

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****VERCISE PC**

Systeme non rechargeable pour stimulation
cérébrale profonde

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 12 avril 2022

Faisant suite à l'examen du 29 mars 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 12 avril 2022

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC NEUROMODULATION CORP (États Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#)

L'essentiel

Indications revendiquées :	Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England < 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, en primo-implantation
Service rendu (SR)	Insuffisant
Indications retenues :	Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England < 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, en remplacement d'un composant du système VERCISE PC
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Autres systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR dans l'indication retenue
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	3 ans

Données analysées	<p>Données spécifiques à la gamme VERCISE :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Avis de la CNEDiMITS du 15 juillet 2014 et du 8 septembre 2015 relatifs à VERCISE, système rechargeable de stimulation cérébrale profonde. – Avis de la CNEDiMITS du 09 juin 2016 relatif à VERCISE PC, système non rechargeable de stimulation cérébrale profonde <p>Nouvelles données spécifiques à la gamme VERCISE :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les résultats intermédiaires d'une étude contrôlée randomisée multicentrique avec recueil prospectif portant sur 160 patients suivis à 1 an dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du système rechargeable VERCISE – Les résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS portant sur 752 patients (21 patients en France) atteints de la maladie de Parkinson et implantés avec un système VERCISE dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE
<p>Éléments conditionnant le Service rendu (SR)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation 	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Celles mentionnées au chapitre 5.2.</p> <p>IRM compatibilité</p> <p>Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable VERCISE PC est non IRM compatible.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>Les résultats finaux de l'étude post-inscription en cours demandée par la Commission dans ses avis du antérieurs relatifs à VERCISE PC sont attendus pour le renouvellement d'inscription.</p>
<p>Population cible</p>	<p>À défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. À titre informatif, la population rejointe est d'environ 12 patients dans l'indication retenue.</p>

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Acte(s) associé(s)	6
4. Service rendu (SR)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de sante publique	17
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	18
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	19
5.1 Spécifications techniques minimales	19
5.2 Modalités d'utilisation et de prescription	19
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	21
6.1 Comparateur(s) retenu(s)	21
6.2 Niveau(x) d'ASR	21
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	21
8. Durée d'inscription proposée	21
9. Population cible	21
Annexes	23

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement 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).

1.2 Modèles et références

Descriptif	Références
Kit de générateur d'impulsion implantable VERCISE PC	M365DB11400
Télécommande 3 VERCISE DBS	M365DB52500
Kit de télécommande 3 VERCISE DBS	M365DB55521A0
Kit d'extension VERCISE	M365NM3138550

Les électrodes standard (conventionnelles), à savoir les références M365DB220130DC0 et M365DB220145DC0 ainsi que les électrodes directionnelles VERCISE CARTESIA, à savoir les références M365DB2202300 et M365DB220145DC0 compatibles avec le stimulateur VERCISE PC font l'objet d'évaluations séparées.

1.3 Conditionnement

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

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande de renouvellement 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 < 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé.* »

1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Les comparateurs revendiqués sont les autres systèmes de stimulation cérébrale non rechargeables actuellement inscrits à la LPPR.

1.4.3 ASR revendiquée(s)

Aucune amélioration du service rendu n'est revendiquée (ASR de niveau V).

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR pour le système VERCISE PC.

Le système VERCISE PC a été évalué pour la première fois par la Commission en 2016. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 27/01/2017 (Journal officiel du 03/02/2017) dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

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

- Une ou deux **sondes** standard ou directionnelles, 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 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.

¹ Arrêté du 27/01/2017 relatif à l'inscription du système VERCISE PC de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS au chapitre 4 du 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 03/02/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 14/02/2022]

Une ou deux électrodes, en fonction du caractère unilatéral ou bilatéral des cibles de stimulation, sont raccordées au générateur d'impulsions ; une extension est nécessaire entre chaque sonde et le générateur.

La sonde standard (ou non directionnelle) est dotée de 8 contacts répartis sur 8 niveaux de manière homogène. La 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 l'intensité.

Les durées de garantie sont :

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

3.3 Fonctions assurées

La stimulation cérébrale profonde (SCP) 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 sous contrôle radiologique, électrophysiologique et clinique principalement au niveau des régions cibles suivantes du cerveau :

- le noyau subthalamique (NST) pour la maladie de Parkinson (SCP-NST) ;
- le globus pallidus interne (GPi) pour la maladie de Parkinson et la dystonie (SCP-GPi) ;
- le noyau ventral intermédiaire (Vim) du thalamus pour les tremblements essentiels invalidants (SCP-Vim).

Le système VERCISE PC double canal permet d'effectuer une stimulation bilatérale ou unilatérale. La stimulation est modulable et réversible.

Dans la maladie de Parkinson, la stimulation du NST agit sur l'akinésie, la rigidité, le tremblement et la « dystonie du off ». La stimulation du GPi vise à atténuer notamment l'akinésie et la rigidité.

3.4 Acte(s) associé(s)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 68, applicable au 09/12/2021 et 01/01/2022), 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
AZGA001	Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale
AAMP387	Réglage secondaire d'un paramètre de système de stimulation cérébrale profonde
AAMP173	Réglage secondaire de plusieurs paramètres de système de stimulation cérébrale profonde
AAMP003	Réglage secondaire des paramètres de chaque plot de système de stimulation cérébrale profonde [cartographie]

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué plusieurs dispositifs de la gamme VERCISE à plusieurs reprises. Deux indications ont été évaluées : la maladie de Parkinson et la dystonie primaire chronique généralisée.

En l'absence de données spécifiques à VERCISE, la Commission a octroyé un avis insuffisant dans la dystonie primaire chronique généralisée dans son avis du 03/11/2015² relatif au système rechargeable VERCISE.

Les différents avis ayant un SA suffisant dans la maladie de Parkinson sont détaillés dans les tableaux ci-dessous.

Système non rechargeable

Dispositif / Date de l'avis	Indications retenues	Données analysées	ASA/ASR	Comparateur
VERCISE PC (double canal) 09/02/2016 ³	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	- Avis de la CNEDiMITS 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.	ASA V	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

Systèmes rechargeables

Dispositif / Date de l'avis	Indications retenues	Données analysées	ASA/ASR	Comparateur
VERCISE (double canal) 15/07/2014 ⁴	Traitement de la Maladie de Parkinson, répondant à la dopathérapie, insuffisamment contrôlée par les médicaments	1 étude spécifique à VERCISE prospective et non contrôlée portant sur 40 patients suivis à 12 mois 5 études non-spécifiques : - 3 études randomisées et multicentriques, portant respectivement 251, 366 et 159 patients dont le suivi a été de 12, 24 et 36 mois	ASA V	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
VERCISE (double canal) 08/09/2015 ⁵ (avis complétant du 15/07/2014)	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	- 1 étude comparative et non randomisée, portant sur 59 patients dont le suivi médian a été de 5,3 ans [5,0 ;5,7] - 1 étude rétrospective, portant sur 69 patients suivis à 4 ans		

² Avis de la Commission du 03/11/2015 relatif au système VERCISE, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2015 [\[lien\]](#)

³ Avis de la Commission du 09/02/2016 relatif au système VERCISE PC, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2016 [\[lien\]](#)

⁴ Avis de la Commission du 15/07/2014 relatif au système VERCISE, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2014 [\[lien\]](#)

⁵ Avis de la Commission du 08/19/2015 relatif au système VERCISE, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2015 [\[lien\]](#)

cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.

Comme pour les autres systèmes de stimulation profonde, la Commission a subordonné le renouvellement d'inscription 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 ;
- d'évaluer l'impact de la contrainte liée à la recharge périodique du système sur la qualité de vie des patients (uniquement pour les versions rechargeables).

4.1.1.2 Nouvelles données spécifiques à la gamme VERCISE

Les éléments de preuve spécifiques fournis par le demandeur s'appuient sur :

- Les résultats intermédiaires de l'étude contrôlée randomisée INTREPID de Vitek et al., 2020⁶
- Les résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS portant sur les patients atteints de la maladie de Parkinson et pour lequel les rapports d'étude (1 pour le monde⁷ et 1 pour la France⁸) et le protocole⁹ ont été fournis.

Publication de Vitek et al., 2020 (détaillé dans l'annexe 1)

Il s'agit de l'essai INTREPID qui est une étude multicentrique contrôlée randomisée en double aveugle les 3 premiers mois puis en ouvert jusqu'à 5 ans de suivi. La publication de Vitek et al. porte sur les résultats intermédiaires à 1 an de suivi.

Le critère de jugement principal était la différence, entre la visite post implantation et celle à 3 mois post randomisation, du nombre moyen d'heures d'éveil par jour (phase ON) avec un bon contrôle des symptômes, sans dyskinésie gênante et sans augmentation des médicaments antiparkinsoniens, calculée à l'aide du journal quotidien du patient.

L'étude se déroulait en 2 phases :

- Lors de la première phase qui durait 3 mois, le patient et l'évaluateur étaient en aveugle. Les patients étaient randomisés suivant un rapport 3 : 1 dans 2 groupes : actif et contrôle. Les patients des 2 groupes étaient implantés avec le système rechargeable VERCISE pour une stimulation bilatérale du noyau subthalamique. Des électrodes standard avaient été utilisées. Le groupe actif avait une stimulation active et le groupe contrôle une stimulation subthérapeutique ;
- La seconde phase était en ouvert et tous les patients recevaient une stimulation active.

Pour la 1ère phase de l'étude, entre 17/05/2016 et 30/11/2017, 160 patients étaient randomisés dans 2 groupes de traitement : 121 dans le groupe actif et 39 dans le groupe contrôle.

⁶ Vitek JL, Jain R, Chen L, Tröster AI, Schrock LE, House PA et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study. *Lancet Neurol.* 2020 Jun;19(6):491-501.

⁷ Registry of Deep Brain Stimulation With the VERCISE System : Vercise DBS Registry. Preliminary Clinical Study Report (complete population). Boston Scientific, 21/07/2021

⁸ Registry of Deep Brain Stimulation With the VERCISE System : Vercise DBS Registry. Preliminary Clinical Study Report (France subjects only). Boston Scientific, 16/07/2021

⁹ Registry of Deep Brain Stimulation With the VERCISE System : Vercise DBS Registry. Clinical Investigation Plan. Protocole 90863095 – Version AF. Boston Scientific, 18/08/2020

Résultats du critère de jugement principal

	Groupe actif n=121	Groupe contrôle n=39	Total n=160		
	Différence entre inclusion et 3 mois Moyenne (EC) [n]		Différence entre les 2 groupes Moyenne (EC)	IC 95 %	p
Période ON sans dyskî- nésie gênante et sans augmentation des médi- caments en heures	3,74 (4,79) [118]	0,72 (3,56) [38]	3,03 (4,52)	[-1,3 ; 4,7]	< 0,0001

Résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS Parkinson

Il s'agit des résultats intermédiaires du registre multicentrique, observationnel avec recueil prospectif.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique sensible à la lévodopa et non suffisamment contrôlée par les médicaments.

Le suivi était prévu pour 3 ans avec des visites intermédiaires à 26 semaines, 52 semaines et 2 ans.

Les critères d'évaluation d'efficacité et de sécurité étaient multiples et sans hiérarchisation.

L'inclusion de 1000 patients à travers 150 centres dans le monde était prévue. Aucune hypothèse n'était définie a priori et le nombre de sujets nécessaires n'était pas calculé.

Tous les patients de plus de 18 ans recevant un système VERCISE était éligible pour être inclus dans le registre.

Résultats

Entre le 4 mars 2014 et le 12 janvier 2021, 43 centres situés en Amérique, Europe et Asie avaient inclus 822 patients et 752 étaient implantés avec un système VERCISE.

En France, 13 établissements avaient été sollicités parmi les 21 établissements publics planteurs de SCP pour participer à cette étude. Ils avaient été sélectionnés en fonction de leur représentativité géographique et de leur volume d'activité.

Au 31 décembre 2020, 3 établissements étaient ouverts et avaient inclus 23 patients. Les autres établissements avaient refusé ou n'avaient pas répondu. La 1^{ère} inclusion avait eu lieu le 23 avril 2018.

Les 23 patients inclus en France représentaient environ 1,3 % de l'activité annuelle d'implantation de la stimulation cérébrale profonde en France en 2019, soit 4,8% de la part de marché de Boston Scientific.

Liste des établissements français participant à l'étude et autres centres internationaux

Pays	Nombre de patients n (%)	Nombre de patients im- plantés n (%)
Centres France (N=3)	23 (2,8%)	21 (2,8%)
– CHU Henri Mondor	20 (2,4%)	20 (2,7%)
– Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer	2 (0,24%)	0 (0,0%)
– Fondation Ophthalmologique Adolphe de Rothschild	1 (0,12%)	1 (0,1%)
Autres centres internationaux (N=40)	799 (97,2%)	731 (97,2%)
Total	822 (100 %)	752 (100 %)

Pour la France, un registre de non-inclusion avait été mis en place comptant 34 patients non inclus du CHU Henri Mondor.

Caractéristiques des patients

	Patients implantés Monde (n=752)	Patients implantés France (n=21)
Age moyen (années)	60,5 (8,7) [750]	62 (5,87) [21]
Sexe		
– Homme	69,3% (521/752)	61,9% (13/21)
– Femme	30,5% (229/752)	38,1% (8/21)
Durée moyenne de la maladie - Moyenne (EC) [n]	10,3 (4,76) [749]	11,4 (6,93) [21]
Score Hoehn &Yahr¹⁰ (meds off) inclusion		
– Hoehn &Yahr > 3	16,2% (122/752)	19,0% (4/21)
– Hoehn &Yahr ≤ 3	70,5% (530/752)	71,4% (15/21)
Primo implantation	99,1 % (745/752)	95,2 % (20/21)

La durée moyenne de suivi était de 958 ± 654 jours (médiane : 798 jours et étendue : 12 – 2 498 jours) pour les patients implantés dans le monde et de 582 ± 262 jours (médiane : 595 jours et étendue : 42 - 994 jours) pour les patients implantés en France.

Caractéristiques des dispositifs utilisés

	Patients implantés Monde (n=752)	Patients implantés France (n=21)
Type de stimulateur		
Non rechargeable	34,7 % (261/752)	76,2 % (16/21)
Rechargeable	65,0 % (489/752)	23,8 % (5/21)
Type d'électrode		
Directionnelle	81,1 % (610/752)	95,2 % (20/21)
Conventionnelle	18,4 % (138/752)	0 % (0/21)
Provenant d'un autre fabricant	0,9 % (7/752)	4,8 % (1/21)

Des analyses en sous-groupes avaient été menées en fonction du type de stimulateur (rechargeable ou non rechargeable) et du type d'électrode (conventionnelle ou directionnelle).

¹⁰ Échelle de Hoehn et Yahr évalue la sévérité de la maladie de Parkinson en 8 stades entre 0 à 5 (0=normal, 5=grabataire). Le stade 3 correspond à la maladie bilatérale légère à modérée : une certaine instabilité posturale, physiquement autonome.

Score MDS-UPDRS III¹¹ en condition médicaments OFF (examen moteur)

Visites de suivi	Patients implantés Monde (n=752)			Patients implantés France (n=21)
	Tous Moyenne (EC) [IC 95%] n/nombre de patients ayant réalisé la visite	Stimulateur		Tous Moyenne (EC) [IC 95%] n
		Rechargeable Moyenne (EC) [IC 95%] n	Non rechargeable Moyenne (EC) [IC 95%] n	
Inclusion	45,8 (15,05) [44,6 ; 47,0] n=633/752	45,8 (15,50) [44,3 ; 47,3] n=404	45,8 (14,25) [43,9 ; 47,7] n=229	34,4 (11,44) [28,9 ; 39,9] n=19
Modification de l'inclusion à 26 semaines	-18,8 (17,65) [-22,0 ; -15,5] n=116/595	-19,9 (17,68) [-24,3 ; -15,6] n=67	-17,2 (17,65) [-22,2 ; -12,1] n=49	NR
Modification de l'inclusion à 52 semaines	-15,7 (17,81) [-17,9 ; -13,4] n=240/511	-18,6 (17,31) [-21,7 ; -15,6] n=125	-12,4 (17,86) [-15,7 ; -9,1] n=115	-16,3 (13,07) [-23,5 ; -9,0] n=15
Modification de l'inclusion à 2 ans	-17,1 (17,33) [-22,0 ; -12,2] n=51/318	-16,1 (19,97) [-24,0 ; -8,2] n=27	-18,2 (14,13) [-24,2 ; -12,3] n=24	NR

En condition médicaments OFF, le patient n'avait pas pris ses médicaments antiparkinsoniens la nuit précédant la visite. À 2 ans de suivi, sur les 318 patients ayant réalisé la visite de suivi, le score MDS-UPDRS est disponible pour 51 patients soit des données manquantes pour 84 % des patients, lié à l'absence de réalisation de cet examen dans tous les centres participants.

Score PDQ-39¹² (qualité de vie)

Visites de suivi	Patients implantés Monde (n=752)			Patients implantés France (n=21)
	Tous Moyenne (EC) [IC 95%] n/nombre de patients ayant réalisé la visite	Stimulateur		Tous Moyenne (EC) [IC 95%] n
		Rechargeable Moyenne (EC) [IC 95%] n	Non rechargeable Moyenne (EC) [IC 95%] n	
Inclusion	29,2 (14,01) [28,2 ; 30,2] n=740/752	29,6 (14,51) [28,4 ; 30,9] n=484	28,2 (12,92) [26,6 ; 29,8] n=254	29,5 (11,82) [24,0 ; 35,1] n=20
Modification de l'inclusion à 26 semaines	-6,1 (13,30) [-7,2 ; -5,0]	-6,0 (13,89) [-7,4 ; -4,5]	-6,3 (12,35) [-8,0 ; -4,6]	-6,1 (10,73) [-11,7 ; -0,6]

¹¹ L'échelle MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) évalue l'évolution des symptômes de la maladie de Parkinson. Elle est constituée de 4 sections dont la section III (MDS-UPDRS III) permettant de réaliser un examen moteur. Score entre 0 (meilleur état) et 132 (pire état). Une diminution de 5 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative.

¹² L'échelle PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39) est un auto-questionnaire constitué de 39 items évaluant la qualité de vie des patients. 8 dimensions sont évaluées : mobilité, activités de la vie quotidienne, bien-être affectif, gêne psychologique, soutien social, troubles cognitifs, communication et inconfort physique. Score entre 0 (meilleur état) et 100 points (pire état). Une diminution de 4,7 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative.

Visites de suivi	Patients implantés Monde (n=752)			Patients implantés France (n=21)
	Tous Moyenne (EC) [IC 95%] n/nombre de patients ayant réalisé la visite	Stimulateur		Tous Moyenne (EC) [IC 95%] n
		Rechargeable Moyenne (EC) [IC 95%] n	Non rechargeable Moyenne (EC) [IC 95%] n	
	n=556/595	n=345	n=209	n=17
Modification de l'inclusion à 52 semaines	-5,0 (13,64) [-6,2 ; -3,7] n=475/511	-4,9 (13,97) [-6,5 ; -3,3] n=293	-5,2 (13,13) [-7,1 ; -3,3] n=181	-7,3 (9,76) [-12,5 ; -2,1] n=16
Modification de l'inclusion à 2 ans	-2,4 (14,84) [-4,1 ; -0,7] n=294/318	-1,4 (14,81) [-3,6 ; 0,9] n=176	-3,8 (14,84) [-6,6 ; -1,1] n=116	1,3 (14,65) [-14,1 ; 16,7] n=6

Au moment du gel de la base, 86 patients (11,4 %) dans le monde étaient sortis de l'étude. Les principaux motifs étaient les suivants :

- Retraits des consentements (n = 33),
- Perdus de vue (n = 18),
- Décision du médecin (n = 11),
- À la suite d'un événement indésirable (n = 8).

4.1.1.3 Événements indésirables

Étude de Vitek et al., 2020 (détaillé dans l'annexe 1)

1ère phase : double aveugle

Au total, 26 EI graves chez 20 patients avaient été rapportés : 18 EI graves dans le groupe actif et 8 EI graves dans le groupe contrôle.

Aucun EI grave relatif à la stimulation n'avait été rapporté dans les 2 groupes.

Les principaux types d'EI graves étaient : les infections (9 événements chez 9 patients) et la confusion post opératoire (4 événements chez 4 patients).

2ème phase : ouvert et stimulation active pour tous les patients

Au total 8 EI graves chez 7 patients (4,4 %) avaient été rapportés dont 2 liés au matériel (œdème au niveau du site de l'implant et déhiscence de la plaie), 2 liés à la stimulation (manie et tentative de suicide) et 4 liés à l'intervention (œdème au niveau du site de l'implant, infection de la plaie, déhiscence de la plaie et tentative de suicide).

Résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS Parkinson

	Monde n=752		France n=21	
	Nombre d'EI	Nombre de patients / nombre de patients implantés (%)	Nombre d'EI	Nombre de pa- tients / nombre de patients im- plantés (%)
EI totaux	486	260/752 (34,6)	7	3/21 (14,3)
EI graves	395	216/752 (28,7)	2	2/21 (9,5)
– Aggravation des symptômes de la ma- ladie de Parkinson	25	22/752 (2,9)	Non concerné	
– Infection du site de l'implant	29	21/752 (2,8)	2	2/21 (9,5)
– Altération de la cicatri- sation	10	10/752 (1,3)	Non concerné	
– Troubles de la marche	10	9/752 (1,2)		
EI non graves	90	73/752 (9,7)	5	2/21 (9,5)
EI liés au dispositif (in- tervention, matériel ou stimulation)	256	160/752 (21,3)	7	3/21 (14,3)
EI graves liés au dispo- sitif	179	111/752 (14,8)	2	2/21 (9,5)
– Infection du site de l'implant	29	21/752 (2,8)	2	2/21 (9,5)
– Altération de la cicatri- sation	9	9/752 (1,2)	Non concerné	
– Troubles de la marche	9	8/752 (1,1)		
– Aggravation des symptômes de la ma- ladie de Parkinson	11	8/752 (1,1)		

Explantation

Dans le monde, 17 explantations chez 17 patients (2,3 %) avaient été rapportés :

- Explantation du système entier pour 11 patients (stimulateurs : 5 stimulateurs non rechargeables, 3 stimulateurs rechargeables, 3 non renseignés ; électrodes : 9 électrodes directionnelles, 2 électrodes standards) ;
- Explantation du stimulateur seulement pour 6 patients (2 stimulateurs non rechargeables, 2 stimulateurs rechargeables, 2 non renseignés).

Parmi eux, 14 patients avaient un EI associé (infection (11), œdème (n = 1), problème de cicatrisation (n = 1) et déhiscence de la plaie (n = 1)).

Remplacements et révisions

Au total, 26 patients (5,7 %) avaient eu leur système ou l'un des composants de leur système remplacé à la suite d'une explantation. Sur les 752 patients, 6 (0,8 %) avaient eu une révision chirurgicale liés à leur stimulateur dont 4 liés à un EI.

Décès

Sept décès (0,9 %) avaient été rapportés dont 2 liés à la stimulation cérébrale profonde :

- 1 lié à l'intervention et le dispositif : œdème cérébral extensif après explantation de l'électrode due à un abcès
- 1 lié à l'intervention : hémorragie post opératoire

Matérovigilance

Stimulateur VERCISE PC

Entre 2016 et le 30 juin 2021, les données de matériovigilance transmises par le demandeur rapportent un taux d'incidence d'événements de 8,2 % dans le monde (368 événements chez 140 patients). Les événements rapportés sont :

- Chirurgie (n=70)
- Incident, absence de problème identifié sur le dispositif (n=28)
- Message de fin de vie de la batterie (n=19)
- Indicateurs de remplacement électif (n=18)
- Intervention supplémentaire requise (n=16)
- Décharge prématurée de la batterie (n=14)
- Infection (n=13)
- Signalement d'une défectuosité du dispositif n'ayant pas entraîné d'évènement sur le patient (n=10)

Extension (8 contacts)

Entre 2016 et le 30 juin 2021, les données de matériovigilance transmises par le demandeur rapportent un taux d'incidence d'événements de 2,8 % dans le monde (934 événements chez 270 patients). Les événements rapportés sont :

- Chirurgie (n=193)
- Incident, absence de problème identifié sur le dispositif (n=128)
- Infection (n=82)
- Intervention supplémentaire requise (n=67)
- Signalement d'une défectuosité du dispositif n'ayant pas entraîné d'évènement sur le patient (n=33)
- Impédance élevée (n=28)
- Infection staphylocoque doré (n=22)

4.1.1.4 Données manquantes

Les résultats du rapport final du registre mis en place pour le système VERCISE PC dans le cadre de la demande d'étude post-inscription de la Commission pour le renouvellement d'inscription, ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer les événements indésirables survenant au cours de la neuromodulation cérébrale profonde en vie réelle, demeurent manquants.

4.1.1.5 Bilan des données

En termes de données spécifiques, les résultats intermédiaires de l'étude contrôlée randomisée INTREPID et du registre post commercialisation VERCISE DBS visant à répondre à la demande de l'étude post inscription sont disponibles :

À 3 mois de suivi, les résultats de l'essai INTREPID rapportent une augmentation en moyenne de 3 heures d'éveil par jour avec un bon contrôle des symptômes, sans dyskinésie gênante et sans

augmentation des médicaments antiparkinsoniens avec un système VERCISE actif par rapport au groupe sans stimulation active.

D'après le registre VERCISE DBS portant sur 752 patients implantés avec un système VERCISE dont 21 en France, le taux d'EI était de 34,6 % (486 événements chez 260 patients), principalement des EI graves avec un taux de 28,7 % (395 événements chez 216 patients). Les principaux EI graves étaient :

- Aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson (2,9 %),
- Infection du site de l'implant (2,8 %),
- Altération de la cicatrisation (1,3 %),
- Troubles de la marche (1,2 %).

De plus, ces premiers résultats rapportent un taux d'explantation de 2,3 %, de remplacement d'au moins d'un des composants de 5,7 % et de révision de 0,8 %. Deux décès liés à la stimulation ont également été rapportés.

Concernant les critères d'efficacité, une amélioration cliniquement significative du score MDS-UPDRS III est rapportée. Toutefois, 2 ans de suivi, ce résultat n'est pas disponible chez la majorité des patients ayant réalisé leur visite de suivi (84 % des patients). Le score de qualité de vie PDQ-39 rapporte une amélioration cliniquement significative jusqu'à 1 an et à 2 ans de suivi, l'amélioration de ce score n'est plus cliniquement significative par rapport à l'inclusion.

Au total, ces résultats restent difficilement interprétables au regard des limites suivantes :

- Absence de critère de jugement principal,
- Aucune hypothèse n'avait été faite pour le calcul du nombre de sujets nécessaires,
- Une part importante de patients (11,4 %) sortis de l'étude déjà au moment de l'analyse intermédiaire,
- La représentativité du registre par rapport au nombre total de patients implantés, notamment en France (moins de 5 % des patients implantés en France par an avec un dispositif VERCISE),
- Des données manquantes notamment pour le score MDS-UPDRS.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la maladie de Parkinson, la SCP est un traitement réservé aux patients dont la qualité de vie est altérée du fait du mauvais contrôle médicamenteux de l'état moteur (dyskinésies invalidantes liées au traitement médicamenteux et fluctuations d'effet thérapeutique). 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. À 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 envisagée¹³ :

- perfusion continue d'apomorphine à l'aide d'une pompe externe programmable : traitement d'appoint lorsque l'administration discontinue d'apomorphine n'est plus adaptée, dans certaines formes sévères de la maladie de Parkinson et en l'absence d'indication de SCP ;

¹³ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Maladie de Parkinson. 2016 [\[lien\]](#)

- administration entérale de lévodopa-carbidopa directement dans le duodénum à l'aide d'une pompe portable par une sonde à demeure mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée : traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa et en l'absence d'indication de SCP ;
- stimulation cérébrale profonde.

Selon les recommandations du NICE¹⁴ sur la prise en charge de la maladie de Parkinson en 2017, la SCP doit être réservée aux patients atteints de la maladie de Parkinson au stade avancé dont les symptômes ne sont plus contrôlés par les traitements médicamenteux.

L'étude EARLYSTIM¹⁵ a montré l'intérêt d'une prise en charge plus précoce de la maladie de Parkinson dopa-dépendante, c'est-à-dire y compris chez des patients à un stade de Hoehn & Yahr < 3, dès lors que des troubles moteurs gênants apparaissent par échappement à l'effet thérapeutique des médicaments dopaminergiques. Cette situation est caractérisée par la présence d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England \leq 70% à certains moments de la journée).

Le traitement par SCP est préféré à la chirurgie lésionnelle (thalamotomie, pallidotomie), 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.

Selon l'American Association of Neurological Surgeons (AANS) et le Congress of Neurological Surgeons (CNS)¹⁶, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (niveau de preuve I) :

- « La SCP du NST (SCP-NST) bilatérale est au moins aussi efficace que la SCP du GPi (SCP-GPi) bilatérale pour le traitement des symptômes moteurs ;
- Il est préférable de réaliser une SCP-NST bilatérale au lieu d'une SCP-GPi lorsque l'objectif principal de la chirurgie est la réduction des médicaments dopaminergiques ;
- Il est préférable de réaliser une SCP-GPi bilatérale au lieu d'une SCP-NST :
 - Lorsque la réduction du traitement médicamenteux n'est pas anticipée et que l'objectif est de réduire la gravité des dyskinésies « sous traitement médicamenteux » ;
 - S'il y a des préoccupations importantes au sujet du déclin cognitif du patient (vitesse de traitement et mémoire de travail) tout en tenant compte des autres objectifs de la chirurgie ;
 - S'il existe un risque important de dépression chez un patient tout en tenant compte des autres objectifs de la chirurgie.
- Il n'y a pas de raison de recommander une SCP bilatérale dans une cible plutôt que dans l'autre lorsque l'objectif est d'améliorer la qualité de vie d'un patient implanté par SCP pour la maladie de Parkinson,
- Il n'y a pas suffisamment de données de haut niveau de preuve pour recommander la SCP bilatérale dans une cible par rapport à l'autre afin de minimiser le risque d'effets indésirables liés à la chirurgie. »

Systèmes non rechargeables versus rechargeables

Sauf exception, un stimulateur 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 batterie, un stimulateur

¹⁴ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults. 2017. [\[lien\]](#)

¹⁵ Schüpbach WM, Rau J, Knudsen K et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med. 2013;368(7):610-622.

¹⁶ Rughani A, Schwab JM, Sidiropoulos C, Pilitsis J, Ramirez-Zamora A, Sweet JA, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation for the Treatment of Patients With Parkinson's Disease: Executive Summary. Neurosurgery. 1 juin 2018;82(6):753-6

rechargeable est à envisager lors de son remplacement. L'inconvénient principal des systèmes de SCP non rechargeables est la nécessité d'une réimplantation lorsque la batterie cesse de fonctionner.

Au vu des données disponibles, la Commission estime que le système VERCISE PC a un intérêt dans la stratégie thérapeutique dans 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, en remplacement d'un composant du système VERCISE PC. Étant donné la disponibilité d'autres systèmes de stimulation cérébrale IRM compatibles, la Commission considère que le système VERCISE PC n'a plus d'intérêt en primo-implantation.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données disponibles relatives à la gamme VERCISE rapportent des éléments en faveur de son utilisation au regard des résultats fonctionnels et des complications dans la maladie de Parkinson. Le système VERCISE PC est non IRM compatible et par ailleurs, d'autres systèmes de stimulation cérébrale profonde IRM compatibles sont disponibles dans la maladie de Parkinson.

Au vu de ces éléments, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système de stimulation cérébrale profonde VERCISE PC dans 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, en remplacement d'un composant du système VERCISE PC. En cas de primo-implantation, la Commission a considéré que le système VERCISE PC n'a plus d'intérêt thérapeutique.

4.2 Intérêt de sante publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

La maladie de Parkinson est une affection chronique 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 : akinesie/bradykinésie/hypokinésie (difficulté d'initiation, lenteur et pauvreté du mouvement), hypertonie musculaire (rigidité dite "extrapyramidale", touchant à la fois le rachis et les membres), tremblements au repos et parfois une instabilité posturale. 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.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La maladie de Parkinson (MP) est la cause la plus fréquente des syndromes parkinsoniens et la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer.

Prévalence

Selon la Fédération Française de Neurologie, « la prévalence de la MP atteint 2% de la population après 65 ans, soit environ 150 à 200 000 patients en France »¹⁷ (au 1er janvier 2019, 2% des personnes > 65 ans équivalent donc à **environ 250 000**¹⁸). Cette estimation confirme les données retenues dans le cadre du plan maladies neurodégénératives 2014-2019, qui dénombre, en 2013, **195 200 personnes** prises en charge pour la maladie de Parkinson. Une étude publiée en 2018 réalisée par Santé Publique France à partir des données nationales françaises de remboursement des médicaments antiparkinsoniens, indique qu'au 31 décembre 2015, **166 712 personnes** de 20 ans et plus étaient traitées pour la MP soit une prévalence de 0,25%. La prévalence augmente avec l'âge de manière continue entre 45 et 80 ans avant d'atteindre un pic entre 85 et 89 ans et de diminuer ensuite. Parmi l'ensemble des patients, 14 % était âgés de moins de 65 ans. Après standardisation directe sur l'âge, la prévalence est globalement 1,56 (IC_{95%} = 1,52-1,59) fois plus élevée chez les hommes (0,317%) que chez les femmes (0,203%)¹⁹.

Incidence

En 2015, **25 842 personnes/an** de 20 ans et plus étaient nouvellement traitées pour une maladie de Parkinson en France soit 0,039% ou 39 nouveaux cas/100 000 personnes par an. Parmi les nouveaux patients, 4 319 (17%) sont âgés de moins de 65 ans. Après standardisation directe sur l'âge, l'incidence est globalement 1,67 (IC_{95%} = 1,56-1,80) fois plus élevée chez les hommes (0,051%) que chez les femmes (0,031%). Les cas incidents de MP en France sont en moyenne âgés de 75 ans (médiane de 77 ans) et ce sont majoritairement des hommes (55%)¹⁹.

4.2.3 Impact

Le système VERCISE PC répond à un besoin couvert pour les autres systèmes de SCP inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Le système VERCISE PC présente 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.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de VERCISE PC sur la liste des produits et prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante :

Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England < 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, en remplacement d'un composant du système VERCISE PC.

Néanmoins, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est insuffisant pour le renouvellement

¹⁷ Fédération Française de Neurologie (FFN), Maladie de Parkinson [\[lien\]](#)

¹⁸ INSEE, Bilan démographique 2018 [\[lien\]](#)

¹⁹ Moisan F, Kab S, Moutengou E, Boussac-Zerebska M, Carcaillon-Bentata L, Elbaz A. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 69 p. [\[lien\]](#)

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités d'utilisation et de prescription

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 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 réalise plus de la moitié de son activité en lien avec des pathologies qui entraînent cliniquement des 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, GENUS P16 et GENUS R16) 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 la maladie de Parkinson :

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

1. Âge 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'UPRDS IV
OU
b/ Présence de dyskinésies :
 - Dont la durée est ≥ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPRDS IV,
 - Et l'incapacité liée à ces dyskinésies est ≥ 1 , définie par l'UPRDS 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 dans la maladie de Parkinson :

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-indications 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.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable VERCISE PC est non IRM compatible.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R. 1112-1-2, R. 5212-38 et R. 5212-40 du code de la santé publique)²⁰.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateur(s) retenu(s)

Les comparateurs retenus sont les autres systèmes de stimulation cérébrale non rechargeables inscrits sur la LPPR dans l'indication retenue.

6.2 Niveau(x) d'ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de comparer le système VERCISE PC aux autres systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service rendu (SR) (ASR V) de VERCISE PC par rapport aux autres systèmes de stimulation cérébrale non rechargeables inscrits sur la LPPR dans l'indication retenue.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Les résultats finaux de l'étude post-inscription en cours demandée par la Commission dans ses avis du antérieurs relatifs à VERCISE PC sont attendus pour le renouvellement d'inscription.

8. Durée d'inscription proposée

3 ans

9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints de la maladie de Parkinson avec l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine malgré un traitement médicamenteux optimisé, en remplacement d'un composant du système VERCISE PC.

Aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer la population cible dans l'indication retenue n'ayant été identifiée, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

²⁰ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMITS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts

(PMSI) sont utilisées pour estimer la population rejointe. Leur exploitation est effectuée à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France.

La population rejointe peut être approchée en dénombrant le nombre d'actes de remplacement de stimulateur de stimulation cérébrale profonde (code acte : AAKA001), réalisés dans les établissements publics et privés en 2020, associés au stimulateur VERCISE PC (code LPPR : 3451938).

À défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. À titre informatif, la population rejointe est d'environ 12 patients dans l'indication retenue.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude INTREPID Vitek JL, Jain R, Chen L, Tröster AI, Schrock LE, House PA et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study. <i>Lancet Neurol.</i> 2020 Jun;19(6):491-501.
Type de l'étude	Étude multicentrique contrôlée randomisée en double aveugle les 3 premiers mois puis en ouvert jusqu'à 5 ans
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre 17/05/2016 et 30/11/2017
Objectif de l'étude	Évaluer la sécurité et l'efficacité du système de stimulation cérébrale profonde VERCISE avec la technologie MICC « Multiple Independent Current Control » dans le traitement de la maladie de Parkinson

Méthode

Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none">– Age entre 22 et 75 ans– Diagnostic de Maladie de Parkinson avec plus de 5 ans de symptômes moteurs– Utilisation stable de médicaments antiparkinsoniens pendant 28 jours avant le consentement Critères d'inclusion supplémentaires : <ul style="list-style-type: none">– Au moins 6 h avec une mauvaise fonction motrice par jour (période OFF ou ON avec dyskinésie gênante) sur 3 jours consécutifs, mesurée à l'aide du carnet moteur de la maladie de Parkinson– Score UPDRS III en condition médicaments OFF ≥ 30– Amélioration du score UPDRS III 1 h après l'administration de médicaments antiparkinsoniens ≥ 33 %– Stade modifié de Hoehn et Yahr ≥ 2– Score de Dementia Rating Scale 2 (DRS-2) ≥ 130– Score Beck Depression Inventory (BDI-II) < 17
Cadre et lieu de l'étude	23 centres d'implantation aux États-Unis
Produits étudiés	Les patients des 2 groupes étaient implantés avec le système rechargeable VERCISE pour une stimulation bilatérale du noyau subthalamique. Des électrodes standard avaient été utilisées. Groupe actif : stimulation active (60 - 120 μ s, 100 - 85 Hz) Groupe placebo : stimulation subthérapeutique (2 Hz, 10 μ s, 0,1 mA (1 sec ON, 90 min OFF) pendant la 1ère phase et stimulation active pendant la 2ème phase
Critère de jugement principal	Différence, entre la visite post implantation et celle à 3 mois post randomisation, du nombre moyen d'heures d'éveil par jour (phase ON) avec un bon contrôle des symptômes, sans dyskinésie gênante et sans augmentation des médicaments antiparkinsoniens, calculée à l'aide du journal quotidien du patient
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Différence, entre la visite post implantation et celle à 3 mois post randomisation, des scores suivants : <ul style="list-style-type: none">– UPDRS III (examen moteur) et UPDRS II (activités de la vie quotidienne)– PDQ-39 / Parkinson Disease Questionnaire (qualité de vie)– Schwab and England (capacité du patient à effectuer des activités de la vie quotidienne)– SF36 (qualité de vie générale) ;– CGI-C / Clinical Global Impression of Change (évalué par le clinicien et le patient)– Satisfaction du traitement Tous les EI jusqu'à 1 an de suivi dont les EI graves et les EI liés au dispositif évalués par un comité indépendant
Taille de l'échantillon	Calcul de 310 patients pour le critère de jugement principal : <ul style="list-style-type: none">– Différence d'amélioration entre les 2 groupes à 3 mois : 1h– Risque α en unilatéral : 2,5 %– Puissance : 90 %– Prise en compte d'analyses intermédiaires : 4– Planification de la 1ère analyse intermédiaire permettant d'arrêter l'inclusion si limite d'efficacité atteinte : 160 patients randomisés finissant la visite à 3 mois post randomisation– Limite d'efficacité pour l'analyse intermédiaire : 2,827 h correspondant à un $p = 0,002$

Méthode de randomisation	Randomisation 3 : 1 informatique stratifiée selon le centre participant et par bloc de 4 et 8 Double aveugle (patient et évaluateur) lors de la 1ère phase (3 mois) et ouvert lors de la 2ème phase (jusqu' à 5 ans)		
Méthode d'analyse des résultats	Analyses en intention de traiter (ITT) Comparaisons avec le test t		
Résultats			
Nombre de sujets analysés	160 premiers patients randomisés en raison de la limite d'efficacité atteinte lors de la 1ère analyse intermédiaire Groupe actif : 121 patients Groupe placebo : 39 patients 196 patients implantés pris en compte dans les EI		
Durée du suivi	1 an → 2 retraits de consentement et 1 visite manquée à la fin du suivi		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	La publication mentionne que les caractéristiques étaient similaires dans les 2 groupes. L'analyse statistique n'était pas renseignée.		
	Total n=160	Groupe actif n=121	Groupe contrôle n=39
Age en ans – moyenne (EC)	59,9 (8,0)	60,7 (7,9)	57,5 (7,7)
Sexe			
– Femme – n (%)	44 (26 %)	31 (26 %)	12 (33 %)
– Homme – n (%)	116 (73 %)	90 (74 %)	26 (67 %)
Score UPDRS III med OFF – moyenne (EC)	43,4 (9,6)	43,1 (9,49)	44,5 (9,64)
Score UPDRS III med ON – moyenne (EC)	18,5 (8,26)	18,7 (7,9)	18,1 (9,23)
Durée de la maladie en ans – moyenne (EC)	10,1 (3,6)	10,0 (3,6)	10,2 (3,6)
Dose lévodopa en mg – moyenne (EC)	1 302,9 (887,1)	1 252,2 (843,0)	1 456,0 (1004,0)
Carnet du patient en h – moyenne (EC)			
– Phase OFF	6,91 (2,99)	6,93 (3,05)	6,85 (2,83)
– Phase ON avec dyskinésie gênante	4,35 (2,63)	4,30 (2,44)	4,54 (3,26)
– Phase ON sans dyskinésie	4,65 (2,67)	4,59 (2,71)	4,83 (2,54)
– Phase ON avec dyskinésie non gênante	3,65 (1,90)	3,61 (1,96)	3,78 (1,75)
– Endormi	7,20 (1,47)	7,25 (1,51)	7,04 (1,31)
Résultats inhérents au critère de jugement principal			

Phase 1 : double aveugle

	Groupe actif n=121	Groupe contrôle n=39	Total n=160		
	Différence entre inclusion et 3 mois Moyenne (EC) [n]		Différence entre les 2 groupes Moyenne (EC) [n]	IC 95 %	p
Période ON sans dyskinésie gênante et sans augmentation des médicaments en heures	3,74 (4,79) [118]	0,72 (3,56) [38]	3,03 (4,52)	-1,3 ; 4,7	< 0,0001

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Phase 1 : double aveugle (critères de jugement secondaires)

	Groupe actif n=121	Groupe contrôle n=39	Total n=160		
	Différence entre inclusion et 3 mois Moyenne (EC) [n]		Différence entre les 2 groupes Moyenne (EC)	IC 95 %	p
Médicaments OFF, score UPDRS III	-11,75 (12,32)	-1,26 (9,12)	-10,5 (11,63)	-14,7 ; 6,3	< 0,0001
Médicaments ON, score UPDRS III	-4,95 (8,55)	-2,77 (10,91)	-2,18 (9,18)	-5,5 ; 1,1	NS
Médicaments ON, score UPDRS II	-1,78 (5,78)	0,08 (5,13)	-1,85 (5,63)	-3,9 ; 0,1	NS
Score PDQ-39	-7,69 (12,28)	2,26 (13,52)	-9,95 (12,59)	-14,5 ; 5,4	<0,0001
Score Schwab and England	5,58 (14,01) [120]	-1,79 (7,90)	7,38 (12,80)	2,7 ; 12,0	<0,0001
SF-36 PCS	3,26 (7,79) [120]	-0,24 (6,61) [38]	3,51 (7,53)	0,7 ; 6,3	NS
SF-36 MCS	0,93 (9,62) [119]	1,75 (7,96) [38]	-0,82 (9,25)	-4,2 ; 2,6	

	Groupe actif n=121	Groupe contrôle n=39
	À 3 mois	
CGI-C par le clinicien – n (%)	101/111 (91 %)	19/37 (51 %)
CGI-C par le patient – n (%)	73/89 (82 %)	7/26 (27 %)
Satisfaction – n (%)	106/116 (91 %)	21/36 (58 %)

Phase 2 : ouvert et stimulation active pour tous les patients (analyses post hoc)

	Screening (Avant insertion d'électrode) Moyenne [n]	À 26 semaines Moyenne [n]	À 52 semaines Moyenne [n]
Médicaments OFF, score UPDRS III	43,4 [160]	21,9 [156]	21,3 [152]
Période ON sans dyskinésie gênante en h	7,3 [156]	13,3 [151]	13,4 [150]
Médicaments ON, score UPDRS	38,3 [160]	28,0 [159]	28,8 [153]
Score PDQ-39	Valeurs numériques non renseignées		

Les valeurs numériques de l'écart type n'étaient pas renseignées.

Effets indésirables

Phase 1 : double aveugle

Au total 26 EI graves chez 20 patients : 18 EI graves dans le groupe actif et 8 EI graves dans le groupe contrôle

Aucun EI grave relatif à la stimulation n'a été rapportée dans les 2 groupes.

	EI graves liés au matériel (n)		EI graves liés à l'intervention (n)	
	Groupe actif n=121	Groupe contrôle n=39	Groupe actif n=121	Groupe contrôle n=39
Aphasie	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Confusion post opératoire	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
Convulsion	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Infection	3 (3)	1 (1)	4 (4)	1 (1)
Hypoventilation	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Œdème au niveau du site de l'implant	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Hypotension intracrânienne	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Infarctus du myocarde	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Pneumocéphalie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Fièvre d'origine inconnue	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Hémorragie de la plaie	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Total	5 (5)	4 (3)	13 (11)	4 (3)

EI non graves les plus fréquents (> 10 événements) dans les 2 groupes :

- actif : chutes (24 événements) et dyskinésie (22 événements)
- contrôle : chutes (10 événements) et dyskinésie (1 événement)

Phase 2 : ouvert et stimulation active pour tous les patients (n=191)

Au total 8 EI graves chez 7 patients (3,7 %)

	EI graves liés au matériel (n)	EI graves liés à la stimulation (n)	EI graves liés à l'intervention (n)
Œdème au niveau du site de l'implant	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Infection de la plaie	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Déhiscence de la plaie	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Manie	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Tentative de suicide	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Total	2 (2)	2 (2)	4 (3)

EI non graves les plus fréquents (> 10 événements) : chutes (40 événements)

Complications chirurgicales chez l'ensemble des patients implantés (n=196)

	EI (n)	Taux
Infections associées à un retrait partiel ou total du matériel dans les 6 premiers mois post opératoire	7 (7)	4 %
Hémorragie intra crâniale per-opératoire symptomatique liée à l'intervention ou dispositif	4 (4)	2 %
Œdème symptomatique autour de l'électrode	6 (6)	3 %
Réintervention liée à un dysfonctionnement électronique, casse ou migration de l'électrode	4 (4)	2 %
Réintervention liée à l'érosion du matériel survenant après 6 mois	2 (2)	1 %

Commentaires

VERCISE PC, 12 avril 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr