

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

AVIS DE LA CNEDIMTS

9 février 2016

CONCLUSIONS**VERCISE PC**, système non rechargeable pour stimulation cérébrale profonde

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC NEUROMODULATION CORP (Etats Unis)

Seuls certains modèles et références proposés par le demandeur sont retenus (cf. page 3)

Indications retenues :	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.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : • l'intérêt thérapeutique de VERCISE PC 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 générateurs des 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 PC et LIBRA XP.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	- Avis de la CNEDiMTS du 15 juillet 2014 et du 8 septembre 2015 relatifs à VERCISE, système rechargeable de stimulation cérébrale profonde. - Données techniques relatives à VERCISE PC et à VERCISE.
---------------------	--

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 11).</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.
Population cible :	Ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe des générateurs de stimulation cérébrale profonde non rechargeable dans l'indication retenue serait, au maximum, de 950 patients par an dont 400 en primo-implantation.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Seules les références en gras ont été retenues par la Commission.

Gamme / Composant	Descriptif / Taille	Références
Kit de générateur d'impulsion implantable VERCISE PC	Un stimulateur implantable double canal non rechargeable	M365DB11400
Télécommande 2 VERCISE DBS	Une télécommande	M365DB52400
	Un kit de télécommande	M365DB55421A0
Electrode directionnelle	Une électrode directionnelle de 30 cm de longueur	M365DB2202300
	Une électrode directionnelle de 45 cm de longueur	M365DB2202450

Les électrodes non directionnelles M365DB220130DC0 et M365DB220145DC0 ainsi que l'extension de sonde M365NM3138550, compatibles avec VERCISE PC sont déjà inscrites sur la LPPR respectivement sous les codes 3428359 et 3462824.

Lorsque des électrodes associées à des extensions de sonde de marque Medtronic (modèles 7483, 3708640, 3708660, 3708695 exclusivement) sont déjà implantées, l'utilisation d'un adaptateur B26 ou M8 est nécessaire pour raccorder un stimulateur VERCISE PC à chacune de ces sondes.

01.2. CONDITIONNEMENT

- **Unitaire stérile** pour tous les éléments implantables ainsi que pour ceux non implantables nécessaires à l'intervention.
- **Unitaire non stérile** pour la télécommande.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE ET CONTRE-INDICATIONS

La demande d'inscription concerne les indications suivantes qui sont celles retenues par la CNEDIMTS pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde bilatérale ou unilatérale inscrits sur la LPPR :

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.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

VERCISE PC est une évolution du système rechargeable VERCISE¹, qui est par conséquent le comparateur revendiqué par le demandeur.

Compareur : Système rechargeable VERCISE

¹ 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>

01.5. NIVEAU D'ASA REVENDIQUE

Le demandeur ne revendique pas d'amélioration du service attendu (ASA de niveau V) par rapport au système rechargeable VERCISE.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

Le système de stimulation cérébrale profonde VERCISE (version rechargeable du système VERCISE PC) est inscrit par arrêté du 05/05/2015² au chapitre 4 du titre III de la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

DMIA, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le système VERCISE PC est un système implanté de stimulation cérébrale profonde non rechargeable comprenant :

- une ou deux **sondes**, en fonction du caractère unilatéral ou bilatéral des cibles de stimulation,
- une ou deux **extensions** raccordant la ou les sondes au générateur d'impulsions
- un **générateur d'impulsions**, nécessitant l'usage d'une **télécommande spécifique**

Le système VERCISE PC est un système de stimulation cérébrale profonde. Il s'agit de la version non-rechargeable du système VERCISE.

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 non-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 spécifique de VERCISE PC permet au patient de sélectionner un programme ou piloter le fonctionnement du stimulateur sans pouvoir modifier les réglages du médecin.

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 (couvercle de trou de trépan, adaptateur de sonde M8 ou B26) existent ; ils sont également mis à disposition par le fabricant.

Le stimulateur VERCISE PC produit des impulsions dont la durée est comprise entre 20 et 450 µs, à des fréquences allant de 2 à 255 Hz. Il est doté d'une batterie non-rechargeable

² Arrêté du 5 mai 2015 relatif à l'inscription du système de stimulation cérébrale profonde VERCISE de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS au titre III sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au JORF du 12 mai 2015.

dont les constituants principaux sont du lithium, du monofluorure de carbone (CFx) et de l'oxyde d'argent et de vanadium (SVO).

La durée de vie du stimulateur est préprogrammée, elle ne peut pas excéder 12 ans après l'activation de VERCISE PC. En pratique, la durée de vie réelle du stimulateur dépend de son utilisation. Lorsque le système atteint la fin de vie programmée ou lorsque sa batterie est épuisée, son remplacement, s'il est indiqué, nécessite un acte chirurgical.

Chaque sonde directionnelle est dotée de 8 contacts répartis sur 4 niveaux à son extrémité. Deux niveaux disposent de 3 contacts répartis de façon homogène autour de l'électrode. 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 ; l'électrode est dite directionnelle en raison de possibilité de ne pas activer les contacts qui ne sont pas dirigés vers la cible ou d'en moduler distinctement l'intensité.

Les durées de garantie sont :

- 2 ans pour le stimulateur VERCISE PC
- 1 an pour les sondes et les extensions

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.

Selon le demandeur, la sonde directionnelle permettrait de couvrir la zone ciblée tout en offrant l'avantage, par rapport à la sonde non directionnelle, de pouvoir moduler la zone de stimulation sur un plan radial, concentrant ainsi l'effet du champ électrique généré sur les tissus ciblés. Cette possibilité de modulation radiale serait intéressante notamment lorsque la cible stimulée est proche de structures susceptibles de générer des effets indésirables.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 41, 12/11/2015), 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
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. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Concernant le système VERCISE, version rechargeable de VERCISE PC, dans son avis du 15/07/2014¹, complété par l'avis du 8/09/2015³, 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 dans le traitement de la maladie de Parkinson, c'est-à-dire les systèmes : ACTIVA KINETRA, ACTIVA PC et LIBRA XP,

sur la base des éléments suivants :

- 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.
- Une étude (VANTAGE) spécifique à VERCISE prospective et non contrôlée portant sur 40 patients suivis à 12 mois.

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%.

La Commission a alors estimé que, sur la base de ces études et compte tenu des éléments techniques disponibles, les données d'efficacité des systèmes non-rechargeables étaient extrapolables au système VERCISE.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée clinique spécifique n'est disponible.

La demande repose sur une revendication d'équivalence entre VERCISE PC et VERCISE (version rechargeable de VERCISE PC dotée d'électrodes non directionnelles).

Générateur d'impulsions

Les données techniques suivantes comparant VERCISE PC et sa version rechargeable VERCISE ont été fournies par le demandeur.

³ Avis complétant du 8/09/2015, relatif à VERCISE, système rechargeable de stimulation cérébrale profonde. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2062595/fr/vercise-parkinson

Caractéristiques		VERCISE	VERCISE PC
Indications du marquage CE		Identiques	
Matériaux en contact avec le patient		Identiques	
Générateur	Volume	20,7cc	33cc
	Nombre de contacts potentiels	16 + contact boîtier	16 + contact boîtier
	Stockage de programme	Jusqu'à 4 programmes	Jusqu'à 4 programmes
	Connecteur	2 ports (2x8 contacts)	2 ports (2x8 contacts)
		Contacts ressort platine	Contacts ressort platine
		Encapsulation: Hysol Epoxy	Encapsulation: Hysol Epoxy
	Batterie	Batterie Lithium Rechargeable	Batterie Lithium/CFx/SVO Non rechargeable
	Durée de vie	Variable en fonction du niveau de stimulation Garantie 15 ans	Variable en fonction du niveau de stimulation 12 ans au maximum
Modalités de réglage			
Limite d'amplitude du stimulus		Contrôle par courant constant	
		20.0 mA (Pas: 0,1 mA)	
		(Limite par contact: 12,7mA)	
Largeur d'impulsion		10 µs - 450µs (Pas: 10µs)	20 µs - 450µs (Pas: 10µs)
Fréquence de stimulation		2 Hz - 255 Hz (Pas variable entre 2-6 Hz)	2 Hz - 255 Hz (Pas variable entre 2 -6 Hz)

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

Electrodes

Caractéristiques	Electrode 8 contacts standard Non directionnelle	Electrode 8 contacts directionnelle
Description	8 contacts identiques répartis linéairement sur 8 niveaux	8 contacts répartis sur 4 niveaux dont 6 (2,3 4 et 5, 6,7) répartis de manière circulaire sur 2 niveaux
Corps d'électrode (section)	9 lumières : 1 lumière centrale circulaire 8 lumières circulaires périphériques 1 câble par lumière	
Dimensions	Longueur: 30 ou 45 cm Diamètre: 1,3 mm	
Matériaux	Contact : Platine/Iridium (90/10) Tube : Polyurethane (Pellethane 55D)	
Nombre de contacts	8 contacts	
Longueur d'un contact	1,5 mm	
Espacement entre contact	0,5 mm	
Longueur total de la zone de contacts	15,5 mm	7,75 mm

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

04.1.1.3. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Il n'existe pas de données spécifiques à VERCISE PC issues d'essais cliniques.

Les événements indésirables relatifs à VERCISE et rapportés dans l'étude VANTAGE⁴ ont été pris en compte dans l'avis rendu par la CNEDiMTS en 2014¹. Sur 18 événements indésirables graves signalés chez 10/138 patients, cinq étaient 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).

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent que depuis le début de la commercialisation de VERCISE PC en septembre 2015 et jusqu'au 26 octobre 2015, ■■■■ stimulateurs ont été implantés, ■■■■ d'entre eux ont été associés à ■■■■ électrodes directionnelles. Ces dispositifs n'ont fait l'objet d'aucun signalement de matériovigilance.

Aucune donnée clinique spécifique à VERCISE PC n'a été fournie. Les données disponibles concernent VERCISE (version antérieure et rechargeable de VERCISE PC). Aussi, la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur VERCISE en faveur du générateur d'impulsion VERCISE PC, ces données impliquant l'utilisation d'électrodes non directionnelles.

Aucune donnée clinique spécifique des sondes directionnelles n'est disponible. La Commission considère que la similarité technique des sondes revendiquée par l'industriel, n'est pas suffisante pour que les données des sondes non directionnelles vues antérieurement par la CNEDiMTS soient extrapolées aux sondes directionnelles.

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.

⁴ Timmermann L, Jain R, Chen L, Maarouf M, Barbe MT, Allert N et al. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):693-701.

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.

Les stimulateurs à simple canal sont destinés à être raccordés à une seule électrode. Lorsque deux électrodes sont implantées, un stimulateur double canal est utilisé mais, dans certains cas notamment liés à la corpulence du patient, deux stimulateurs à simple canal peuvent être implantés.

L'inconvénient principal des systèmes de stimulation cérébrale non rechargeables est la nécessité d'une réimplantation lorsque la batterie cesse de fonctionner ; pour les systèmes rechargeables, le bénéfice potentiel de réduire le nombre de renouvellements est à mettre en balance avec les contraintes liées à la recharge régulière du dispositif par le patient ou par un tiers.

En primo implantation, le choix d'un système non rechargeable est privilégié mais la préférence du patient doit être prise en compte. Lorsque les capacités physiques, cognitives ou environnementales ne permettent pas d'envisager un système rechargeable, un système non rechargeable doit être choisi.

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.

Concernant les sondes directionnelles, l'orientation du champ électrique pourrait diminuer les effets indésirables associés à la stimulation cérébrale profonde. Toutefois en l'absence de données cliniques spécifiques, leur place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux sondes non directionnelles à 8 contacts n'est pas déterminée.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stimulateur VERCISE PC et à sa télécommande 2 VERCISE DBS en raison de l'intérêt de disposer d'un système non rechargeable.

Concernant les sondes directionnelles, en l'absence de données cliniques spécifiques, la Commission considère que l'intérêt de ces sondes ne peut être établi.

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. ÉPIDEMIOLOGIE 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 habitants⁵.

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, par exemple, l'exposition à des pesticides organochlorés de manière prolongée (agriculteurs) augmente le risque de développer la maladie de Parkinson.

Il existe des Syndromes Parkinsoniens de l'Adulte Jeune (SPAJ) qui regroupent les maladies de Parkinson débutant avant l'âge de 50 ans, dont la cause, la présentation clinique l'évolution et la prise en charge diffèrent de celles de la forme classique débutant après 60 ans. L'incidence du SPAJ est évaluée à 1,5/100 000 personnes/an entre 30 et 50 ans. Il y aurait entre 1000 et 2000 malades en France.

04.2.3. IMPACT

Le système VERCISE PC répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

VERCISE PC 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 du générateur VERCISE PC et de la télécommande nécessaire à son fonctionnement.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient 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.

⁵ Maladie de Parkinson, Guide du parcours de soins. HAS 2014.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. 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 :

- 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)
- 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 PC 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 », les conditions 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.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Les comparateurs retenus sont les générateurs des 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 PC et LIBRA XP.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Aucune donnée clinique ne compare VERCISE PC à un autre stimulateur.

La durée de vie moyenne de la batterie de VERCISE PC serait du même ordre que celle estimée^{1,6} à 5 ans pour les autres systèmes non rechargeables dans la maladie de Parkinson lorsque la stimulation est bilatérale.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du générateur VERCISE PC par rapport aux générateurs des 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 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 autres stimulateurs non rechargeables).

07.1. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

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.

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. Leur exploitation est effectuée à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France. Ce programme permet notamment

⁶ 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.

de dénombrer les patients traités au cours d'une année lors d'une ou plusieurs hospitalisations.

Le nombre de patients ayant eu au moins un séjour incluant un acte d'implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale (AALA004) ou un acte de remplacement (AAKA001), réalisé dans les établissements publics et privés, a évolué comme suit :

Code Acte	Libellé	Nombre de patients implantés			
		2011	2012	2013	2014
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale	529	515	544	562
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale	551	573	680	709
TOTAL		1080	1088	1224	1271

Source : PMSI, données issues du programme DIAMANT, ARS Ile de France

Cette progression de la population rejointe est due notamment à l'accroissement de l'activité de remplacement des générateurs.

Si on considère uniquement les patients traités pour une maladie de Parkinson (code CIM10 de diagnostic principal, relié ou associé : G20) en 2014, 404 patients ont été implantés et 528 patients ont bénéficié du remplacement de leur stimulateur. Au total, environ 950 patients ayant une maladie de Parkinson ont donc reçu un stimulateur simple ou double canal.

En 2014, aucun stimulateur rechargeable n'était pris en charge dans cette indication, par conséquent, la proportion actuelle des stimulateurs rechargeables ne peut pas être estimée.

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe des stimulateurs cérébraux (simple ou double canal) dans l'indication retenue serait, au maximum, de 950 patients par an dont 400 en primo-implantation.