

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****VERCISE CARTESIA****Électrode directionnelle pour stimulation
cérébrale profonde**

Renouvellement et modification des conditions 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 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 ; – Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus.
Service rendu (SR) et service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Les électrodes conventionnelles (standard ou non directionnelles) inscrites sur la LPPR dans les indications retenues
Amélioration du Service attendu (ASA) / Service rendu (ASR)	ASR IV dans la maladie de Parkinson ASA V dans la dystonie primaire chronique généralisée
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Maladie de Parkinson idiopathique Données non spécifiques : – Une étude multicentrique avec recueil prospectif portant sur 234 patients implantés avec l'électrode directionnelle INFINITY dont l'objectif était de comparer la fenêtre thérapeutique d'une stimulation directionnelle par rapport à une stimulation omnidirectionnelle conventionnelle en vie réelle chez les patients atteints de la maladie de Parkinson Données spécifiques : – Avis du 20/09/2016 de la CNEDiMTS relatif à VERCISE CARTESIA – 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 Dystonie primaire généralisée chronique Données spécifiques à la gamme VERCISE : – Les résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS Dystonie portant sur 45 patients atteints de la dystonie primaire généralisée et implantés avec un système VERCISE dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) et service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité : Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable VERCISE CARTESIA est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2
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 son avis antérieur relatif à VERCISE CARTESIA sont attendus pour le renouvellement d'inscription dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, les résultats finaux du registre post commercialisation mis en place dans la dystonie primaire généralisée chronique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE sont également attendus pour le renouvellement d'inscription dans la dystonie et les données attendues devront individualiser l'utilisation des sondes directionnelles de celles non directionnelles.
Population cible	À défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. À titre informatif, en 2020, la population rejointe est d'environ 185 patients dans les indications retenues.

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	5
3.4 Acte(s) associé(s)	6
4. Service rendu (SR) et service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de sante publique	17
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR) et service attendu (SA)	19
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR) et service attendu (SA)	19
5.1 Spécifications techniques minimales	19
5.2 Modalités d'utilisation et de prescription	19
6. Amélioration du Service attendu (ASA) / Service rendu (ASR)	22
6.1 Comparateur(s) retenu(s)	22
6.2 Niveau(x) d'ASA/ASR	22
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	23
8. Durée d'inscription proposée	23
9. Population cible	23

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

La demande de modification d'inscription porte sur une extension des indications à la dystonie primaire généralisée chronique.

1.2 Modèles et références

Descriptif des produits	Références
Kit d'électrode directionnelle DBS VERCISE CARTESIA à 8 contacts 30 cm	M365DB2202300
Kit d'électrode directionnelle DBS VERCISE CARTESIA à 8 contacts 45 cm	M365DB2202450

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

Les indications revendiquées sont :

- « *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 ;*
- *Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus. »*

1.4.2 Comparateur(s) et ASA/ASR revendiquée(s)

Indications	Comparateurs	ASA/ASR
Maladie de Parkinson	Les autres électrodes standards actuellement inscrites à la LPPR	ASR IV
Dystonie primaire généralisée chronique		ASA V

2. Historique du remboursement

La dernière évaluation de VERCISE CARTESIA par la Commission date du 20/09/2016¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 27/01/2017 (Journal officiel du 03/02/2017).

¹ Avis de la Commission du 20/09/2016 relatif à VERCISE CARTESIA, électrode pour stimulation cérébrale. HAS ; 2016. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5148_VERCISE%20CARTESIA_20%20septembre_2016_\(5148\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5148_VERCISE%20CARTESIA_20%20septembre_2016_(5148)_avis.pdf)

² Arrêté du 27/01/2017 relatif à l'inscription du VERCISE CARTESIA de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS au chapitre 04 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. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=Obq1D0yw-yBS85E0I6aWQb-TE2Z5aDHVOphi1rdmlA=>

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

L'électrode directionnelle VERCISE CARTESIA est destinée à être associée au système de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE.

Le kit est composé de :

- une électrode directionnelle
- une clé dynamométrique
- un capuchon d'électrode
- une butée d'électrode
- une vis et anneau
- quatre manchons de suture

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

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 l'intensité.

La durée de garantie de VERCISE CARTESIA est de 1 an.

3.3 Fonctions assurées

La 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).

Les électrodes sont reliées à un stimulateur implanté en sous-cutané pour une stimulation en uni- ou bilatéral.

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.

L'utilisation d'électrodes dites « directionnelles » vise à concentrer l'effet du champ électrique généré sur les tissus ciblés afin de réduire les effets secondaires de la stimulation sur d'autres zones.

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 électrodes 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

4. Service rendu (SR) et service attendu (SA)

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 de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 20/09/2016¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux électrodes octopolaires standard (non directionnelles) utilisées en association avec VERCISE PC et inscrites sur la LPPR, sur la base des éléments suivants :

- Avis de la CNEDiMTS du 9 février 2016 relatif à VERCISE PC, système non rechargeable de stimulation cérébrale profonde
- Données techniques relatives à VERCISE CARTESIA et aux électrodes octopolaires non directionnelles associées aux systèmes VERCISE et VERCISE PC.

Le renouvellement a été 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) ; les données attendues devront individualiser l'utilisation des sondes directionnelles de celles non directionnelles.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Maladie de Parkinson

Étude PROGRESS (Post-MaRket Clinical Follow-Up EvaluatinG the Infinity Deep BRain Stimulation Implantable PulSe Generator System) de Schnitzler et al., 2021³

Il s'agit d'une étude multicentrique (37 centres en Europe, États-Unis et Australie) avec recueil prospectif spécifique au système INFINITY (Abbott). L'objectif était de comparer la fenêtre thérapeutique d'une stimulation directionnelle par rapport à une stimulation omnidirectionnelle conventionnelle en vie réelle chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Méthode

Le critère de jugement principal était la proportion des patients ayant une plus large fenêtre thérapeutique avec la stimulation directionnelle, à 3 mois de la programmation. La fenêtre thérapeutique était

³ Schnitzler A, Mir P, Brodsky MA, Verhagen L, Groppa S, Alvarez R et al. Directional Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Results of an International Crossover Study With Randomized, Double-Blind Primary Endpoint. *Neuromodulation*. 2021 May 27.

définie comme étant l'intervalle d'amplitude de stimulation, exprimée en mA (milliampères), qui produit le soulagement des symptômes sans causer d'effets secondaires.

La supériorité était démontrée si plus de 60 % des patients avaient une fenêtre thérapeutique plus large avec une stimulation directionnelle. La non-infériorité était démontrée si plus de 40 % des patients avaient une fenêtre thérapeutique plus large avec une stimulation directionnelle.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires prévoyait l'inclusion de 66 patients selon l'hypothèse que 75 % des patients auraient une plus large fenêtre thérapeutique avec la stimulation directionnelle. Le seuil de supériorité était fixé à 60 % et la puissance à 80 % avec un seuil de significativité α en unilatéral de 5 %. Un taux d'attrition de 5 % était pris en compte dans le calcul.

Cette étude s'est déroulée en 3 étapes :

- Stimulation omnidirectionnelle pendant 3 mois à moins qu'elle ne soit pas tolérée
- Mesure de la fenêtre thérapeutique avec les 2 types de stimulation de manière séquentielle après randomisation par tirage au sort pour définir l'ordre de la stimulation
- Stimulation directionnelle pendant 3 mois à moins qu'elle ne soit pas tolérée

Le patient et l'évaluateur étaient en aveugle pendant les 6 mois.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient atteint de la maladie de Parkinson et répondeur à la lévodopa
- Programmé pour recevoir ou ayant reçu un système de stimulation profonde INFINITY en bilatéral avec des électrodes directionnelles implantées dans le noyau subthalamique
- Uniquement de la stimulation omnidirectionnelle en cas d'implantation préalable

Résultats

Entre janvier 2017 et janvier 2019, 234 étaient inclus dans l'étude. Au total, 230 patients étaient implantés avec le système INFINITY dont 151 patients avant l'inclusion dans l'étude et 81 patients après l'inclusion. L'âge moyen des patients était de $61,7 \pm 8,4$ ans. La durée moyenne de la maladie était de $11,7 \pm 7,6$ ans.

Sur les 234 patients inclus, les résultats du critère de jugement principal étaient disponibles pour 202 patients.

Résultats du critère de jugement principal

	Proportion des patients	IC 95 %	p
Fenêtre thérapeutique plus large n=202	90,6 % (183/202)	[86,5 ; NR]	< 0,001

Résultats des critères de jugement secondaires

Type de stimulation	Directionnelle Moyenne $\pm$ EC	Omnidirectionnelle Moyenne $\pm$ EC	p
Résultats de la phase test n=202			
Fenêtre thérapeutique	$2,98 \pm 1,38$ mA	$2,11 \pm 1,33$ mA	< 0,001
Courant nécessaire pour soulager les symptômes	$1,11 \pm 1,00$ mA	$1,83 \pm 1,52$ mA	< 0,001
Courant provoquant des EI	$4,34 \pm 1,28$ mA	$3,64 \pm 1,17$ mA	< 0,001
Résultats après 3 mois de stimulation			

Type de stimulation	Directionnelle Moyenne ± EC	Omnidirectionnelle Moyenne ± EC	p
n=212 pour la stimulation omnidirectionnelle et n=195 pour la stimulation directionnelle			
Amplitude de la stimulation	2,29 ± 0,96 mA	2,36 ± 0,97 mA	NS
Largeur d'impulsions	61,5 ± 10,8 µsec	61,9 ± 12,1 µsec	NS
Fréquence d'impulsions	135,4 ± 170 Hz	136,6 ± 16,5 Hz	NS
Score UPDRS III (moteur) médicaments ON et stimulation OFF	25,1 ± 12,5	30,9 ± 13,9	NS
Score UPDRS III (moteur) médicaments ON et stimulation ON	14,4 ± 7,8	17,5 ± 10,0	NS
Score UPDRS II (activités quotidiennes)	10,0 ± 6,1	10,0 ± 5,7	NS
Score PDQ-39 (qualité de vie)	25,8 ± 15,1	24,4 ± 14,2	NS

À la fin du suivi, 52,8 % (102/193) des patients avaient préféré la stimulation directionnelle, 25,9 % (50/193) la stimulation omnidirectionnelle et 21,2 % (41/193) n'avaient aucune préférence. Les cliniciens avaient préféré la stimulation directionnelle pour 58,5 % (113/193) des patients, la stimulation omnidirectionnelle pour 21,2 % (41/193) et n'avaient aucune préférence pour 20,2 % (39/193).

Dystonie primaire généralisée chronique

Les éléments de preuve non spécifiques fournis par le demandeur s'appuient sur 2 revues systématiques de la littérature :

- Hale et al., 2018⁴. L'objectif de cette revue était d'évaluer les résultats de la neurostimulation profonde chez les enfants atteints de la dystonie. Compte tenu des limites de cette revue (hétérogénéité, qualité faible des études incluses, résultats descriptifs sans critère de jugement principal et dispositifs utilisés non renseignés), celle-ci n'a pas été retenue.
- Tsuboi et al., 2020⁵. L'objectif de cette revue était d'évaluer les résultats moteurs et les événements indésirables de la stimulation cérébrale profonde en fonction des différentes cibles de stimulation chez les patients avec tremblement dystonique. Sur les 89 patients inclus (30 études), 13 patients avaient une dystonie généralisée correspondant à l'indication revendiquée. Cette revue ciblant spécifiquement les tremblements dystoniques n'a pas été retenue compte tenu de l'hétérogénéité des patients inclus et de la faible proportion des patients concernée par la dystonie primaire généralisée chronique.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Maladie de Parkinson

Les éléments de preuve spécifiques s'appuient sur :

- L'étude de Steffen et al., 2020⁶. Il s'agit d'une étude monocentrique et de recueil prospectif dont l'objectif était d'évaluer si la stimulation directionnelle bipolaire augmente les seuils d'EI par rapport à la stimulation directionnelle monopolaire, tout en maintenant une efficacité thérapeutique

⁴ Hale AT, Monsour MA, Rolston JD, Naftel RP, Englot DJ. Deep brain stimulation in pediatric dystonia: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2020 Jun;43(3):873-880.

⁵ Tsuboi T, Au KLK, Deeb W, Almeida L, Foote KD, Okun MS et al. Motor outcomes and adverse effects of deep brain stimulation for dystonic tremor: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Jul;76:32-41.

⁶ Steffen JK, Reker P, Mennicken FK, Dembek TA, Dafsari HS, Fink GR et al. Bipolar Directional Deep Brain Stimulation in Essential and Parkinsonian Tremor. *Neuromodulation.* 2020 Jun;23(4):543-549.

équivalente chez les patients atteints de tremblement. En raison de son objectif, de son caractère monocentrique et du faible nombre de patients atteints de la maladie de Parkinson (n=7), cette étude n'a pas été retenue.

- L'étude de Dembek et al., 2017⁷. Il s'agit d'une étude monocentrique et de recueil prospectif dont l'objectif était de comparer les seuils d'EI, l'efficacité à court terme et la fenêtre thérapeutique de la stimulation circulaire conventionnelle par rapport à la stimulation directionnelle chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Compte tenu de son caractère monocentrique et du faible nombre de patients (n=10), cette étude n'a pas été retenue.
- Les résultats finaux de l'étude DIRECT DBS pour laquelle le rapport d'étude⁸ et le protocole⁹ ont été fournis. Il s'agit d'une étude multicentrique et de recueil prospectif, réalisée en cross-over, visant à caractériser les effets de programmation de l'électrode directionnelle CARTESIA. Compte du faible nombre de patients (n=12) et sa visée exploratoire, cette étude n'a pas été retenue.
- 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 monde¹⁰ et 1 pour la France¹¹) et le protocole¹² ont été fournis.

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 étaient éligibles pour être inclus dans le registre.

Résultats

Entre le 04 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 implanteurs de SCP pour participer à cette étude. Ils avaient été sélectionnés en fonction de leur représentativité géographique et de leur volume d'activité.

⁷ Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V, Wirths J, Treuer H, Klehr M et al. Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial. *Mov Disord.* 2017 Oct;32(10):1380-1388.

⁸ Directional Lead: Investigation of Rotational Current Steering, Ease of Use of Clinical Effects Map, and Therapeutic Outcomes of Deep Brain Stimulation (DIRECT-DBS). Clinical Study Report. Boston Scientific, 17/09/2019

⁹ Directional Lead: Investigation of Rotational Current Steering, Ease of Use of Clinical Effects Map, and Therapeutic Outcomes of Deep Brain Stimulation (DIRECT-DBS). Clinical Investigation Plan. Protocole 91127016 – Version AB. Boston Scientific, 25/02/2016

¹⁰ Registry of Deep Brain Stimulation With the VERCISE System : Vercise DBS Registry. Preliminary Clinical Study Report (complete population). Boston Scientific, 21/07/2021

¹¹ Registry of Deep Brain Stimulation With the VERCISE System : Vercise DBS Registry. Preliminary Clinical Study Report (France subjects only). Boston Scientific, 16/07/2021

¹² Registry of Deep Brain Stimulation With the VERCISE System : Vercise DBS Registry. Clinical Investigation Plan. Protocole 90863095 – Version AF. Boston Scientific, 18/08/2020

Au 31 décembre 2020, 3 établissements étaient ouverts et avaient inclus 23 patients. Les autres établissements avaient refusé ou n'avaient pas répondu. La 1ère 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 Ophtalmologique 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 &Yahr¹³ (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)

¹³ 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.

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).

Seuls les résultats spécifiques relatifs au type d'électrode sont décrits dans cet avis.

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

Visites de suivi	Tous Moyenne (EC) [IC 95%] n	Électrode	
		Standard conventionnelle Moyenne (EC) [IC 95%] n	Directionnelle Moyenne (EC) [IC 95%] n
Inclusion	45,8 (15,05) [44,6 ; 47,0] n=633/752	47,4 (14,94) 93 [44,3 ; 50,5] n=93	45,6 (14,99) [44,4 ; 46,9] n=538
Modification de l'inclusion à 26 semaines	-18,8 (17,65) [-22,0 ; -15,5] n=116/595	-18,5 (14,56) [-28,3 ; -8,8] n=11	-18,8 (18,08) [-22,3 ; -15,3] n=104
Modification de l'inclusion à 52 semaines	-15,7 (17,81) [-17,9 ; -13,4] n=240/511	-17,2 (16,14) [-21,9 ; -12,5] n=47	-15,3 (18,21) [-17,9 ; -12,7] n=193
Modification de l'inclusion à 2 ans	-17,1 (17,33) [-22,0 ; -12,2] n=51/318	-18,3 (9,83) [-27,4 ; -9,2] n=7	-17,0 (18,52) [-22,7 ; -11,3] n=43

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-39 (qualité de vie)

Visites de suivi	Tous Moyenne (EC) [IC 95%] n	Électrode	
		Standard conventionnelle Moyenne (EC) [IC 95%] n	Directionnelle Moyenne (EC) [IC 95%] n
Inclusion	29,2 (14,01) [28,2 ; 30,2] n=740	29,7 (13,75) [27,4 ; 32,1] n=132	29,0 (14,13) [27,9 ; 30,1] n=598
Modification de l'inclusion à 26 semaines	-6,1 (13,30) [-7,2 ; -5,0] n=556	-7,2 (13,70) [-9,8 ; -4,7] n=111	-5,9 (13,27) [-7,1 ; -4,6] n=436
Modification de l'inclusion à 52 semaines	-5,0 (13,64) [-6,2 ; -3,7] n=475	-6,2 (14,88) [-9,0 ; -3,4] n=110	-4,6 (13,34) [-6,0 ; -3,2] n=358

Visites de suivi	Tous	Électrode	
	Moyenne (EC) [IC 95%] n	Standard conventionnelle Moyenne (EC) [IC 95%] n	Directionnelle Moyenne (EC) [IC 95%] n
Modification de l'inclusion à 2 ans	-2,4 (14,84) [-4,1 ; -0,7] n=294	-2,4 (16,10) [-5,7 ; 1,0] n=92	-2,2 (14,37) [-4,2 ; -0,2] n=195

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).

Dystonie primaire généralisée chronique

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

- L'étude de Wolf et al., 2019¹⁴. Il s'agit d'une étude de recueil prospectif portant sur 11 patients dont 7 atteints de la dystonie. Son objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du remplacement d'un stimulateur non rechargeable à tension constante (ACTIVA PC, Medtronic) par un stimulateur rechargeable à courant constant (VERCISE RC, Boston) et la manière dont la reprogrammation du stimulateur doit être réalisée. Au regard de l'objectif de cette étude, du faible nombre de patients atteints de dystonie et de l'absence de précision sur le type de dystonie, cette étude n'a pas été retenue.
- Les résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS Dystonie dont le rapport d'étude¹⁵ et le protocole¹⁶ ont été fournis. Les résultats concernant l'efficacité ne sont pas individualisés en fonction du type d'électrode. Ils sont détaillés dans les avis relatifs à VERCISE GENUS P16 et VERCISE GENUS R16. La majorité des patients inclus (72 %) avaient des électrodes directionnelles.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude PROGRESS (Post-MaRket Clinical FOLlow-Up EvaluatinG the Infinity Deep BRain Stimulation Implantable PulSe Generator System) de Schnitzler et al., 2021

Au total, 11 EI graves et 34 EI non graves liés au dispositif, à la procédure ou à la stimulation avaient été rapportés.

¹⁴ Wolf ME, Klockziem M, Majewski O, Schulte DM, Krauss JK, Blahak C. Implementation of New Technology in Patients with Chronic Deep Brain Stimulation: Switching from Non-Rechargeable Constant Voltage to Rechargeable Constant Current Stimulation. Stereotact Funct Neurosurg. 2019;97(5-6):362-368.

¹⁵ Registry of Deep Brain Stimulation With the VERCISE System for treatment of Dystonia : Vercise DBS Dystonia Registry. Preliminary Clinical Study Report. Boston Scientific, 06/12/2021

¹⁶ Registry of Deep Brain Stimulation With the VERCISE System for treatment of Dystonia : Vercise DBS Dystonia Registry. Clinical protocol. Protocole 91013511 – Version AD. Boston Scientific, 28/06/2016

Type de stimulation	Directionnelle Nombre d'EI / nombre de patients	Omnidirectionnelle Nombre d'EI / nombre de patients	Total Nombre d'EI / nombre de patients
EI graves	3/3	8/8	11/11
– Liés à la stimulation	1/1 – Tremblement (1/1)	3/3 – Confusion (1/1) – Aphasie (1/1) – Dysphagie (1/1)	4/4
– Liés au dispositif	2/2	2/2	4/4
– Liés à l'intervention	0/0	3/3 dont 1 avant l'étude	3/3
EI non graves	10/8	24/24	34/32
– Liés à la stimulation	8/6 – Dyskinésie (1/1) – Diminution de la réponse thérapeutique (3/2) – Névralgie (2/1) – Hallucination (1/1) – Dystonie (1/1)	20/20 – Dyskinésie (5/5) – Tremblement (4/4) – Labilité émotionnelle (2/2) – Déficit sensoriel (2/2) – Changement non désirable dans la stimulation (1/1) – Démarche anormale (2/2) – Bradykinésie (2/2) – Neuropathie (1/1) – Dysarthrie (1/1)	28/26
– Liés au dispositif	2/2	1/1	3/3
– Liés à l'intervention	0/0	3/3	3/3

Résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS (Parkinson)

	Électrode standard conventionnelle n=138		Électrode directionnelle n=610	
	Nombre d'EI	Nombre de patients / nombre de patients implantés (%)	Nombre d'EI	Nombre de patients / nombre de patients implantés (%)
EI totaux	116	60/134 (44,8)	368	198/608 (32,6)
EI graves	98	51/134 (38,1)	297	165/608 (27,1)
Type d'EI graves	– Aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson (3,0 % des patients) – Tentative de suicide (3,0 %) – Ostéoarthrite (3,0 %) – Troubles de la marche (2,2 %) – Pneumonie (2,2 %)		– Infection du site de l'implant (3,1 % des patients) – Aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson (3,0 %) – Altération de la cicatrisation (1,3 %) – Blocage (1,2 %) – Troubles de la marche (1,0 %)	
EI non graves	18	15/134 (11,2)	71	57/608 (9,4)

Résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS Dystonie

	Électrode standard conventionnelle n=34		Électrode directionnelle n=88	
	Nombre d'EI	Nombre de patients / nombre de patients implantés (%)	Nombre d'EI	Nombre de patients / nombre de patients implantés (%)
El totaux	11	7/34 (20,6)	36	23/88 (26,1)
El graves	7	4/34 (11,8)	19	14/88 (15,9)
Type d'El graves	– Aggravation des symptômes de la dystonie (5,9 % des patients)		– 1 événement pour 1 patient	
El non graves	4	3/34 (8,8)	17	13/88 (14,8)

Matéiovigilance

Entre 2016 et le 30 juin 2021, les données de matériovigilance transmises par le demandeur rapportent un taux d'incidence d'événements de 5,4 % dans le monde (1 369 événements chez 336 patients sur 21 323 unités vendues). Les principaux événements rapportés sont :

- Chirurgie (n=223)
- Incident, absence de problème identifié sur le dispositif (n=208)
- Intervention supplémentaire requise (n=137)
- Infection (n=79)
- Signalement d'une défectuosité du dispositif n'ayant pas entraîné d'évènement sur le patient (n=66)
- Migration d'électrodes (n=42)

4.1.1.5 Données manquantes

Les résultats du rapport final du registre mis en place pour l'électrode VERCISE CARTESIA 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 neurostimulation cérébrale profonde en vie réelle et des données individualisées en fonction des électrodes utilisées (directionnelles ou non directionnelles) demeurent manquants. Les résultats finaux du registre post commercialisation mis en place dans la dystonie permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE sont également manquants.

4.1.1.6 Bilan des données

Maladie de Parkinson

Au total, en termes de données non spécifiques, l'étude PROGRESS visant à comparer la stimulation directionnelle par rapport à la stimulation omnidirectionnelle avec l'électrode directionnelle du système INFINITY est disponible. Cette étude rapporte une augmentation significative de la fenêtre thérapeutique chez 90 % des patients. Néanmoins, il est difficile d'établir l'impact clinique de ce bénéfice et l'extrapolation de ces résultats à l'électrode VERCISE CARTESIA, faisant l'objet de la demande.

En termes de données spécifiques, les résultats intermédiaires du registre post commercialisation VERCISE DBS visant à répondre à la demande de l'étude post inscription sont disponibles. Les patients de ce registre ont été majoritairement implantés avec des électrodes directionnelles (82 %). L'analyse en sous-groupe en fonction du type d'électrode rapporte des scores MDS-UPDRS III

(examen moteur) et PDQ-39 (qualité de vie) équivalents entre les 2 groupes. Dans ce registre, le taux d'EI chez les patients implantés avec une électrode conventionnelle est de 44,8 % et chez les patients implantés avec une électrode directionnelle, il est de 32,6 %. Toutefois, il s'agit de résultats exploratoires compte tenu des limites de ce registre qui n'est pas représentatif.

Dystonie primaire généralisée chronique

En termes de données spécifiques, les résultats intermédiaires du registre post commercialisation VERCISE DBS Dystonie sont disponibles. Les résultats d'efficacité de ce registre ne sont pas individualisés en fonction du type d'électrode. La majorité des patients inclus (72 %) avaient des électrodes directionnelles. Concernant la sécurité, le taux d'EI chez les patients implantés avec une électrode conventionnelle est de 20,6 % et chez les patients implantés avec une électrode directionnelle, il est de 26,1 %. Toutefois, il s'agit des résultats exploratoires qui ne permettent de porter aucune conclusion.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Maladie de Parkinson idiopathique

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 envisagée¹⁷ :

- 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 ;
- 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 NICE¹⁸ 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 EARLYSTIM¹⁹ 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

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Maladie de Parkinson. 2016 [\[lien\]](#)

¹⁸ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults. 2017. [\[lien\]](#)

¹⁹ 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.

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)²⁰, 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. »

Dystonie primaire généralisée chronique

En première intention, la prise en charge des dystonies primaires ou isolées (héréditaires ou idiopathiques) généralisées est pharmacologique (antidopaminergiques, anticholinergiques, antispasmodiques, lévodopa, benzodiazépine, baclofène, toxine botulinique de type A notamment)²¹. La stimulation cérébrale profonde du GPi est l'alternative de seconde intention pour les dystonies primaires ou isolées (idiopathiques ou héréditaires) généralisées ou segmentaires invalidantes, en cas d'inefficacité des traitements médicamenteux ou de la toxine botulinique^{22,23}.

À ce titre, la SCP a remplacé les gestes de neurochirurgie fonctionnelle de type thalamotomie ou pallidotomie, ayant des effets indésirables liés aux imprécisions de la cible stéréotaxique et à la nécessité d'effectuer un geste bilatéral. La limite de l'indication chirurgicale est principalement liée à l'état physiologique du malade (autorisant ou non une implantation chirurgicale avec un bon rapport bénéfice/risque).

²⁰ 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

²¹ Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update: Dystonia: Phenomenology and classification. Mov Disord. 15 juin 2013;28(7):863-73.

²² Tamás G, Abrantes C, Valadas A, Radics P, Albanese A, Tijssen MAJ, et al. Quality and reporting of guidelines on the diagnosis and management of dystonia. Eur J Neurol. févr 2018;25(2):275-83.

²³ Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol 2011; 18: 5–18.

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 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 l'électrode directionnelle VERCISE CARTESIA a un intérêt dans la stratégie thérapeutique dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique et dans la dystonie primaire généralisée chronique pharmaco résistante.

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 et la dystonie primaire généralisée chronique pharmaco résistante.

Au vu de ces éléments, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'électrode directionnelle VERCISE CARTESIA associé au système de stimulation cérébrale profonde VERCISE, 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 et dans le traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus.

4.2 Intérêt de sante publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Maladie de Parkinson idiopathique

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.

Dystonie primaire généralisée chronique

La dystonie est un trouble moteur caractérisé par des contractions musculaires soutenues ou intermittentes causant des mouvements anormaux de torsion, souvent répétitifs, parfois tremblant et/ou pouvant entraîner des postures anormales. La dystonie est souvent initiée ou aggravée lors de mouvements volontaires et associée à une activation musculaire excessive.

La dystonie primaire généralisée débute le plus souvent dès l'enfance et peut toucher tous les muscles de l'organisme. La première localisation de la dystonie et l'évolution sont variables : elle peut rester focalisée ou segmentaire. Le handicap peut aller jusqu'à une paralysie générale. Dans ses formes les

plus graves, la dystonie primaire généralisée peut compromettre la respiration, la déglutition et mettre en jeu le pronostic vital.

Les pathologies visées sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Dans certains cas, elles sont susceptibles d'engager le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Maladie de Parkinson idiopathique

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 »²⁴ (au 1er janvier 2019, 2% des personnes > 65 ans équivalent donc à **environ 250 000**²⁵). 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%)²⁶.

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%)²⁶.

Dystonie primaire généralisée chronique

Prévalence

Les données épidémiologiques disponibles mettent en évidence des prévalences variables selon les populations et pays étudiés. Une étude a estimé la prévalence globale de la dystonie en Europe, toutes formes confondues, à 152 (IC_{95%} = 142 -162) par million d'habitants (dont dystonie focalisée : 117 par million ; dystonie segmentaire : 32 par million)²⁷. Cette étude ne fournit pas de détails sur la prévalence de la dystonie primaire ou isolée héréditaire/idiopathique généralisée. Elle identifie néanmoins les prévalences des formes les plus fréquentes de dystonie focale : dystonie cervicale (57 par million, IC_{95%} = 51-63), blépharospasme (36 par million, IC_{95%} = 31-41) et crampe de l'écrivain (14 par million, IC_{95%} =

²⁴ Fédération Française de Neurologie (FFN), Maladie de Parkinson [\[lien\]](#)

²⁵ INSEE, Bilan démographique 2018 [\[lien\]](#)

²⁶ 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. [\[lien\]](#)

²⁷ Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000, 247, 787-792.

11-17). D'autres sources estiment qu'en Europe, la prévalence de la dystonie généralisée est comprise entre 3 et 5 par million d'habitants soit **1/330 000 à 1/200 000**²⁸.

Incidence

Aucune donnée concernant l'incidence de la pathologie n'a été identifiée.

4.2.3 Impact

L'électrode VERCISE CARTESIA répond à un besoin couvert pour les autres électrodes directionnelles de SCP inscrites sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'électrode directionnelle VERCISE CARTESIA associé au système de stimulation cérébrale profonde VERCISE a un intérêt pour la santé publique en raison de son intérêt thérapeutique dans la maladie de Parkinson et la dystonie primaire généralisée chronique, pathologies susceptibles d'engendrer un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR) et service attendu (SA)

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 CARTESIA 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.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu est suffisant pour la modification des conditions d'inscription de VERCISE CARTESIA 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 de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR) et service attendu (SA)

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

²⁸ Orphanet, Early-onset generalized limb-onset dystonia; 2019, N°: ORPHA256 [\[lien\]](#)

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 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.

Critères de sélection des patients dans la dystonie primaire généralisée :

Patients atteints de dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, âgés de 7 ans ou plus.

IRM compatibilité :

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable VERCISE CARTESIA est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Force de l'aimant statique : 1,5 T
- Type d'appareil d'IRM : appareil d'IRM 1,5 T cylindrique à champ horizontal et tunnel fermé
- Mode de fonctionnement : normal

- Gradient de champ spatial maximum : 4 000 gauss/cm (40T/m)
- Vitesse de balayage du gradient maximum : 200/T/m/s par axe
- Configuration de la bobine d'IRM :
- Bobine crâne de transmission / réception (quadrature RF uniquement)
- OU
- Bobine corps de transmission / réception (quadrature RF uniquement)
- Bobine de réception uniquement : tout type
- Imagerie hydrogène/ proton uniquement
- Zone précisée : tout (corps entier)
- B1+rms au maximum : 2,0 μ T
- TAS maximum : 0,1 W/kg
- La durée active cumulée de l'examen (avec activation de RF) doit être limitée à 30 minutes ou moins par session d'imagerie. Si une durée active de balayage de 30 minutes est atteinte, laissez passer un temps d'inactivité de 60 minutes avant de continuer.
- Le patient doit être en position allongée sur le dos ou sur le ventre pendant l'examen
- Si possible, le patient doit être dans un état mental et psychologique qui lui permet de donner immédiatement des informations sur tous les problèmes pouvant survenir au cours de l'examen.

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)²⁹.

6. Amélioration du Service attendu (ASA) / Service rendu (ASR)

6.1 Comparateur(s) retenu(s)

Les comparateurs retenus sont les électrodes conventionnelles (standard ou non directionnelles) inscrites sur la LPPR dans les indications retenues.

6.2 Niveau(x) d'ASA/ASR

Malgré les limites des données disponibles, la Commission estime qu'il existe une amélioration mineure avec les électrodes directionnelles VERCISE CARTESIA par rapport aux électrodes conventionnelles dans la maladie de Parkinson notamment au niveau du taux d'EI. En revanche, dans la dystonie primaire généralisée chronique, les taux d'EI semblent être équivalents pour les deux types d'électrodes.

La Commission s'est prononcée pour un partage du niveau d'amélioration :

- ASR de niveau IV par rapport aux électrodes conventionnelles dans la maladie de Parkinson,
- ASA de niveau V par rapport aux électrodes conventionnelles dans la dystonie primaire généralisée chronique.

²⁹ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

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 son avis antérieur relatif à VERCISE CARTESIA sont attendus pour le renouvellement d'inscription dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, les résultats finaux du registre post commercialisation mis en place dans la dystonie primaire généralisée chronique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE sont également attendus pour le renouvellement d'inscription dans la dystonie et les données attendues devront individualiser l'utilisation des sondes directionnelles de celles non directionnelles.

8. Durée d'inscription proposée

5 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 ;
- de dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante (patients âgés de 7 ans ou plus).

Aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer la population cible dans les indications retenues n'ayant été identifiée, 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.

La population rejointe peut être approchée en dénombrant le nombre de personnes ayant eu au moins une électrode directionnelle remboursée en 2020 associé à un diagnostic (principal, relié ou associé) de maladie de Parkinson (Code CIM 10 : G20) ou de dystonie (Code CIM 10 : G24).

Types d'électrodes	Nombre de patients ayant eu au moins une électrode remboursée en 2020			
	Codes LPPR	Maladie de parkinson (CIM-10, G20)	Dystonie (CIM-10, G24)	Tous diagnostics
Conventionnelles	3437358	100	53	137
	3424433			
	3456019			
	3428359			
Directionnelles	3490022	135	50	155
	3487422			
	3444890			
TOTAL		235	103	292

À défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. À titre informatif, en 2020, la population rejointe est d'environ 185 patients par an dans les indications retenues.

VERCISE CARTESIA, 12 avril 2022
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr