le traitement de la Maladie de Parkinson (identique à celles retenues par la CNEDiMTS pour les autres systèmes de stimulation cérébrale profonde inscrits sur la LPPR).

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)

La demande modification des conditions d'inscription concerne l'indication suivante :

- Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.

(Libellé d'indication identique à celui retenu par la CNEDiMTS pour les autres systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal inscrits sur la LPPR).

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. La demande d'inscription ne concernait que les personnes atteintes 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 du 12/05/2015).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Pour les produits du système de neurostimulation VERCISE :

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]

DMIA, TUV SUD Product Service GmbH N°0123 (Allemagne).
Pour l'adaptateur B26 :
Classe III, BSI Group Deutschland GmbH N°0535 (Allemagne)

04 ANALYSE DES DONNEES

Pour le traitement de la maladie de Parkinson, la Commission a recommandé^{2,3,4} une évolution du libellé de l'indication et des modalités d'utilisation et de prescription des systèmes de stimulation cérébrale profonde bilatérale ou unilatérale inscrits sur la LPPR. La Commission estime que ces évolutions doivent également être appliquées à VERCISE.

Ainsi, la Commission considère que le service attendu du système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde VERCISE, tel que défini dans l'avis du 15 juillet 2014⁵, n'est pas modifié par l'évolution de ce libellé.

Dans le traitement de la maladie de Parkinson, le Service Attendu établi par la Commission dans son avis du 15 juillet 2014 n'est pas remis en cause.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé recommande la mise à jour du libellé de l'indication comme suit :

Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.

05 MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles retenues par la CNEDIMTS pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde bilatérale ou unilatérale inscrits sur la LPPR

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 médecin avec des compétences en neurophysiologie préopératoire, et un neuropsychologue ou un psychiatre, sous la responsabilité d'un coordinateur référent.

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

² Avis de la CNEDiMts du 16 juin 2015 relatif à ACTIVA, système de stimulation cérébrale profonde (SCP) comprenant ACTIVA RC, neurostimulateur double canal rechargeable. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4850_ACTIVA%20RC_16_juin_2015_%284850%29_avis_caviarde.pdf

³ Avis de la CNEDiMts du 10 février 2015 relatif à ACTIVA, système de stimulation cérébrale profonde (SCP) comprenant ACTIVA PC, neurostimulateur double canal. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4739_ACTIVA%20PC_10_fevrier_2015_%284739%29_avis%20caviarde.pdf

⁴ Avis de la CNEDiMts du 10 février 2015 relatif à ACTIVA, système de stimulation cérébrale profonde (SCP) comprenant ACTIVA SC, neurostimulateur simple canal. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4738_ACTIVA%20SC_10_fevrier_2015_%284738%29_avis%20caviarde.pdf

⁵ Avis de la CNEDiMts du 15 juillet 2014 relatif à VERCISE, système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/vercise.pdf>

- Un test aigu à la L-Dopa, pour valider et mesurer précisément la réactivité du patient à ce médicament (score UPDRS III en "off" et en "on", tests chronométrés ...) pour la maladie de Parkinson ;
- Une évaluation du tremblement et/ou du mouvement (clinique et vidéo ou analyse du mouvement) ;
- Une IRM encéphalique évaluant l'atrophie cérébrale et recherchant des anomalies contre indiquant l'intervention ;
- Une évaluation neuropsychologique (pour éliminer une démence débutante et s'assurer que le patient a les capacités cognitives et/ou bénéficie d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges)
- Un examen clinique général ;
- Une évaluation psychiatrique.

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

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

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

Le neurophysiologiste, déjà formé à l'électrophysiologie, doit avoir participé à 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.

Critères de sélection :

Dans l'indication définie comme le « *Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable* », les conditions supplémentaires de sélection des patients sont les suivantes :

1. Age inférieur à 75 ans ;
2. Maladie dopa-dépendante : réponse bonne ou excellente à la L-Dopa (en phase "on", le patient est autonome pour tous les gestes de la vie courante, le stade de Hoehn & Yahr est ≤ 3 sauf pour les formes où domine un tremblement unilatéral sévère) ;
3. a/ Présence de fluctuations motrices, avec des phases "off" invalidantes, dont la durée est ≥ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPDRS IV
OU
b/ Présence de dyskinésies :
 - dont la durée est ≥ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPDRS IV,
 - et l'incapacité liée à ces dyskinésies est ≥ 1 , définie par l'UPDRS IV.
4. Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par un impact sur l'autonomie (score Schwab & England $\leq 70\%$) ;
5. Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas (validé par un neurologue expert en maladie du mouvement) ;
6. Bon état général.

Critères de contre-indications :

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