

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****VERCISE GENUS R16****Système de stimulation cérébrale profonde
rechargeable****Renouvellement et modification des conditions d'inscription****Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 11 février 2025**

Faisant suite à l'examen du 28 janvier 2025, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 11 février 2025.

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : Boston Scientific Neuromodulation Corporation (USA)

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

L'essentiel

Indications retenues	<i>Pour la demande de modifications des conditions d'inscription concernant l'ensemble des références faisant l'objet de la demande, en sus des indications inscrites sur la LPPR :</i> Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel chez des patients ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable. <i>Pour la demande de renouvellement d'inscription concernant les kits d'extension VERCISE PC, VERCISE GEVIA :</i> – Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (Score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ; – Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus.
Service Attendu (SA) / Service Rendu (SR)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	– Les systèmes de stimulation cérébrale profonde rechargeables inscrits à la LPPR, dans l'indication retenue. – Les kits d'extension utilisés en association avec les systèmes de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE compatibles inscrits sur la LPPR

Amélioration du Service Attendu (ASA) / Service Rendu (ASR)	ASA de niveau V dans le traitement des tremblements invalidants sévères ASR de niveau V dans la maladie de Parkinson et la dystonie primaire généralisée
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	Assujettie à la date de fin de prise en charge du système VERCISE GENUS R16 dans les indications retenues dans l'avis du 12/04/2022
Données analysées	Données non spécifiques : – Une méta-analyse portant sur 1714 patients suivis pour une durée moyenne de 20,0±17,3 mois, comparant l'efficacité et la sécurité de la stimulation cérébrale profonde pour le traitement des tremblements essentiels ; – Une méta-analyse portant sur 533 patients suivis pour une durée de 6 mois à plus de 4 ans, évaluant l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde, l'évolution de la pathologie à différents moments de suivi chez des patients atteints de tremblements essentiels, et comparant l'efficacité à court et long terme aux 2 états de stimulation (on et off). Données spécifiques : – Un argumentaire d'équivalence entre le système VERCISE GENUS R16 et le système PERCEPT RC, système de stimulation cérébrale rechargeable inscrit sur la LPPR <i>Données spécifiques à la gamme VERCISE</i> – Résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS Tremblements essentiels portant sur 59 patients atteints de tremblements essentiels 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) / Service Rendu (SR) – 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.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Les résultats finaux du registre post-commercialisation mis en place dans les tremblements invalidants sévères ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE sont attendus pour le renouvellement dans l'indication des tremblements invalidants sévères.
Population cible	A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. A titre informatif, en 2023, la population rejointe pour l'ensemble des stimulateurs cérébraux est d'environ 150 patients dans les tremblements essentiels.

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	5
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	7
4. Service Attendu (SA) / Service Rendu (SR)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	24
4.3 Conclusion sur le Service Attendu (SA) / Service Rendu (SR)	27
5. Éléments conditionnant le Service Attendu (SA) / Service Rendu (SR)	27
5.1 Spécifications techniques minimales	27
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	27
6. Amélioration du Service Attendu (ASA) / Service Rendu (ASR)	30
6.1 Comparsateurs retenus	30
6.2 Niveaux d'ASA/ASR	30
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	31
8. Durée d'inscription proposée	31
9. Population cible	31

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 – février 2025

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 et concerne l'ensemble des références faisant l'objet de la demande.

La demande de renouvellement porte uniquement sur le kit d'extension VERCISE PC, VERCISE GEVIA (référence M365NM3138550).

1.2 Modèles et références

Descriptif des produits	Références
Système non rechargeable pour stimulation cérébrale profonde (SCP) VERCISE GENUS R16	M365DB12160
Télécommande patient VERCISE DBS 4	M365DB52700
Kit de télécommande patient VERCISE DBS 4	M365DB55721A0
Kit Extension 55cm, 2x8	M365DB3128550
Kit Extension 95cm, 2x8	M365DB3128950
Kit Extension VERCISE PC, VERCISE GEVIA, 55cm, 1x8	M365NM3138550

Les électrodes standard (conventionnelles), à savoir les références M365DB220130DC0 et M365DB220145DC0, et les électrodes directionnelles VERCISE CARTESIA, à savoir les références M365DB2202300 et M365DB2202450, compatibles avec le stimulateur VERCISE GENUS R16 sont déjà inscrites sous nom de marque sur la LPPR dans les indications retenues pour les stimulateurs compatibles avec ces électrodes. Elles font l'objet d'une évaluation séparée, dans l'indication des tremblements invalidants sévères.

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 Indications revendiquées

La demande de modification des conditions d'inscription pour l'ensemble des références faisant l'objet de la demande concerne l'indication suivante :

« Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel ».

La demande de renouvellement d'inscription du kit d'extension VERCISE PC, VERCISE GEVIA 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 $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ;

- Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont :

- Les systèmes de stimulation cérébrale profonde rechargeables inscrits à la LPPR, dans l'indication concernée.
- Les autres kits d'extension actuellement inscrits sur la LPPR.

1.4.3 ASA/ASR revendiquées

Éléments revendiqués par le demandeur		
Indications	Comparateurs	ASA/ASR
Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel	Les systèmes de stimulation cérébrale profonde rechargeables inscrits à la LPPR, dans l'indication concernée.	ASA de niveau V
- 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 ; - Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus	Les autres kits d'extension actuellement inscrits sur la LPPR.	ASR de niveau V

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du système VERCISE GENUS R16 dans le traitement des tremblements invalidants sévères.

Le système VERCISE GENUS R16 a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 12/04/2022¹. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson et de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante.

Les kits d'extensions VERCISE PC, VERCISE GEVIA faisant l'objet de la demande de renouvellement ont été évalués pour la 1^{ère} fois par la Commission en 2014 dans le cadre de la demande d'inscription du système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde VERCISE² dans la maladie de Parkinson idiopathique. Leur prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 05/05/2015 (JO du 12/05/2015)³. La Commission a émis un avis favorable au renouvellement d'inscription du kit d'extensions VERCISE PC et VERCISE GEVIA en 2022⁴.

¹ Avis de la Commission du 12/04/2022 relatif à VERCISE GENUS R16, système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2022 file:///C:/Users/o.stephanopoli/OneDrive%20-%20Haute%20Autorit%C3%A9%20de%20Sant%C3%A9/Bureau/Dossiers/Neurostimulateurs/1%20-%20Ancien%20avis/2022_04_12_VERCISE%20GENUS%20R16.pdf

² Avis de la CNEDiMTS du 15/07/2014 relatif à VERCISE, système rechargeable de stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2014 <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-03/vercise.pdf>

³ Arrêté du 5 mai 2015 relatif à l'inscription du système de stimulation cérébrale profonde VERCISE de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS au titre III sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

⁴ Avis de la Commission du 12/04/2022 relatif à VERCISE PC, système non rechargeable pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2022 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6660_VERCISE%20PC_12%20avril%202022_\(6660\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6660_VERCISE%20PC_12%20avril%202022_(6660)_avis.pdf)

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 90/385/CEE (notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne) dont l'échéance initiale était le 26/05/2024.

Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues au règlement (EU) 2017/745 modifié, sous réserve de respecter les conditions de l'article 120.3 quater du règlement (EU) 2017/745.

3.2 Description

Le système VERCISE GENUS R16 est une évolution technologique du système VERCISE GEVIA. Il s'agit d'un système de stimulation cérébrale profonde double canal rechargeable comprenant :

- Un **stimulateur cérébral rechargeable** (boîtier) à double canal (volume de 20,1cc), en alliage de titane, destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée près de la clavicule ou au niveau de la paroi abdominale ;
- **Une ou deux électrodes standards ou directionnelles**, en fonction du caractère unilatéral ou bilatéral des cibles de la stimulation. Les électrodes sont raccordées directement, ou par des extensions, au boîtier du stimulateur ;
- **Une ou deux extensions** raccordant la ou les sondes au générateur d'impulsions. Les extensions sont disponibles en deux longueurs pour permettre le placement du stimulateur au niveau pectoral ou dans la paroi abdominale du patient. Ces extensions possèdent 2 extrémités proximales offrant chacune 8 contacts ;
- **Une télécommande** spécifique, permettant au patient de piloter le fonctionnement du stimulateur, de contrôler son état et de régler l'amplitude des impulsions, dans les limites préalablement définies par le médecin, par *Bluetooth Low Energy (BLE)* ;
- **Un programmeur médecin** permettant au praticien d'interroger le stimulateur et de régler les paramètres de stimulation du système par *Bluetooth Low Energy (BLE)* ;
- **Un stimulateur externe**, permettant au médecin de tester la sonde et les effets de la stimulation sur les signes cliniques en peropératoire, avec câble et rallonge de salle d'opération.

Le stimulateur VERCISE GENUS R16 produit des impulsions dont la durée est comprise entre 20 et 450µs, et des fréquences de 2 à 255Hz.

Le stimulateur renferme un générateur d'impulsions, le système de communication par télémetrie et une batterie rechargeable, grâce à un chargeur « sans fil », 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.

Les extensions standards 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 GEVIA) 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.

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 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75.00), 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) / Service Rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 12/04/2022¹ relatif à VERCISE GENUS R16 la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant dans 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 pharmacorésistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable.

Il a été octroyé une ASA de niveau V par rapport aux autres systèmes de stimulation cérébrale rechargeables inscrits sur la LPPR dans les indications retenues, sur la base des éléments suivants :

Maladie de Parkinson

- Données spécifiques à la gamme VERCISE :
 - Avis de la CNEDiMTS du 15 juillet 2014 et du 8 septembre 2015 relatifs à VERCISE, système rechargeable de stimulation cérébrale profonde ;
 - Avis de la CNEDiMTS 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

- Données non spécifiques
 - 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.

Par ailleurs, la Commission a évalué plusieurs systèmes de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE à plusieurs reprises, dans deux indications : la maladie de Parkinson et la dystonie primaire chronique généralisée. Les kits d'extension VERCISE PC, VERCISE GEVIA ont été évalués avec les systèmes complets de SCP.

Ces avis sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Aucun dispositif de la gamme VERCISE n'a fait l'objet d'une demande d'inscription dans le traitement des tremblements invalidants sévères.

Dispositif / Date de l'avis	Indications retenues	Données analysées & conditions de renouvellement	ASA/ASR comparateur	//
Systèmes non rechargeables				
VERCISE PC, inscription	Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine	Données non spécifiques - Avis de la CNEDiMTS du 15/07/2014 et du 08/09/2015 relatifs à VERCISE, système	ASA V // générateurs des systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal	

Avis du 09/02/2016⁵	(score de Schwab & England ≤70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux	rechargeable de stimulation cérébrale profonde – Données techniques relatives à VERCISE PC et VERCISE Conditions du renouvellement Transmission de données cliniques ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer les événements indésirables survenant au décours de la SCP	non rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement de la maladie de Parkinson, c'est-à-dire les systèmes : ACTIVA PC et LIBRA XP
VERCISE PC, renouvellement 12/04/2022⁴	Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England <70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, en primo-implantation	Données spécifiques à la gamme VERCISE – Avis du 15/07/2014 et du 08/09/2015 relatif à VERCISE – Avis du 09/02/2016 relatif à VERCISE PC – Résultats intermédiaire d'une étude contrôlée randomisée multicentrique portant sur 160 patients – Résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS portant sur 752 patients Conditions du renouvellement – Résultats finaux de l'étude post-inscription en cours demandée par la Commission dans son avis antérieur relatif à VERCISE PC – 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	ASR V // autres systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR dans l'indication retenue
VERCISE GENUS P16, inscription Avis du 12/04/2022⁶	– Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certains (score de Schwab & England < 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ; – Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, n'ayant pas des capacités cognitives et ne bénéficiant pas d'un encadrement compatibles avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable, ou en primo-implantation.	Maladie de Parkinson idiopathique <i>Données spécifiques à la gamme VERCISE :</i> – Avis de la CNEDiMTS du 15/07/2014 et du 09/09/2015 relatifs à VERCISE, système rechargeable de stimulation cérébrale profonde ; – Avis de la CNEDiMTS du 09/02/2016 relatif à VERCISE PC, système non rechargeable de stimulation cérébrale profonde ; – Résultats intermédiaire d'une étude contrôlée randomisée multicentrique portant sur 160 patients – Résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS portant sur 752 patients	ASA V // Autres systèmes de stimulation cérébrale non rechargeables inscrits sur la LPPR dans les indications retenues

⁵ Avis de la CNEDiMTS du 09/02/2016 relatif à VERCISE PC, système non rechargeable pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2016 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4992_VERCISE%20PC_09_fevrier_2016_\(4992\)_avis_caviarde.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4992_VERCISE%20PC_09_fevrier_2016_(4992)_avis_caviarde.pdf)

⁶ Avis de la Commission du 12/04/2022 relatif à VERCISE GENUS P16, système non rechargeable pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2022. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6666_VERCISE%20GENUS%20P16_12%20avril%202022_\(6666\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6666_VERCISE%20GENUS%20P16_12%20avril%202022_(6666)_avis.pdf)

		Dystonie primaire généralisée chronique <i>Données non spécifiques</i> – Argumentaire d'équivalence entre VERCISE GENUS P16 et les autres systèmes de SCP non rechargeables inscrits sur la LPPR dans la dystonie primaire chronique généralisée <i>Données spécifiques à la gamme VERCISE :</i> – Résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS Dystonie portant sur 45 patients atteints de dystonie primaire généralisée et implantés avec un système VERCISE, ayant évalué l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE Conditions du renouvellement – Résultats finaux de l'étude post-inscription en cours demandée par la Commission dans son avis antérieur relatif à VERCISE PC – 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	
Systèmes rechargeables			
VERCISE Avis du 15/07/2014⁷ Inscription	Traitement de la Maladie de Parkinson, répondant à la dopathérapie, insuffisamment contrôlée par les médicaments	Données spécifiques : Une étude prospective et non contrôlée portant sur 40 patients suivis à 12 mois. Données non spécifiques : – 3 études randomisées et multicentriques, portant respectivement sur 251, 366 et 159 patients dont le suivi a été de 12, 24 et 36 mois ; – 1 étude comparative et non randomisée, portant sur 59 patients ; – 1 étude rétrospective, portant sur 69 patients suivis à 4 ans Conditions de renouvellement Transmission des données cliniques ayant pour objectif de caractériser et dénombrer les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde	ASA V // systèmes de stimulation cérébrale profonde à double canal non rechargeables inscrits sur la LPPR dans le traitement de la maladie de Parkinson, c'est-à-dire les systèmes : ACTIVA KINETRA, ACTIVA PC et LIBRA XP
VERCISE	Modification de l'indication comme suit :	<i>Idem à l'avis du 15/07/2014</i>	<i>Idem à l'avis du 15/07/2014 relatif à VERCISE</i>

⁷ Avis de la CNEDiMTS du 15/07/2014 relatif à VERCISE, système rechargeable de stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2014 <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-03/vercise.pdf>

Avis du 08/09/2015⁸ (avis complétant du 15/07/2014)	Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.		
VERCISE GEVIA, Avis du 11/07/2017⁹ Inscription	Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.	– Avis de la CNEDiMTS du 15/07/2014 et du 08/09/2015 relatifs à VERCISE ; – Données techniques relatives à VERCISE GEVIA et à VERCISE Conditions du renouvellement Transmission de données cliniques ayant pour objectif de caractériser et dénombrer les événements indésirables survenant au décours de la SCP, et d'évaluer l'impact de la contrainte liée à la recharge périodique du système sur la qualité de vie des patients. Les données devront individualiser l'utilisation des électrodes directionnelles de celles non directionnelles.	– ASA V // système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde VERCISE
VERCISE GENUS R16, Avis du 12/04/2022¹⁰ Inscription	– 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	Maladie de Parkinson idiopathique – Avis de la CNEDiMTS du 15/07/2014 et du 08/09/2015 relatif à VERCISE – Avis de la CNEDiMTS du 11/07/2017 relatif à VERCISE GEVIA – Résultats intermédiaires d'une étude contrôlée randomisée multicentrique avec recueil prospectif portant sur 160 patients suivis à 1 an – 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 Dystonie primaire chronique généralisée	ASA V // Autres systèmes de stimulation cérébrale rechargeables inscrits sur la LPPR dans les indications retenues

⁸ Avis de la CNEDiMTS du 08/09/2015 relatif à VERCISE, système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2015 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4989_VERCISE%20PARKINSON_08%20Septembre%202015_\(4989\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4989_VERCISE%20PARKINSON_08%20Septembre%202015_(4989)_avis.pdf)

⁹ Avis de la CNEDiMTS du 11/07/2017 relatif à VERCISE GEVIA, système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2017 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5364_VERCISE%20GEVIA%205364_occultations.pdf

¹⁰ Avis de la CNEDiMTS du 12/04/2022 relatif à VERCISE GENUS R16, système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2022 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDiMTS-6665_VERCISE%20GENUS%20R16_12%20avril%202022_\(6665\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDiMTS-6665_VERCISE%20GENUS%20R16_12%20avril%202022_(6665)_avis.pdf)

	l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable	– Un argumentaire d'équivalence entre VERCISE GENUS R16 ACTIVA RC – Résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS Dystonie portant sur 45 patients atteints de la dystonie primaire généralisée Conditions du renouvellement – Les résultats finaux de l'étude post-inscription en cours demandée par la Commission dans son avis antérieur relatif à VERCISE GEVIA ; – Les résultats finaux du registre post-commercialisation mis en place dans la dystonie primaire généralisée chronique	
VERCISE GEVIA, Avis du 21/06/2022¹¹ Renouvellement et modification des conditions d'inscription	<i>Idem à l'avis du 12/04/2022 relatif à VERCISE GENUS R16</i>	<i>Idem à l'avis du 12/04/2022 relatif à VERCISE GENUS R16</i>	ASR V // autres systèmes de stimulation cérébrale rechargeables inscrits sur la LPPR dans les indications retenues

4.1.1.2 Données non spécifiques

La demande repose sur les résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS Tremblements essentiels et sur 4 études non spécifiques, dont 2 n'ont pas été retenues :

- La revue de littérature de Giammalva et al.¹², compte tenu de l'objectif de l'étude, qui était de résumer les données récentes relatives à la SCP, les ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique transcrânienne et le couteau gamma, et comparer les indications, les cibles et l'efficacité de ces techniques pour le traitement des tremblements essentiels ;
- La revue de littérature de Al Ali et al.¹³, compte tenu de l'objectif de l'étude, évaluant les résultats cognitifs chez les patients souffrant de tremblements essentiels implantés avec un système de stimulation cérébrale profonde, et du fait que les éléments de l'étude sont uniquement descriptifs.

Etude de Lu et al.¹⁴

Il s'agit d'une méta-analyse dont l'objectif était d'identifier les prédicteurs potentiels d'efficacité, comparer l'efficacité chez des patients présentant des caractéristiques différentes de tremblements et résumer les taux d'événements indésirables liés à la stimulation cérébrale profonde pour le traitement des tremblements essentiels.

¹¹ Avis de la CNEDiMTS du 21/06/2022 relatif à VERCISE GEVIA, stimulateur rechargeable pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2022 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6841_VERCISE%20GEVIA_21%20juin%202022_\(6841\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6841_VERCISE%20GEVIA_21%20juin%202022_(6841)_avis.pdf)

¹² Giammalva G, Maugeri R, Umana G, Paolini F, Bonosi L, Meccio F et al. DBS, tMRgFUS, and gamma knife radiosurgery for the treatment of essential tremor : a

¹³ Al Ali J, Lacy M, Padmanaban M, Chaar W Hagy H, Warnke P et al. Cognitive outcomes in patients with essential tremor treated with deep brain stimulation : a systematic review. Frontiers in Human Neuroscience. 2024

¹⁴ Lu G, Luo L, Liu M, Zheng Z, Zhang B, Chen X et al. Outcomes and adverse effects of deep brain stimulation on the ventral intermediate nucleus in patients with essential tremor. Neural Plasticity ; 2020

Cette méta-analyse a été menée selon la méthode PRISMA, 3 bases de données ont été utilisées (PubMed, Embase et Cochrane), sur la période allant de 1996 à 2019. L'extraction des données a été réalisée par deux auteurs, et un troisième intervenait en cas de divergence.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

1. Patients atteints de tremblements essentiels traités par stimulation cérébrale profonde ;
2. Etudes contrôlées, randomisées, ou observationnelles, rédigées en anglais ;
3. Etudes faisant état de scores objectifs d'évaluation du tremblement lors de l'inclusion et lors de la dernière visite de suivi pour déterminer l'efficacité de la stimulation cérébrale ;
4. Etudes documentant le nombre d'événements indésirables ;
5. Etudes décrivant les caractéristiques des tremblements.

Pour l'évaluation de l'efficacité, les études devaient obligatoirement remplir les critères 1, 2 et 3 ; pour l'évaluation de la sécurité, les études devaient obligatoirement remplir les critères 1, 2 et 4.

Le critère de jugement principal était l'amélioration, calculée comme un pourcentage de changement d'un score d'évaluation des tremblements (TRS).

Le critère de jugement de sécurité était l'évaluation des événements indésirables d'intérêt, tels que la dysarthrie, la paresthésie, l'hémi-parésie/parésie et les céphalées.

Des analyses en sous-groupes, définis *a priori*, ont également été réalisées, selon :

- Le type de stimulation (uni ou bilatérale) ;
- Les paramètres de stimulation (puissance et largeur des impulsions) ;
- Caractéristiques des tremblements.

Au total, 46 études ont été incluses dans la méta-analyse (dont 4 études contrôlées randomisées et 42 études observationnelles), portant sur 1 714 patients. Parmi ces 46 études, 26 études évaluaient l'efficacité, dont 7 évaluaient l'efficacité et la sécurité, et 20 études évaluaient uniquement la sécurité. Les 26 études évaluant l'efficacité ont été incluses dans l'analyse de l'hétérogénéité, qui a montré une distribution homogène des études et l'absence de biais.

Résultats

Résultats relatifs à l'efficacité

Au total, toutes études confondues, les résultats ont rapporté une amélioration des tremblements de 61,3% ($p < 0,001$) suite à l'implantation d'un stimulateur cérébral, après une durée de suivi moyenne de $20,0 \pm 17,3$ mois.

Les résultats par sous-groupes sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Analyses en sous-groupe selon le type de stimulation	
Amélioration moyenne du score TRS (Nombre de patients inclus)	
– Stimulation unilatérale	57,3% (N=165)
– Stimulation bilatérale	67,8% (N=72)
– Analyse en sous-groupe selon l'amplitude d'impulsion	
Amélioration moyenne du score TRS (Nombre de patients inclus)	
– 60-90µs	68,4% (N=125)
– 90-120µs	60,2% (N=142)
– Analyse en sous-groupe selon la tension de l'impulsion	
Amélioration moyenne du score TRS (Nombre de patients inclus)	
– $\geq 3,5V$	69,3% (N=61)
– $< 3,5V$	61,7% (N=236)
– Analyse selon les caractéristiques des tremblements	

– Différence entre les tremblements de la ligne médiane (tête/voix) et des extrémités (bras/jambe), OR [IC95%], (Nombre de patients inclus)	0,716 [0,307 ; 1,670], (N=52)
– Différence entre les tremblements au repos et lors d'activités, OR [IC95%], (Nombre de patients inclus)	2,57 [0,768 ; 9,913], (N=45)

Résultats relatifs à la sécurité

Les résultats ont rapporté 23,6% d'événements indésirables liés à la stimulation cérébrale, 11,5% d'événements indésirables liés au dispositif et 6,4% d'événements indésirables liés à la chirurgie.

Les événements indésirables liés à la stimulation cérébrale les plus fréquents étaient une dysarthrie (10,5%), une paresthésie (6,3%) une hémiparésie/parésie (6,3%) et des céphalées (6,7%)

Les résultats de cette étude doivent toutefois être interprétés avec précaution en raisons de limites méthodologiques : la majorité des études incluses étaient observationnelles, seules 4 études contrôlées randomisées ont été incluses, absence de contrôle du risque alpha pour les analyses en sous-groupe, analyses en sous groupe réalisées sur de faibles échantillons de patients.

Etude de Bai et al.¹⁵

Il s'agit d'une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde et l'évolution de la pathologie à différents moments de suivi chez des patients atteints de tremblements essentiels, et de comparer l'efficacité à court et long terme aux 2 états de stimulation (on et off).

Cette méta-analyse a été menée selon la méthode PRISMA, 4 bases de données ont été utilisées (PubMed, Embase, World of science et Cochrane) sur la période allant de 1996 à 2019. L'extraction des données a été réalisée par deux auteurs, et un troisième intervenait en cas de divergence.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients atteints de tremblements essentiels, diagnostic établi selon la Movement Disorder Society ;
- Patients traités par stimulation cérébrale profonde ;
- Etudes utilisant l'échelle FTM-TRS¹⁸ pour établir la sévérité de la pathologie ;
- Etude évaluant les données cliniques pré et post-opératoires.

Les principaux critères de non-inclusion étaient les suivants :

- Patients également diagnostiqués avec un autre type de tremblements ;
- Patients ayant subi une autre intervention chirurgicale avant l'implantation d'un stimulateur cérébral ;
- Plus de 2 électrodes ont été implantées, ou plus d'une cible de stimulation ;
- Evaluation des tremblements réalisée en ligne.

Les critères de jugement étaient l'évolution des différentes composantes du score FTM-TRS (score TRS total, score moteur, fonctions manuelles, et activités de la vie quotidienne) en post-opératoire, à différents temps de suivi.

Les différences moyennes des scores FTM-TRS par rapport à la baseline ont été calculées à différents points de suivi et dans différentes conditions de stimulation (ON/OFF). Les données ont ensuite été regroupées selon des points de suivi (baseline, 6 mois, 7-12 mois, 1-3 ans et >4 ans). Les données en condition de stimulation ON ont été utilisées pour calculer le taux d'amélioration à différents temps de suivi par rapport à la baseline.

¹⁵ Bai Y, Yin Z, Diao Y, et al. Loss of long-term benefit from VIM-DBS in essential tremor: A secondary analysis of repeated measurements. CNS Neurosci Ther. 2022;28:279–288.

Une analyse de l'hétérogénéité a été réalisée, mais les résultats de cette analyse ne sont pas précisés. Un modèle à effet aléatoire a été utilisé. Le risque alpha était fixé à 5%.

Au total, 18 études ont été incluses dans la méta-analyse, portant sur 533 patients, d'âge moyen de 67,7 ans et dont la durée moyenne de la maladie était de 27,5 ans.

Résultats

Les résultats relatifs à l'évolution des différents scores par rapport à la baseline sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

	≤6 mois	6-12 mois	12-36 mois	>4 ans
Taux d'amélioration des scores par rapport à la baseline (conditions ON de stimulation)				
Score TRS total, moyenne±ET	63,08±7,17% p<0,001	54,46±4,27% p<0,001	59,17±1,92% p<0,001	40,39±7,92% p<0,001
Score TRS moteur, moyenne±ET	56,78±0,65% p<0,001	55,88±2,29% p<0,001	31,44±10,63% p=0,003	47,08±4,40% p<0,001
Score TRS fonction manuelle, moyenne±ET ¹⁶	48,96±6,52% p<0,001		NA	29,66±5,10% p<0,001
Score TRS activités de la vie quotidienne, moyenne±ET	62,66±3,58% p<0,001	72,18±1,88% p<0,001	68,27±1,64% p<0,001	31,14±15,35% p=0,042

Aucun biais de publication n'a été identifié.

Les résultats de cette étude doivent toutefois être interprétés avec précaution en raisons de limites méthodologiques : la majorité des études incluses étaient observationnelles, une seule étude avec recueil prospectif des données a été incluses, les critères de jugement sont multiples et non hiérarchisés, absence d'évaluation de certains sous-scores TRS en raison de la taille insuffisante de l'échantillon. Par ailleurs, la position des électrodes n'a pas été évaluée.

4.1.1.3 Données spécifiques

Argumentaire d'équivalence entre VERCISE GENUS R16 et PERCEPT RC

L'argumentaire du demandeur repose sur une équivalence :

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

	VERCISE GENUS R16	PERCEPT RC
Compatibilité IRM	1,5T corps entier, sous conditions	1,5 T tête et corps entier 3T tête et corps entier Sous conditions
Dimensions	52 x 46 x 11	57 x 47 x 9
Volume	20 cm ³	14 cm ³
Poids	27g	29g
Type de courant	Constant	
Intervalle de fréquence	2 – 255 Hz	2 – 250 Hz

¹⁶ Seule une étude avait une durée de suivi de 1 à 4 ans pour ce score, qui n'a pas été incluse dans l'analyse

Durée d'impulsion	20 - 450µs	
Amplitude	0 – 20,0 mA	0 – 25,5 mA
Durée de vie	15 ans	15 ans minimum
Matériau externe	Titane	Alliage de titane

Données spécifiques à la gamme VERCISE :

Registre VERCISE DBS Tremblements essentiels¹⁷

Il s'agit des résultats intermédiaires du registre multicentrique international (11 centres), observationnel avec recueil prospectif des données, dont l'objectif était d'évaluer les résultats en vie réelle de l'utilisation des systèmes de stimulation cérébrale profonde (SCP) commercialisés par le demandeur, dans la prise en charge des tremblements essentiels.

Les principaux critères de jugement clinique étaient les suivants :

- Evolution du score d'évaluation des tremblements FTM-TRS¹⁸, entre le début de l'étude (baseline) et la 26ème, 52ème semaine, 2 ans et 3 ans après l'implantation de l'électrode de stimulation cérébrale ;
- Evolution du score d'évaluation des tremblements TETRAS¹⁹, entre le début de l'étude (baseline) et la 26ème, 52ème semaine, 2 ans et 3 ans après l'implantation de l'électrode de stimulation cérébrale ;
- Evolution de la qualité de vie, estimée par le score QUEST²⁰, entre le début de l'étude (baseline) et la 26ème, 52ème semaine, 2 ans et 3 ans après l'implantation de l'électrode de stimulation cérébrale ;
- Evolution des scores d'évaluation du changement clinique global, évalué par le praticien (CGI-C)²¹ et par le patient (CGI-C : patient)²², entre le début de l'étude (baseline) et la 26ème, 52ème semaine, 2 ans et 3 ans après l'implantation de l'électrode de stimulation cérébrale ;
- Evolution de la qualité de vie, estimée par le score EQ-5D-5L²³, entre le début de l'étude et la 26ème, 52ème semaine, 2 ans et 3 ans après l'implantation de l'électrode de stimulation cérébrale.

¹⁷ Boston Scientific. Rapport clinique intermédiaire. Registry of Deep Brain stimulations for the treatment of Essential Tremor (ET). Version du 03/09/2024.

¹⁸ Score composé de 3 sous-échelles cliniques (A, B et C). La sous-échelle A est évaluée par le clinicien et quantifie les tremblements au repos de 9 parties du corps (yeux, bouche, parole, déglutition, cou, tronc, jambes et bras), en maintenant une posture et en effectuant une activité. La sous-échelle B est évaluée par le clinicien et concerne le tremblement des extrémités supérieures lors d'activités, en particulier lors de l'écriture et lors du versement de liquides. La sous-échelle C évalue l'incapacité fonctionnelle lors d'activités de la vie quotidienne, et est évaluée par le praticien et le patient. Chaque item est noté sur une échelle de 5 points. ; le score maximal est de 144, un score élevé indiquant des tremblements plus sévères.

¹⁹ Développé pour quantifier la sévérité des tremblements essentiels et leur impact sur les activités de la vie quotidienne. Score comportant 12 items évaluant les activités de la vie quotidienne, notés de 0 à 4 (score maximal de 48) et 9 items de performance, notés de 0 à 4 (score maximal de 64) quantifiant les tremblements de la tête, faciaux, vocaux, des membres et du tronc. Plus le score est élevé, plus les tremblements sont importants.

²⁰ Score composé de 30 items, évalués sur une échelle de 5 points (0 à 4), permettant d'évaluer l'impact des tremblements. Ce score est composé de 5 sous-échelles : physique, psychosociale, communication, loisirs, travail/finances. Le score de chaque sous-échelle est exprimé en pourcentage du score total possible, un score élevé indiquant une insatisfaction plus importante.

²¹ Echelle de 7 points permettant au praticien d'évaluer dans quelle mesure l'état du patient s'est amélioré ou aggravé par rapport à l'inclusion ; le praticien note l'état du patient de 1 (très amélioré) à 7 (très dégradé)

²² Echelle de 7 points permettant au patient d'évaluer dans quelle mesure son état s'est amélioré ou aggravé par rapport à l'inclusion ; le patient note son état de 1 (très amélioré) à 7 (très dégradé)

²³ Echelle de qualité de vie européenne, se composant d'une première partie avec les questions dit « index EQ-5D », complétée par une échelle visuelle analogique, dénommée « EQ-5D VAS ». Le système descriptif mesure la qualité de vie selon 5 dimensions (soins personnels, activités habituelles, douleur/inconfort, anxiété/dépression, mobilité), chacune étant notée selon une échelle de 5 points. L'échelle EQ-5D VAS consiste en une ligne de 20 cm, graduée de 0 à 100, où le patient doit indiquer comment il évalue son état de santé actuel, 0 étant le pire état possible et 100 le meilleur.

Les critères de jugement relatifs à la sécurité incluait les taux d'incidence d'événements indésirables graves et d'événements indésirables, 3 ans après l'implantation de l'électrode de stimulation.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âge ≥ 18 ans ;
- Patient ayant subi l'implantation d'un système de stimulation cérébrale profonde commercialisé par Boston Scientific et tout composant avec marquage CE compatible avec le système (*i.e* électrodes, extensions, adaptateurs, programmeur médecin,...).

Après inclusion, une visite de suivi était réalisée après 26 semaines, 52 semaines, 2 et 3 ans, au cours desquelles les différents scores d'évaluation étaient complétés.

La durée totale de suivi prévue était de 3 ans. Le nombre de sujets nécessaires n'était pas calculé.

Au total, entre octobre 2019 et janvier 2024, 63 patients ont été inclus dans l'étude, et 59 ont reçu un système de stimulation cérébrale de la gamme VERCISE pour le traitement des tremblements essentiels, dont 41 (69,5%) un système rechargeable, et 18 (30,5%) un système non rechargeable. Par ailleurs, 57 patients ont été implantés avec des électrodes directionnelles, et 2 patients avec des électrodes conventionnelles.

Parmi les 59 patients implantés, 54 ont réalisé la visite d'activation du dispositif.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont détaillées ci-dessous.

	Nombre de patient N=63
Sexe, n(%)	
- Hommes	32 (50,8%)
- Femmes	31 (49,2%)
Âge, moyenne$\pm$SD	66,1 $\pm$ 12,1 ans
Durée de la maladie, moyenne$\pm$SD	20,4 $\pm$ 17,6 ans

Résultats

Les résultats relatifs aux différents critères de jugement sont rapportés dans le tableau ci-dessous. A noter que compte tenu du faible nombre de patients ayant une durée de suivi à 2 et 3 ans, ces données ne sont pas présentées dans le registre.

	Baseline N=63	6 mois N=41	Δ Baseline-6 mois	1 an N=34	Δ Baseline-1 an
Score TETRAS, moyenne±SD,	N=63	N=41	N=41	N=34	N=34
– Activités de la vie quotidienne	26,6±7,3	10,0±7,5	-16,8±9,2	9,1±5,5	-17,8±8,8
– Performance	24,9±9,6	13,0±7,4	-11,5±9,1	13,3±5,7	-12,2±8,8
Score FTM-TRS, moyenne±SD	N=63	N=41	N=41	N=34	N=34
	54,2±13,8	25,0±15,6	-29,5±18,5	24,9±14,0	-29,8±16,1
Sévérité des tremblements, moyenne±SD	N=63	N=41	N=41	N=34	N=34
	37,6±9,6	17,3±10,8	-20,5±12,8	17,3±9,7	-20,7±11,2
Score de qualité de vie QUEST, moyenne±SD	N=63	N=39	N=39	N=33	N=33
	40,9±16,7	21,5±23,2	-18,3±20,1	17,8±18,0	-23,0±18,1
Score de qualité de vie EQ-5D-5L, moyenne±SD	N=62				
– Index EQ-5D	0,665±0,221	0,801±0,195 (N=40)	0,124±0,219 (N=39)	0,802±0,180 (N=34)	0,118±0,238 (N=33)
– EQ-5D VAS	61,8±18,6	70,3±21,4 (N=39)	9,2±26,2 (N=38)	72,4±19,2 (N=34)	14,3±27,6 (N=33)
Score CGI-C, moyenne±SD	NR	1,9±0,8 (N=40)	NA	2,0±0,7 (N=35)	NA
Score CGI-C : patient, moyenne±SD	NR	2,0±1,0 (N=40)	NA	2,0±0,8 (N=35)	NA

Les résultats relatifs à la sécurité du système ont rapporté 35 événements indésirables survenus chez 16 patients (incidence de 25,4%), dont 23 graves ; 28 événements indésirables ont été rapportés chez des patients porteurs d'un système rechargeable et 5 chez des patients porteurs d'un système non rechargeable.

Les événements indésirables déclarés sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

	Total événements indésirables (n=35)	Evénements indésirables graves (n=23)	Evénements indésirables non graves
Typologie des événements			
Epilepsie	2	0	2
Convulsions	2	1	1
Hématome cérébral	1	0	1
Dysarthrie	1	0	1
AVC ischémique	1	1	0
Hémorragie du thalamus	1	1	0
Trouble du système nerveux	1	0	1
Reflux gastro-oesophagien	3	3	0
Dysphagie	1	0	1
Œdème du site d'implantation	2	2	0
Douleur du site d'implantation	1	0	1
Œdème	1	1	0
Cataracte	3	3	0
Infection à coronavirus	1	1	0
Pneumonie	1	1	0
Infection post-opératoire de la plaie	1	0	1
Arrêt cardiaque	1	1	0
Insuffisance cardiaque	1	0	1
Fistule osseuse	1	1	0
Ostéoarthrite	1	1	0
Prostatite	2	2	0
Crise hypertensive	2	0	2
Vertiges	1	1	0
Fracture costale	1	1	0
Changement de l'état mental	1	0	1
Dyspnée	1	1	0

Au total, 17 événements indésirables ont été déclarés en lien avec la procédure, le dispositif ou la stimulation, dont 5 graves.

Aucun dispositif n'a été retiré ou remplacé en lien avec un événement indésirable.

Un décès a été rapporté, sans lien avec le dispositif ou la procédure.

Les résultats de cette étude doivent toutefois être interprétés avec précaution en raison de limites méthodologiques : nombre de sujets nécessaires non calculé, nombreuses données manquantes, en particulier après 2 et 3 ans de suivi, critères de jugement multiples non hiérarchisés ne permettant pas de conclure sur la significativité des résultats. Par ailleurs, les résultats par type de neurostimulateur (rechargeable ou non rechargeable) ne sont pas détaillés.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance sur la période 2020-2024 rapportent :

- En France, aucun événement rapporté ;
- En Europe (hors France), une incidence de 1,2%, correspondants à 75 dispositifs, avec principalement des événements nécessitant un traitement médicamenteux (n=27), la révision ou le remplacement du dispositif (n=24), une hospitalisation/hospitalisation prolongée (n=23), une diminution de la réponse thérapeutique (n=13) et une perte/absence de stimulation (n=11) ;
- Dans le monde (hors Europe), une incidence de 3,2% d'événements rapportés, correspondant à 315 dispositifs, avec principalement des explantations du dispositif (n=127), des événements nécessitant un traitement médicamenteux, des infections bactériennes (n=58), des infections (n=56), une révision ou remplacement du dispositif (n=99) et une hospitalisation/hospitalisation prolongée (n=52).

13 décès²⁴ ont été rapportés (dans le monde), non imputables au stimulateur VERCISE GENUS R16.

Une information de sécurité a été transmise à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par le demandeur le 18/04/2024²⁵, concernant la possible suspension momentanée de la stimulation pendant la charge, en raison d'une réinitialisation du dispositif. Une mise à jour du logiciel a été effectuée pour les patients subissant des effets indésirables dus à ce comportement de réinitialisation.

Une information de sécurité a également été transmise à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par le demandeur le 08/08/2024²⁶, rappelant les étapes à suivre pour l'implantation des générateurs d'impulsions implantables de stimulation cérébrale profonde

²⁴ Un décès a fait suite à une hémorragie cérébrale, un décès est dû à une noyade, un décès est dû à un choc septique, un décès est dû à une thrombo-embolie pulmonaire, un décès est lié à la procédure de pose de l'implant, un décès est dû à une pneumonie, un décès est dû à des complications faisant suite à une infection, un décès est dû à un accident vasculaire cérébral hémorragique et un décès est dû à une hémorragie. Quatre décès sont sans cause connue.

²⁵ Information de sécurité n°R2412434 relative système rechargeable pour stimulation profonde Vercise Genus. 18/04/2024
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/neurostimulateur-implantable-systeme-rechargeable-pour-stimulation-profonde-vercise-genus-boston-scientific-neuromodulation-corporation>

²⁶ Information de sécurité n°R2422855 relative système rechargeable pour stimulation profonde Vercise Genus. 08/08/2024
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/neurostimulateur-implantable-vercise-genus-boston-scientific-neuromodulation-corporation>

Vercise Genus dans une poche sous-cutanée, suite à des cas de rupture du fil d'interconnexion de l'en-tête du dispositif.

4.1.1.5 Données manquantes

Les résultats finaux du registre post-commercialisation mis en place dans les tremblements essentiels permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE sont manquants.

4.1.1.6 Bilan des données

En termes de données non spécifiques, la demande repose également sur 2 méta-analyses ayant évalué l'intérêt de la stimulation cérébrale profonde chez des patients atteints de tremblements essentiels. Ces études ont respectivement porté sur 533 et 1714 patients. Les résultats ont rapporté une amélioration en termes de contrôle des symptômes fonctionnels par rapport à l'inclusion après implantation d'un neurostimulateur, jusqu'à 4 ans de suivi. Aucune différence significative relative à l'efficacité n'a été identifiée selon les paramètres d'impulsion, les caractéristiques des tremblements, ou le type de stimulation (uni ou bilatérale). Le taux d'événements indésirables liés au dispositif rapporté dans une méta-analyse était de 11,5%.

En termes de données spécifiques, la demande repose sur un argumentaire d'équivalence entre VERCISE GENUS R16 et le stimulateur rechargeable PERCEPT RC ainsi que sur les résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS tremblements essentiels, portant sur la gamme des stimulateurs VERCISE, ayant initialement inclus 63 patients. Les données issues de ce registre ont rapporté une amélioration des scores fonctionnels (TETRAS, FTM-TRS) et de qualité de vie (QUEST, EQ-5D-5L, CGI) 6 mois après implantation d'un stimulateur, maintenue après 1 an de suivi ; les données après 2 et 3 ans de suivi ne sont pas fournies compte tenu du faible nombre de patients. Concernant les résultats relatifs à la sécurité, le taux d'événements indésirables rapporté est de 25,4%, tous systèmes confondus.

Aucune étude clinique spécifique du neurostimulateur VERCISE GENUS R16 ou des kits d'extension VERCISE PC et VERCISE GEVIA n'ont été fournies.

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. A ce stade de la pathologie et dans ce contexte de gravité, en l'absence de troubles des fonctions cognitives, de troubles psychiatriques spontanés ou liés à la prise des médicaments antiparkinsoniens, ou d'autres troubles moteurs ne répondant pas au traitement antiparkinsoniens per os (instabilité posturale, chute, trouble de la marche avec enrayage cinétique), le recours à une alternative thérapeutique plus invasive doit être envisagée²⁷ :

²⁷ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Maladie de Parkinson. 2016 <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide>

- 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 gastrotomie endoscopique percutanée : traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies sévères et répondant à la lévodopa et en l'absence d'indication de SCP ;
- Stimulation cérébrale profonde.

Selon les recommandations du NICE²⁸ 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 EARLYSTIM²⁹ 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 gênant 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)³⁰, 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. »

²⁸ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>

²⁹ 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.

³⁰ Rughani A, Schwab JM, Sidiropoulos C, Pilitsis J, Ramirez-Zamora A, Sweet JA, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic review and Evidence-Based Guidelines on Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation for the Treatment of patients with Parkinson's Disease : Executive Summary. Neurosurgery. 2018, June 1st ; 82(6) :753-6

Dystonie primaire généralisée chronique

En première intention, la prise en charge des dystonies primaires ou isolées (héréditaires ou idiopathiques) généralisées est pharmacologique (antidopaminergies, anticholinergies, antispasmodiques, lévodopa, benzodiazépines, baclofène, toxine botulique de type A notamment)³¹. La stimulation cérébrale profonde du GPi est l'alternative de seconde intention pour les dystonies primaires ou isolées (idiopathiques ou héréditaires) généralisées ou segmentaires invalidants, en cas d'inefficacité des traitements médicamenteux ou de la toxine botulique^{32,33}.

A 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).

Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel

Dans la nouvelle classification des tremblements publiée en 2017³⁴ par la Société internationale de lutte contre la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement (*International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS)*)³⁵, le tremblement essentiel est défini par un tremblement d'action, bilatéral, touchant les membres supérieurs, faisant partie des syndromes de tremblements isolés, d'une durée minimale de 3 ans, pouvant impliquer des tremblements dans d'autres localisations (tête, voix, membres inférieurs, etc.) et caractérisés par l'absence d'autres signes neurologiques comme la dystonie, l'ataxie ou les symptômes parkinsoniens. Lorsque le tremblement essentiel est associé à d'autres signes neurologiques légers tels qu'une démarche en tandem altérée, une posture dystonique douteuse, des tremblements de repos, on parle de tremblement essentiel « plus ».

En première intention, le traitement des tremblements essentiels invalidants sévères est pharmacologique (bétabloquants, antiépileptiques, benzodiazépines, neuroleptiques, toxine botulique dans certains cas, si échec des autres traitements médicamenteux). La SCP du Vim est un traitement de seconde intention pour les patients atteints de tremblements invalidants sévères d'un membre dans le cadre du tremblement essentiel réfractaire au traitement médicamenteux ayant notamment une gêne fonctionnelle dans tous les gestes de la vie quotidienne^{36,37}.

La durée d'évolution au moment de l'indication chirurgicale est variable d'un patient à l'autre, souvent supérieure à 10 ans. A ce stade de handicap et après échec des traitements médicamenteux, il n'y a pas d'alternative thérapeutique au traitement chirurgical.

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

³¹ 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.

³² 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.

³³ Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011; 18: 5–18.

³⁴ Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus statement on the classification of tremors from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society :IPDMS Task force on Tremor Consensus Statement. *Mov Disord*. 2018 ;33(1) :75-87

³⁵ Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord*. 1998 ;13(suppl 3) :2-23.

³⁶ Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P et al. Treatment of essential tremor : a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Associations. *J Neurol*. 2013 ;260 :714-740

³⁷ Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr et al. Evidence based guideline update : treatment of essential tremor : report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* ; 77 :1752-1755

neurostimulateur rechargeable est à envisager lors de son remplacement. L'intérêt théorique des stimulateurs rechargeables est d'éviter une réimplantation, notamment en tenant compte de la durée de vie de la batterie d'un stimulateur non rechargeable. Leur inconvénient est d'imposer un rechargement régulier par le patient et son entourage. La rechargeabilité de la batterie est destinée à permettre la prise en charge de patients ayant besoin de réglages de stimulation impliquant une forte consommation énergétique.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données relatives à la gamme VERCISE rapportent des éléments en faveur de son utilisation au regard des résultats fonctionnels et de sécurité dans les tremblements invalidants sévères.

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 tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel, chez des patients ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable.

Au vu de l'absence d'éléments remettant en cause ses conclusions antérieures, la Commission a également trouvé un intérêt thérapeutique au kit d'extensions VERCISE PC, VERCISE GEVIA dans le traitement de la maladie de Parkinson et de la dystonie primaire chronique généralisée.

4.2 Intérêt de santé 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 nigrostriale 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 involontaires 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.

Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel

Le tremblement essentiel invalidant sévère est lié à une activité neuronale anormale d'une boucle cérébello-corticale passant par le thalamus et particulièrement le Vim. Son origine est mal connue mais la pathologie a un caractère familial et génétique, à transmission autosomique dominante.

L'évolution du tremblement essentiel est lente et progressive. Au début intermittent, le tremblement est majoré par les émotions, le stress, mais ne demande aucun traitement et reste compensé par le patient pour les actes habituels. Progressivement, il devient visible aux autres, invalidant dans les gestes de la vie courante. L'évolution de la pathologie conduit à un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

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

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.

En raison du vieillissement de la population, il est prévu un doublement du nombre de personnes atteintes de la MP entre 2005 et 2030³⁸.

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 France³⁹ (au 1er janvier 2024, 2% des personnes > 65 ans équivalent donc à environ 295 000⁴⁰). 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. Selon Santé Publique France⁴¹, environ 175 000 personnes étaient traitées pour une maladie de Parkinson en France en 2020, soit une prévalence de 2,63 pour 1000 personnes, avec un âge moyen des malades au début des traitements de 75 ans. Après standardisation directe sur l'âge, la prévalence est globalement 1,5 fois plus fréquente chez les hommes (3,35 pour 1000 personnes) que chez les femmes (2,11 pour 1000 personnes).

Incidence

En 2020, 26 000 personnes ont été nouvellement traitées, soit une incidence annuelle d'environ 0,38 nouveaux cas pour 1000 personnes. Après standardisation directe sur l'âge, l'incidence est globalement 1,5 fois plus fréquente chez les hommes (0,51 pour 1000 personnes-années) que chez les femmes (0,29 pour 1000 personnes-années).

Dystonie primaire généralisée chronique

Prévalence

Les données épidémiologiques disponibles mettent en évidence des prévalence 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

³⁸ Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007; 68(5):384-6

³⁹ Fédération Française de Neurologie (FFN), Maladie de Parkinson <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/maladie-de-parkinson>

⁴⁰ INSEE, Bilan démographique 2023. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7746192?sommaire=7746197#consulter-sommaire>

⁴¹ Santé Publique France, Maladie de Parkinson, 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-liees-au-travail/maladie-de-parkinson/donnees/#:-:text=Environ%20175%20000%20personnes%20%C3%A9taient,cas%20pour%201%20000%20personnes>

million ; dystonie segmentaire : 32 par million)⁴². 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'habitant, soit 1/330 000 à 1/200 000⁴³.

Incidence

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

Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel

Prévalence

Une étude fait état d'une prévalence de l'ordre de 4% du tremblement essentiel (TE) (sans distinction de gravité) dans une population caucasienne⁴⁴. L'épidémiologie des TE invalidants a fait l'objet d'une méta-analyse de 28 études épidémiologiques dans 19 pays⁴⁵. Cette méta-analyse a rapporté une prévalence des TE tous âges confondus de 0,9%. Cette prévalence augmente avec l'âge : de 0,9% en population générale, à 4,6% chez les personnes âgées de 65 ans et plus, jusqu'à 21,7% chez les >95 ans. En France, la prévalence des TE est estimée à plus de 300 000 personnes soit 0,5%, dont 30 000 patients atteints par une forme sévère ou invalidante (soit une prévalence de 0,05%). La prévalence augmente progressivement avec l'âge et peut atteindre jusqu'à 14% chez les sujets de plus de 65 ans⁴⁶.

Incidence

En France, l'incidence est estimée à environ 600 nouveaux cas/100 000 (0,6%) personnes par an soit 3 900 nouveaux cas/an⁴⁶. En Espagne, le taux d'incidence des tremblements essentiels a été estimé à 619/100 000 personnes par an chez les personnes âgées de 65 ans et plus, et l'incidence augmente avec l'âge⁴⁷.

4.2.3 Impact

Le système VERCISE GENUS R16 et les kits d'extensions VERCISE PC, VERCISE GEVIA répondent à un besoin déjà couvert par l'ensemble des systèmes de SCP non rechargeables et rechargeables, ainsi que les autres kits d'extension inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Le système VERCISE GENUS R16 et le kit d'extensions VERCISE PC, VERCISE GEVIA ont un intérêt pour la santé publique en raison de leur intérêt thérapeutique dans la maladie de Parkinson, la dystonie primaire généralisée chronique et les tremblements invalidants sévères, pathologies susceptibles d'engendrer un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

⁴² Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000, 247, 787-792

⁴³ Orphanet, Dystonie primaire à début précoce ; 2019, N° : ORPHA :256 <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC>

⁴⁴ Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M et al Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey., Neurology. 2003; 61 :1804-1806

⁴⁵ Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. Mov Disord. 2010;25:534-541

⁴⁶ Association des personnes concernées par le tremblement essentiel (Aptes), Dossier de presse : Le tremblement essentiel : 300 000 personnes sans traitement, Octobre 2015

⁴⁷ Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. Neurology. 2005 May 24;64(10):1721-5

4.3 Conclusion sur le Service Attendu (SA) / Service Rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu (SA) est suffisant pour la modification des conditions d'inscription du système 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 du système VERCISE GENUS R16 et retient l'indication suivante (en sus des indications déjà inscrites sur la LPPR) : Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel chez des patients ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement compatible avec l'utilisation d'un système de neurostimulation implantable rechargeable

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement des kits d'extension VERCISE PC, VERCISE GEVIA sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque des kits d'extension VERCISE PC et VERCISE GEVIA dans 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 $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ;
- Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus.

5. Éléments conditionnant le Service Attendu (SA) / Service Rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

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 aigue 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 la 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 plateforme 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. Maladie 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, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenu 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.

Critères de sélection dans les tremblements invalidants sévères

Patients atteints de tremblements invalidants sévères, rebelles aux traitements médicamenteux, dans le cadre du tremblement essentiel, qui répondent aux critères de sélection suivants :

1. Tremblement invalidant sévère depuis plus d'un an, interférant avec les actes essentiels de la vie courante ;
2. Patient ayant bénéficié de tous les recours thérapeutiques disponibles : propranolol, anti-convulsivants, benzodiazépines ;
3. Score ETRS (Essential Tremor Rating Scale) > 25

Critères de contre-indications dans les tremblements invalidants sévères

1. Mauvais état général ;
2. Patient ayant une pathologie associée durable (angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de

décère, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou Doperpine, antécédents de neuro-chirurgie lésionnelle ;

3. Troubles psychiatriques non contrôlés par des traitements médicamenteux ou évolutifs (démences, troubles de la personnalité, troubles cognitifs...).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable VERCISE GENUS P16 est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Force de l'aimant statique : 1,5T
- 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/cm)
- 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 μ T 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.

6. Amélioration du Service Attendu (ASA) / Service Rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Les comparateurs retenus sont :

- Les systèmes de stimulation cérébrale profonde rechargeables inscrits à la LPPR, dans l'indication retenue
- Les kits d'extension utilisés en association avec les systèmes de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE compatibles inscrits sur la LPPR

6.2 Niveaux d'ASA/ASR

Les données cliniques disponibles montrent l'intérêt et l'efficacité des systèmes de la gamme VERCISE pour le traitement des tremblements invalidants sévères, et ne remettent pas en cause

l'utilisation des kits d'extension VERCISE pour le traitement de la maladie de Parkinson et de la dystonie primaire chronique généralisée.

La Commission souligne toutefois l'absence de données cliniques spécifique du système VERCISE GENUS R16.

Elle souligne également que les données fournies 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 ;
- Les kits d'extension VERCISE PC, VERCISE GEVIA aux autres kits d'extension utilisés en association avec les systèmes de SCP de la gamme VERCISE inscrits sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Attendu (ASA V) du système VERCISE GENUS R16 par rapport aux systèmes de stimulation cérébrale profonde rechargeables inscrits à la LPPR, dans l'indication retenue.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Rendu (ASR V) des kits d'extension VERCISE PC, VERCISE GEVIA par rapport aux kits d'extension utilisés en association avec les systèmes de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE compatibles inscrits sur la LPPR.

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

Les résultats finaux du registre post-commercialisation mis en place dans les tremblements invalidants sévères ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE sont attendus pour le renouvellement dans l'indication des tremblements invalidants sévères.

8. Durée d'inscription proposée

Assujettie à la date de fin de prise en charge du système VERCISE GENUS R16 dans les indications retenues dans l'avis du 12/04/2022¹.

9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints de tremblements invalidants sévères.

Aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer la population cible dans l'indication retenue n'ayant été identifiée, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (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 un stimulateur cérébral profond remboursé, associé à un diagnostic (principal, relié ou associé) de tremblements essentiels (Code CIM 10 : G250).

Types de stimulateurs	Nombre de patients ayant eu au moins une électrode remboursée			
	Codes LPPR	Tremblements essentiels (CIM 10 : G250)		
		2021	2022	2023
Stimulateurs à simple canal non rechargeables	3453802 3449605	51	33	25
Stimulateurs à double canal non rechargeables	3444772 3420910 3492920 3451938	79	84	82
Stimulateurs à double canal rechargeable	3439890 3427437	39	43	42
Total		169	160	149

A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. A titre informatif, en 2023, la population rejointe pour l'ensemble des stimulateurs cérébraux est d'environ 150 patients dans les tremblements essentiels.