

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****VERCISE GENUS R16****Système rechargeable pour stimulation
cérébrale profonde**

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 :	<ul style="list-style-type: none">– 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 ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable ;– Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Autres systèmes de stimulation cérébrale rechargeables inscrits sur la LPPR dans les indications retenues
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Maladie de Parkinson idiopathique

Données spécifiques à la gamme VERCISE :

- 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 11 juillet 2017 relatif à VERCISE GEVIA, système rechargeable de stimulation cérébrale profonde
- 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

Dystonie primaire généralisée chronique

Donnée non spécifique :

- Un argumentaire d'équivalence entre le système VERCISE GENUS R16 et l'autre système de stimulation cérébrale rechargeable inscrit sur la LPPR dans la dystonie primaire chronique généralisée

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 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 GENUS R16 est IRM compatible sous conditions, décrites au [chapitre 5.2](#).

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

Le système VERCISE GENUS R16 étant une évolution technologique de VERCISE GEVIA, les résultats finaux de l'étude post-inscription en cours demandée par la Commission dans son avis antérieur relatif à VERCISE GEVIA sont attendus pour le renouvellement d'inscription. 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 l'indication de dystonie.

Population cible

À défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. À titre informatif, la population rejointe pour l'ensemble

des stimulateurs cérébraux dans les indications retenues est estimée à environ 1 170 patients par an :

- 340 patients par an en primo-implantation ;
- 830 patients par an nécessitant un remplacement de stimulateur.

Le nombre de patients ayant eu au moins un stimulateur à double canal rechargeable pris en charge en 2020 dans les indications retenues était de l'ordre de 430.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	8
3.4 Acte(s) associé(s)	9
4. Service attendu (SA)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de sante publique	24
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	26
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	26
5.1 Spécifications techniques minimales	26
5.2 Modalités d'utilisation et de prescription	26
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	29
6.1 Comparateur(s) retenu(s)	29
6.2 Niveau(x) d'ASA	29
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	29
8. Durée d'inscription proposée	29
9. Population cible	29
Annexes	32

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – avril 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Descriptif	Références
Kit de générateur d'impulsion implantable VERCISE GENUS R16	M365DB12160
Ceinture de charge et accessoires pour charger les stimulateurs implantés dans l'abdomen	M365DB641260
Télécommande patient VERCISE DBS 4	M365DB52700
Kit de télécommande patient VERCISE DBS 4	M365DB55721A0
Kit d'extension 55cm, 2x8	M365DB3128550
Kit d'extension 95cm, 2x8	M365DB3128950

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 GENUS R16 font l'objet des 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 d'inscription concerne les indications suivantes :

- « *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, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable. »*

1.4.2 Comparateurs et ASA revendiquée(s)

Indication	Comparateurs	ASA
Maladie de Parkinson	Stimulateur cérébral rechargeable VERCISE GEVIA	ASA V
Dystonie primaire généralisée chronique	Système de stimulation cérébrale rechargeable inscrit sur la LPPR dans cette indication	ASA V

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR pour VERCISE GENUS R16.

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 GENUS R16 est un système implanté de stimulation cérébrale profonde rechargeable comprenant :

- Une ou deux **sondes** standard ou directionnelles, en fonction du caractère unilatéral ou bilatéral des cibles de stimulation,
- Une **extension** raccordant la ou les sondes au générateur d'impulsions,
- Un **générateur d'impulsions**, nécessitant l'usage d'une **télécommande spécifique**.

Le système VERCISE GENUS R16 est un système de stimulation cérébrale profonde. Le stimulateur est destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée près de la clavicule ou au niveau de la paroi abdominale ; le boîtier est en alliage de titane et renferme le générateur d'impulsions, le système de communication par télémetrie et une batterie rechargeable. Ce stimulateur est raccordé à une ou deux sondes, en fonction du caractère unilatéral ou bilatéral des cibles de stimulation ; une extension est nécessaire entre les sondes et le générateur d'impulsions. Une télécommande spécifique de VERCISE GENUS R16 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).

Le système rechargeable VERCISE GENUS R16 est une évolution de gamme par rapport au système VERCISE GEVIA. Les évolutions technologiques portent sur :

- La technologie Bluetooth Low Energy (BLE) pour le système de communication avec le stimulateur permettant d'augmenter la portée de télémetrie avec la télécommande,
- L'extension unique avec 16 contacts à l'extrémité proximale et qui est disponible en 2 longueurs dont une permettant l'implantation du stimulateur dans la paroi abdominale.

Les caractéristiques techniques des 2 systèmes sont décrites dans les tableaux suivants :

Comparaison des caractéristiques des stimulateurs VERCISE GEVIA et VERCISE R16 fournie par le demandeur

Caractéristiques	VERCISE GEVIA	VERCISE GENUS R16
Volume	19,8	20,1
Épaisseur (mm)	10,8	11
Nombre de contacts potentiels	16 + contact boîtier	
Limite d'amplitude du stimulus	Contrôle par courant constant	

Caractéristiques	VERCISE GEVIA	VERCISE GENUS R16
	20,0 mA	
	(Limite par contact : 12,7mA)	
Largeur d'impulsion	20µs - 450µs	
Fréquence de stimulation	2 Hz - 255 Hz	
Mesures d'impédance	50 Ω - 8 kΩ	
Stockage de programme	Jusqu'à 4 programmes	
Connecteur	2 ports (2x8 contacts)	
	Contacts ressort platine	
	Encapsulation : Hysol Epoxy	
Batterie	Batterie Lithium Rechargeable	
MICC (Multiple Independent Current Control)	Oui	
Nombre de contacts potentiels	16	
IRM sous conditions	1,5T corps entier	
Matériaux en contact avec le patient	Titane	

La batterie de VERCISE GENUS R16 est rechargeable, grâce à un chargeur « sans fil » identique au système VERCISE, qui doit être apposé face au stimulateur implanté grâce à une écharpe. Un signal sonore est émis lors de l'alignement du chargeur et du stimulateur. Lorsque le signal disparaît l'alignement est bon. Un double bip retentit lorsque le rechargement est terminé. Selon la notice, les patients devront certainement recharger la batterie de leur stimulateur pendant 5 à 30 minutes par jour ou pendant 30 minutes à 4 heures toutes les 1 à 2 semaines ; toutefois, leur routine de rechargement est susceptible de varier en fonction des paramètres de leur stimulation. Les utilisateurs avec une consommation d'énergie élevée devront recharger plus souvent.

Comparaison des caractéristiques des télécommandes de VERCISE PC et GEVIA par rapport à celles de VERCISE GENUS fournie par le demandeur

	DBS Remote Control 3	Vercise DBS Remote Control 4
Modèle	DB-5250	DB-5270
Stimulateurs	Vercise PC Vercise Gevia Stimulateur d'essai Vercise 2	Gamme Vercise Genus Stimulateur d'essai Vercise 3
Mode télémetrie	RF	Bluetooth Low Energy (BLE)
Portée de télémetrie	Vercise PC : 38 cm minimum et 56 cm en moyenne Vercise Gevia IPG : 61 cm minimum, 91 cm en moyenne	3m (6m avec stimulateur d'essai)
Authentification par télémetrie BLE	N/A	Oui
Nombre de programmes accessible au patient	Jusqu'à 4 programmes	
Antenne de télémetrie	Télémetrie RF inductive	Antenne BLE

Comparaison des caractéristiques des extensions de VERCISE PC et GEVIA par rapport à celles de VERCISE GENUS fournie par le demandeur

	Extension VERCISE PC et VERCISE GEVIA	Extension VERCISE GENUS P16 et VERCISE GENUS R16
Références	M365NM3138550	M365DB3128550 M365DB3128950
Longueur totale	55 cm	55 cm ou 95 cm
Diamètre du corps de l'extension	1,35 mm	1,31 mm
Nombre de contacts	8	2 x 8 (16 contacts au total)
Matériau de contact	Platine et Iridium	
Matériau isolant	Polyuréthane et silicone	
Matériau de la vis de serrage	Titane	
Matériau du bloc de connecteur	/	Acier inoxydable et or
Électrodes compatibles	Électrodes standards et électrodes directionnelles	
Stimulateurs compatibles	Vercise PC, Vercise Gevia, Genus P16 et Genus R16	

Les extensions du système VERCISE GENUS R16 sont disponibles en deux longueurs : 55 cm pour le placement du stimulateur au niveau pectoral (comme les extensions existantes pour VERCISE PC) et une variante supplémentaire d'une longueur de 95 cm pour permettre le placement du stimulateur dans la paroi abdominale du patient. De plus, ces extensions possèdent 2 extrémités proximales offrant 16 contacts (2 fois 8 contacts) qui permettent de réaliser une stimulation bilatérale à l'aide d'une seule extension. Selon, le demandeur, la stimulation bilatérale est la plus utilisée et en cas de stimulation unilatérale, un capuchon d'extension est mis dans l'extrémité non utilisée.

Les sondes (standard ou directionnelles) sont identiques entre les 2 systèmes.

Le programmeur du médecin a été mis à jour avec la nouvelle version du logiciel VERCISE Neural Navigator 4.0 pour supporter la BLE.

La durée de vie de la batterie est estimée à 25 ans mais dépend des caractéristiques d'utilisation. La batterie est garantie 15 ans. Pour les sondes et les extensions, la durée de garantie est de 1 an. Le délai de garantie débute à la date d'implantation du dispositif.

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 GENUS R16 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 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 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 03/11/2015¹ relatif au système rechargeable VERCISE.

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

Systèmes rechargeables

Dispositif / Date de l'avis	Indications retenues	Données analysées	ASA	Comparateur
VERCISE (double canal) 15/07/2014 ²	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	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
VERCISE (double canal)	Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson			

¹ Avis de la Commission du 03/11/2015 relatif au système VERCISE, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2015 [\[lien\]](#)

² Avis de la Commission du 15/07/2014 relatif au système VERCISE, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2014 [\[lien\]](#)

<p>08/09/2015³ (avis complé- tant du 15/07/2014)</p>	<p>idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England \leq 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.</p>	<p>patients dont le suivi a été de 12, 24 et 36 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 		<p>KINETRA, ACTIVA PC et LIBRA XP</p>
<p>VERCISE GEVIA (double canal) 11/07/2017⁴</p>	<p>encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.</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. - Données techniques relatives à VERCISE GEVIA et à VERCISE. 	<p>ASA V</p>	<p>Système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde VERCISE</p>

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 Données non spécifiques

Dystonie primaire généralisée chronique

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

- 1 argumentaire d'équivalence entre le système VERCISE GENUS R16 et l'autre système de stimulation cérébrale rechargeable inscrit sur la LPPR dans la dystonie primaire chronique généralisée, à savoir le système ACTIVA RC
- 2 revues systématiques de la littérature :
 - Hale et al., 2018⁵. 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., 2020⁶. 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.

Argumentaire d'équivalence

L'argumentaire du demandeur repose sur une équivalence :

³ Avis de la Commission du 08/19/2015 relatif au système VERCISE, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2015 [[lien](#)]

⁴ Avis de la Commission du 11/07/2017 relatif au système VERCISE GEVIA, stimulation cérébrale profonde. HAS; 2017 [[lien](#)]

⁵ 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.

⁶ 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.

- Clinique : indication clinique, site d'utilisation, population cible et performances cliniques ;
- Technique : conception, spécifications et mode opératoire ;
- Biologique : biocompatibilité ; tissus et matériaux.

Pour le système rechargeable VERCISE GENUS R16, l'équivalence est revendiquée avec le système rechargeable ACTIVA RC.

Comparaison des caractéristiques techniques entre VERCISE GENUS R16 et ACTIVA RC fournie par le demandeur

	VERCISE GENUS R16	ACTIVA RC (Medtronic)
Compatibilité IRM	IRM compatible 1,5 T corps entier Sous conditions	IRM compatible 1,5 T corps entier Sous conditions
Dimensions (mm)	52 x 46 x 11	54 x 54 x 11
Volume (cm³)	20,1	22
Poids (g)	27	40
Type de courant	Courant constant	Tension constante (TC) Courant constant (CC)
Intervalle de fréquence (Hz)	2 - 255	2 – 250 (TC) 30 – 250 (CC)
Durée d'impulsion (µs)	20 - 450	60 – 450
Amplitude	0 - 20,0 mA	0 – 10,5 V (TC) 0 – 25,5 mA (CC)
Durée de vie	15 ans	15 ans

4.1.1.3 Données spécifiques à la gamme VERCISE

Maladie de Parkinson

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., 2020⁷
- 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 monde⁸ et 1 pour la France⁹) et le protocole¹⁰ 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.

⁷ 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.

⁸ Registry of Deep Brain Stimulation With the VERCISE System : Vercise DBS Registry. Preliminary Clinical Study Report (complete population). Boston Scientific, 21/07/2021

⁹ Registry of Deep Brain Stimulation With the VERCISE System : Vercise DBS Registry. Preliminary Clinical Study Report (France subjects only). Boston Scientific, 16/07/2021

¹⁰ Registry of Deep Brain Stimulation With the VERCISE System : Vercise DBS Registry. Clinical Investigation Plan. Protocole 90863095 – Version AF. Boston Scientific, 18/08/2020

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 le 17/05/2016 et le 30/11/2017, 160 patients étaient randomisés dans 2 groupes de traitement : 121 dans le groupe actif et 39 dans le groupe contrôle.

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 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 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.

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 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 &Yahr¹¹ (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		

¹¹ 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.

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).

Score MDS-UPDRS III¹² 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.

¹² 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.

Score PDQ-39¹³ (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] n=556/595	-6,0 (13,89) [-7,4 ; -4,5] n=345	-6,3 (12,35) [-8,0 ; -4,6] n=209	-6,1 (10,73) [-11,7 ; -0,6] 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

L'impact de la contrainte liée à la recharge périodique du stimulateur rechargeable avait été évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) entre 0 (aucune contrainte) et 100 (pire contrainte).

EVA évaluant la contrainte liée à la recharge périodique

Visites de suivi	Patients implantés avec un stimula- teur rechargeable Monde (n=489)	Patients implantés avec un stimula- teur rechargeable France (n=5)
	Score EVA Moyenne (EC) [IC 95%] n	
26 semaines	13,45 (19,82) [11,04 ; 15,86] n=262	12,4 (15,21) [-6,5 ; 31,3] n=5
52 semaines	15,88 (21,16) [13,16 ; 18,60] n=235	13,8 (7,79) [4,1 ; 23,5] n=5
2 ans	19,01 (24,03) [15,20 ; 22,83] n=155	0,0 (0) n=1

¹³ 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.

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.

Résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS Dystonie

Il s'agit des résultats intermédiaires du registre multicentrique (25 centres dans le monde), 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 de la dystonie primaire et secondaire réfractaire chez les patients âgés au moins de 7 ans.

Méthode :

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

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

Le calcul du nombre de sujets nécessaires prévoyait l'inclusion de 200 patients pour un taux de réponse présumé de 15 % et une attrition de 30 %. Le seuil de significativité α était fixé à 5 %.

Résultats :

Entre le 07 mars 2016 et le 08 novembre 2021, 122 patients étaient implantés avec un système de la gamme VERCISE pour traiter la dystonie.

La durée moyenne de suivi des patients était de 517 ± 415 jours (médiane : 372 jours et étendue : 1 – 1 306 jours).

L'âge moyen des patients était de $46,4 \pm 17,2$ ans et la durée moyenne de la maladie était de $15 \pm 13,5$ ans.

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 dispositifs médicaux utilisés

	Type de dispositif	Nombre de patients (%) N=122
Type de stimulateur	Rechargeable	87 (71,3%)
	Non-rechargeable	35 (28,7%)
Type d'électrode	Directionnelle	88 (72%)
	Standard	34 (28%)

Sur les 122 patients implantés, 114 patients avaient une dystonie primaire dont 45 une dystonie primaire généralisée. L'analyse porte uniquement sur les patients atteints de dystonie primaire et de dystonie primaire généralisée.

Score BFMDRS¹⁷

Visites de suivi	Dystonie primaire n=114		Dystonie primaire généralisée n=45	
	Score moteur Moyenne (EC) [IC 95%]	Score d'incapacité Moyenne (EC) [IC 95%]	Score moteur Moyenne (EC) [IC 95%]	Score d'incapacité Moyenne (EC) [IC 95%]
Inclusion	30,2 (22,87) [25,2 ; 35,2] n=84	8,5 (6,29) [7,1 ; 9,8] n=84	42,2 (23,25) [35,3 ; 49,2] n=45	11,9 (6,35) [10,0 ; 13,8] n=45
Modification de l'inclusion à 26 semaines	-9,5 (16,08) [-13,9 ; -5,2] n=55	-1,9 (3,72) [-3,0 ; -0,9] n=55	-13,9 (20,36) [-21,8 ; -6,0] n=28	-2,6 (4,10) [-4,2 ; -1,1] n=28
Modification de l'inclusion à 52 semaines	-7,8 (14,96) [-12,4 ; -3,2] n=43	-1,7 (3,56) [-2,8 ; -0,6] n=43	-9,9 (17,02) [-17,6 ; -2,1] n=21	-2,5 (3,67) [-4,1 ; -0,8] n=21
Modification de l'inclusion à 2 ans	-5,2 (17,16) [-12,6 ; 2,2] n=23	-1,0 (3,68) [-2,6 ; 0,6] n=23	-6,8 (22,28) [-21,7 ; 8,2] n=11	-1,5 (4,16) [-4,2 ; 1,3] n=11

Scores SF-36¹⁸ (qualité de vie)

Visites de suivi	Dystonie primaire n=114		Dystonie primaire généralisée n=45	
	Score physique Moyenne (EC) [IC 95%]	Score mental Moyenne (EC) [IC 95%]	Score physique Moyenne (EC) [IC 95%]	Score mental Moyenne (EC) [IC 95%]
Inclusion	40,8 (9,88) [38,8 ; 42,7] n=101	41,6 (10,90) [39,5 ; 43,8] n=101	38,9 (10,00) [35,5 ; 42,4] n=35	45,2 (10,01) [41,8 ; 48,7] n=35

¹⁷ L'échelle BFMDRS (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale) est constituée de 2 sous échelles : mouvements (facteurs provoquants et sévérité de la dystonie dans les différentes parties du corps) et incapacité (difficulté à réaliser des activités quotidiennes). Score entre 0 (meilleur état) et 150 (pire état). Une amélioration de 0,5 points dans chaque sous échelle est considérée comme cliniquement significative.

¹⁸ L'échelle SF-36 (Short Form Health Survey-36) est un auto-questionnaire constitué de 36 items évaluant la qualité de vie des patients. Elle est constituée de 2 composantes : physique (activité, limitation, douleur et santé perçue) et mentale (vie et relations avec les autres, santé psychique, limitation et vitalité). Score entre 0 (pire état) et 100 (meilleur état). Une amélioration de 5,5 points dans chaque composante est considérée comme cliniquement significative.

Visites de suivi	Dystonie primaire n=114		Dystonie primaire généralisée n=45	
	Score physique Moyenne (EC) [IC 95%]	Score mental Moyenne (EC) [IC 95%]	Score physique Moyenne (EC) [IC 95%]	Score mental Moyenne (EC) [IC 95%]
Modification de l'inclusion à 26 semaines	4,4 (7,51) [2,6 ; 6,3] n=64	2,3 (9,62) [-0,1 ; 4,7] n=64	4,1 (6,59) [1,2 ; 7,0] n=22	1,2 (11,93) [-4,1 ; 6,5] n=22
Modification de l'inclusion à 52 semaines	2,5 (8,30) [0,1 ; 4,9] n=49	4,0 (10,77) [1,0 ; 7,1] n=49	4,8 (6,86) [1,0 ; 8,6] n=15	4,1 (13,88) [-3,6 ; 11,8] n=15
Modification de l'inclusion à 2 ans	1,3 (8,19) [-2,0 ; 4,5] n=27	8,0 (10,24) [3,9 ; 12,0] n=27	4,6 (9,35) [-3,2 ; 12,4] n=8	7,0 (8,08) [0,3 ; 13,8] n=8

4.1.1.4 Événements indésirables

Maladie de Parkinson

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	

	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 (%)
– 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

Dystonie primaire généralisée chronique

Résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS Dystonie

Au gel de la base de données (au 8 novembre 2021), 47 EI avaient été rapportés chez 30 patients (24,6 %), dont 26 EI graves chez 18 patients (14,8 %) et 21 EI non graves chez 16 patients (13,1 %).

Concernant les EI liés à l'intervention, au matériel ou à la stimulation, 29 EI avaient été rapportés chez 23 patients (18,8 %) dont 10 EI graves (EIG) chez 10 patients (8,2 %).

Parmi tous les événements indésirables (EI graves ou non graves ou en lien avec l'intervention ou le matériel ou la stimulation), les événements suivants étaient les plus fréquents :

- Aggravation de la dystonie (n=4, soit 3,3 %),
- Spasmes musculaires (n=2 soit 1,6 %),
- Douleur au niveau du site de l'implant (n=2 soit 1,6 %),
- Infection des voies urinaires (n=2 soit 1,6 %),
- Infection au niveau du site de l'implant (n=2 soit 1,6 %),
- Hémorragie cérébrale (n=2 soit 1,6 %).

Pour les EI liés à la stimulation, à l'intervention ou au matériel, les événements les plus fréquents étaient :

- Hémorragie cérébrale,
- Aggravation de la dystonie,
- Douleur au niveau du site de l'implant,
- Infection au niveau du site l'implant.

Matériorigilance

Stimulateur VERCISE GENUS R16

Entre mai 2020 (date de commercialisation) et le 30 octobre 2021, les données de matériorigilance transmises par le demandeur rapportent un taux d'incidence d'événements de 1,5 % dans le monde (42 événements chez 12 patients sur 2 808 unités vendues). Les événements rapportés sont :

- Incident, absence de problème identifié sur le dispositif (n=11)
- Infection (n=7)
- Chirurgie (n=3)
- Intervention supplémentaire requise (n=2)
- Changements cognitifs (n=2)
- Évacuation de fluide (n=2)
- Hématome (n=2)
- Aucun signe clinique, symptôme ou état clinique (n=2)

Extension (16 contacts)

Entre 2020 et le 16 mars 2022, les données de matériorigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun événement de matériorigilance sur 571 unités vendues dans le monde.

4.1.1.5 Données manquantes

Dans la maladie de Parkinson, les résultats du rapport final du registre mis en place pour le système VERCISE GEVIA 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 ainsi que d'évaluer l'impact de la contrainte liée à la recharge périodique du système sur la qualité de vie des patients en vie réelle, 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 idiopathique

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 le système rechargeable VERCISE 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.

Dystonie primaire généralisée chronique

Les données non spécifiques reposent sur un argumentaire d'équivalence avec d'autres systèmes de stimulation cérébrale inscrits sur la LPPR dans l'indication de dystonie. Il compare notamment les caractéristiques techniques des différents stimulateurs.

En termes de données spécifiques, les résultats intermédiaires du registre post commercialisation VERCISE DBS Dystonie sont disponibles. Ces résultats exploratoires portant sur 45 patients atteints de dystonie primaire généralisée rapportent une amélioration du score BFMDRS. Concernant la qualité de vie des patients, une amélioration est notée néanmoins elle n'est pas toujours cliniquement significative. Le taux d'événements indésirables était de 24,6 % (47 EI chez 30 patients).

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 envisagée¹⁹ :

- 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 NICE²⁰ 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 EARLYSTIM²¹ 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)²², 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 ;

¹⁹ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Maladie de Parkinson. 2016 [\[lien\]](#)

²⁰ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults. 2017. [\[lien\]](#)

²¹ 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.

²² Rughani A, Schwab JM, Sidiropoulos C, Piliatsis 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

- 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)²³. 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^{24,25}.

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).

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 le système VERCISE GENUS R16 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.

²³ 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.

²⁴ 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.

²⁵ Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011; 18: 5–18.

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 au système de stimulation cérébrale profonde VERCISE GENUS R16 dans le 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 ; chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable et dans le traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable.

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 : akinésie/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 »²⁶ (au 1er janvier 2019, 2% des personnes > 65 ans équivalent donc à **environ 250 000**²⁷). 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%)²⁸.

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%)²⁸.

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)²⁹. 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%} = 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**³⁰.

Incidence

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

²⁶ Fédération Française de Neurologie (FFN), Maladie de Parkinson [\[lien\]](#)

²⁷ INSEE, Bilan démographique 2018 [\[lien\]](#)

²⁸ 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. [\[lien\]](#)

²⁹ Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000, 247, 787-792.

³⁰ Orphanet, Early-onset generalized limb-onset dystonia; 2019, N°: ORPHA256 [\[lien\]](#)

4.2.3 Impact

Le système VERCISE GENUS R16 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 GENUS R16 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 attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de VERCISE GENUS R16 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 les indications suivantes :

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

5. Éléments conditionnant le 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 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 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.

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 GENUS R16** 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 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 : mode normal ou entre 1,6 et 3,2 μT en fonction des zones du corps
 - TAS maximum : mode normal, 0,2 W/kg ou 1,7 W/kg en fonction des zones du corps
 - Le mode IRM doit être activé sur le dispositif avant d'effectuer un examen.
 - Avant l'examen, les stimulateurs rechargeables doivent être entièrement chargés.

- 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
- 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)³¹.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur(s) retenu(s)

Les comparateurs retenus sont les autres systèmes de stimulation cérébrale rechargeables inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

6.2 Niveau(x) d'ASA

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de comparer le système VERCISE GENUS R16 aux autres systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal rechargeables inscrits sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (SA) (ASA V) de VERCISE GENUS R16 par rapport aux autres systèmes de stimulation cérébrale rechargeables inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

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

Le système VERCISE GENUS R16 étant une évolution technologique de VERCISE GEVIA, les résultats finaux de l'étude post-inscription en cours demandée par la Commission dans son avis antérieur relatif à VERCISE GEVIA sont attendus pour le renouvellement d'inscription. 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 l'indication de dystonie.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints :

³¹ 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-cnedimts

- 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 un acte d'implantation ou de remplacement d'un générateur de stimulation cérébrale réalisés 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).

Nombre de personnes ayant eu au moins un acte d'implantation et de remplacement en 2020			
Code Acte	Libellé	Maladie de parkinson (CIM-10, G20)	Dystonie (CIM-10, G24)
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale	239	100
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale	704	123

Ces données sont cohérentes avec le nombre de patients ayant eu au moins un stimulateur cérébral profond remboursé en 2020 soit 918 patients implantés avec un stimulateur cérébral dans la maladie de Parkinson et 224 patients dans la dystonie³².

Nombre de patients ayant eu au moins un stimulateur remboursé en 2020			
Types de stimulateurs	Codes LPPR	Maladie de parkinson (CIM-10, G20)	Dystonie (CIM-10, G24)
Stimulateurs à simple canal non rechargeables	3453802	161	38
	3449605		
Stimulateurs à double canal non rechargeables	3444772	424	93
	3420910		
	3492920		
	3451938		
Stimulateurs à double canal rechargeables	3439890	333	93
	3427437		

À défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. À titre informatif, la population rejointe pour l'ensemble des stimulateurs cérébraux dans les indications retenues est estimée à environ 1 170 patients par an :

- 340 patients par an en primo-implantation ;
- 830 patients par an nécessitant un remplacement de stimulateur.

³² Requête DIAMANT du 04/04/2022

Le nombre de patients ayant eu au moins un stimulateur à double canal rechargeable pris en charge en 2020 dans les indications retenues était de l'ordre de 430.

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 $\geq 33\%$ – 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 μs , 100 - 85 Hz) Groupe placebo : stimulation subthérapeutique (2 Hz, 10 μs , 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 GENUS R16, 12 avril 2022

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