

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

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**

<b>Indications retenues</b>	<i>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.
<b>Service Attendu (SA)</b>	<b>Suffisant</b>
<b>Comparateur retenu</b>	Electrodes conventionnelles (non directionnelles) utilisées en association avec les systèmes de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE compatibles, inscrites sur la LPPR
<b>Amélioration du Service Attendu (ASA)</b>	<b>ASA de niveau V</b>
<b>Type d'inscription</b>	Nom de marque sur la LPPR
<b>Durée d'inscription</b>	Assujettie à la date de fin de prise en charge des électrodes directionnelles VERCISE CARTESIA dans les indications retenues dans l'avis du 12/04/2022 relatif à VERCISE CARTESIA.
<b>Données analysées</b>	<b>Données spécifiques :</b> – 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.

- Une série de cas monocentrique, avec recueil rétrospectif des données, en ouvert, ayant porté sur 6 patients (12 électrodes) dont l'objectif était de comparer la capacité des électrodes directionnelles et standards à diminuer les tremblements sans événements indésirables et à améliorer la qualité de vie chez des patients atteints de tremblements essentiels à un stade avancé.

<p><b>Éléments conditionnant le Service Attendu (SA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Spécifications techniques</b></li> <li>– <b>Modalités de prescription et d'utilisation</b></li> </ul>	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Celles mentionnées au <a href="#">chapitre 5.2</a>.</p>
<p><b>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b></p>	<p>Les résultats finaux du registre post commercialisation mis en place dans les tremblements essentiels ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE sont attendus pour le renouvellement d'inscription dans les tremblements invalidants sévères et les données attendues devront individualiser l'utilisation des sondes directionnelles de celles non directionnelles.</p>
<p><b>Population cible</b></p>	<p>A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population ne peut être estimée. A titre informatif, en 2023, la population rejointe pour les électrodes directionnelles dans les tremblements essentiels est d'environ 105 patients.</p>

Avis 1 définitif

# Sommaire

---

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

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 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.

## 1.2 Modèles et références

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

## 1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

## 1.4 Revendications du demandeur

### 1.4.1 Indication revendiquée

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

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

### 1.4.2 Comparateur revendiqué

Les autres électrodes standards actuellement inscrites à la LPPR.

### 1.4.3 ASA revendiquée

ASA de niveau IV.

# 2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR dans l'indication revendiquée, à savoir le traitement des tremblements invalidants sévères.

Les électrodes directionnelles VERCISE CARTESIA ont été évaluées pour la première fois dans le cadre de l'évaluation du système VERCISE, en date du 09/02/2016<sup>1</sup>. La Commission avait émis un

<sup>1</sup> Avis de la Commission du 09/02/2016 relatif à VERCISE PC, système non rechargeable pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2014 [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)

avis favorable quant à leur inscription sous nom de marque dans le traitement de la maladie de Parkinson, en date du 20/09/2016<sup>2</sup>.

La dernière évaluation des électrodes directionnelles CARTESIA date du 12/04/2022<sup>3</sup>. La Commission avait émis un avis favorable quant à son renouvellement d'inscription dans le traitement de la maladie de Parkinson et son inscription dans le traitement de la dystonie primaire chronique généralisée.

## 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

L'électrode directionnelle octopolaire VERCISE CARTESIA est destinée à être utilisée en association avec les systèmes de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE. Ces électrodes sont compatibles avec les systèmes de SCP VERCISE GENUS P16, VERCISE GENUS R16, VERCISE PC et VERCISE GEVIA.

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

Chaque sonde directionnelle est dotée de 8 contacts répartis sur 4 niveaux à son extrémité. Deux niveaux disposent de 3 contacts répartis de façon homogène autour de l'électrode. Chaque contact est programmable distinctement l'un de l'autre. La quantité de courant est modulable en fonction des particularités de la zone à stimuler ; l'électrode est dite directionnelle en raison de la possibilité de programmer la stimulation de manière axiale (à l'identique d'une électrode standard) et de manière rotationnelle, afin d'optimiser le profil de stimulation en fonction du patient. Le champ électrique peut être ainsi sculpté très précisément, en termes de localisation et d'intensité du courant délivré.

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

### 3.3 Fonctions assurées

La SCP consiste en la délivrance d'une stimulation électrique permanente à haute fréquence à des cibles sous-corticales, grâce à des électrodes implantées par chirurgie stéréotaxique sous contrôle radiologique, électrophysiologique et clinique principalement au niveau des régions cibles suivantes du cerveau :

- le noyau subthalamique (NST) pour la maladie de Parkinson (SCP-NST) ;

<sup>2</sup> Avis de la Commission du 20/09/2016 relatif à VERCISE CARTESIA, électrode pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2016 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5148\\_VERCISE%20CARTESIA\\_20%20septembre\\_2016\\_\(5148\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5148_VERCISE%20CARTESIA_20%20septembre_2016_(5148)_avis.pdf)

<sup>3</sup> Avis de la Commission du 12/04/2022 relatif à VERCISE CARTESIA, électrode directionnelle pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2022 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6661\\_VERCISE%20CARTESIA\\_12%20avril%202022\\_\(6661\)%20avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6661_VERCISE%20CARTESIA_12%20avril%202022_(6661)%20avis.pdf)

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

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

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

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

### 3.4 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

## 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 les électrodes VERCISE CARTESIA à deux reprises.

	Avis du 20/09/2016 <sup>4</sup> , inscription	Avis du 12/04/2022 <sup>3</sup> , renouvellement et modification des conditions d'inscription
<b>Indications retenues</b>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab &amp; England &lt; 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ;</li> <li>- Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus.</li> </ul>

<sup>4</sup> Avis de la Commission du 20/09/2016 relatif à VERCISE CARTESIA, électrode pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2016. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5148\\_VERCISE%20CARTESIA\\_20%20septembre\\_2016\\_\(5148\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5148_VERCISE%20CARTESIA_20%20septembre_2016_(5148)_avis.pdf)

<b>Comparateurs retenus</b>	Electrodes octopolaires standard (non directionnelles) utilisées en association avec VERCISE PC et inscrites sur la LPPR	Electrodes conventionnelles (standard ou non directionnelles) inscrites sur la LPPR dans les indications retenues
<b>ASA/ASR</b>	ASA de niveau V	ASR IV dans la maladie de Parkinson ASA V dans la dystonie primaire chronique généralisée
<b>Données fournies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Avis de la CNEDiMITS du 9 février 2016 relatif à VERCISE PC, système non rechargeable de stimulation cérébrale profonde</li> <li>– Données techniques relatives à VERCISE CARTESIA et aux électrodes octopolaires non directionnelles associées aux systèmes VERCISE et VERCISE PC</li> </ul>	<p><b>Maladie de Parkinson idiopathique</b> <i>Données non spécifiques :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Une étude multicentrique avec recueil prospectif portant sur 234 patients implantés avec l'électrode directionnelle INFINITY dont l'objectif était de comparer la fenêtre thérapeutique d'une stimulation directionnelle par rapport à une stimulation omnidirectionnelle conventionnelle en vie réelle chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ;</li> </ul> <p><i>Données spécifiques :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Avis du 20/09/2016 de la CNEDiMITS relatif à VERCISE CARTESIA</li> <li>– 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</li> </ul> <p><b>Dystonie primaire généralisée chronique</b> <i>Données spécifiques à la gamme VERCISE</i></p> <p>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 système VERCISE</p>
<b>Conditions de renouvellement</b>	Le renouvellement sera subordonné à la transmission de données cliniques ayant pour objectif de caractériser et de dénombrer les événements indésirables survenant au cours de la neurostimulation cérébrale profonde (conformément aux conditions applicables aux autres stimulateurs non rechargeables) ; les données attendues devront individualiser l'utilisation des	Les résultats finaux de l'étude post-inscription en cours demandée par la Commission dans son avis antérieur relatif à VERCISE CARTESIA sont attendus pour le renouvellement d'inscription dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, les résultats finaux du registre post commercialisation mis en place dans la dystonie primaire généralisée chronique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE sont également attendus pour le renouvellement d'inscription dans la dystonie et les données

sondes directionnelles de celles non directionnelles.

attendues devront individualisée l'utilisation des sondes directionnelles de celles non directionnelles.

#### 4.1.1.2 Données non spécifiques

La demande repose sur 3 études non spécifiques, qui n'ont pas été retenues :

- La revue de littérature de Giammalva G et al.<sup>5</sup>, 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.<sup>6</sup>, 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 ;
- La méta-analyse de Bai et al.<sup>7</sup> compte tenu de l'objectif de l'étude qui était évaluer l'efficacité des traitements 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) et du fait que cette étude n'a pas évalué l'intérêt spécifique des électrodes conventionnelles dans le traitement des tremblements invalidants sévères.

#### 4.1.1.3 Données spécifiques

##### Registre VERCISE DBS Tremblements essentiels<sup>8</sup>

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-TRS<sup>9</sup>, 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 ;

<sup>5</sup> Giammalva G, Maugeri R, Umana G, Paolini F, Bonosi L, Meccio F et al. DBS, tcMRgFUS, and gamma knife radiosurgery for the treatment of essential tremor : a

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Boston Scientific. Rapport clinique intermédiaire. Registry of Deep Brain stimulations for the treatment of Essential Tremor (ET). Version du 03/09/2024.

<sup>9</sup> 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.

- Evolution du score d'évaluation des tremblements TETRAS<sup>10</sup>, 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 QUEST<sup>11</sup>, 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 clinique global, évalué par le praticien (CGI-C)<sup>12</sup> et par le patient (CGI-C : patient)<sup>13</sup>, 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-5L<sup>14</sup>, entre le début de l'étude et la 26ème, 52ème semaines, 2 ans et 3 ans après l'implantation de l'électrode de stimulation cérébrale.

Les critères de jugement relatifs à la sécurité incluaient 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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)

<sup>13</sup> 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 praticien note son état de 1 (très amélioré) à 7 (très dégradé)

<sup>14</sup> 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.

	Nombre de patient N=63
<b>Sexe, n(%)</b>	
– Hommes	32 (50,8%)
– Femmes	31 (49,2%)
<b>Âge, moyenne±SD</b>	66,1±12,1 ans
<b>Durée de la maladie, moyenne±SD</b>	20,4±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.

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

Les résultats relatifs à la sécurité du système ont rapporté 35 événements indésirables survenus chez 16 patients (incidence de 25,3%), dont 23 graves. Tous les événements indésirables rapportés sont survenus chez des patients implantés avec des électrodes directionnelles, aucun événement indésirable n'ayant été rapporté chez les patients implantés avec une électrode non directionnelle (2 patients).

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
<b>Typologie des événements</b>			
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
Ostéoartrite	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 déclaré 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.

### Etude de Krüger et al.<sup>15</sup>

Il s'agit d'une série de cas avec recueil rétrospectif des données, monocentrique, en ouvert, dont l'objectif était de comparer la capacité des électrodes directionnelles et standards à diminuer les tremblements sans événements indésirables et à améliorer la qualité de vie chez des patients atteints de tremblements essentiels à un stade avancé.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients atteints de tremblements essentiels à un stade avancé ;
- Patients traités par stimulation cérébrale profonde (SCP) bilatérale, avec électrodes standards ;
- Tremblements initialement bien contrôlés ;
- Contrôle inadéquat des tremblements causé par des événements indésirables liés à la stimulation ;
- Possibilité de réduire davantage les tremblements en augmentant la stimulation, mais avec une augmentation des événements indésirables.

Le critère de jugement principal était la différence de réduction des tremblements lors de la stimulation avec des électrodes directionnelles par rapport aux électrodes standards. Le degré de réduction des tremblements était défini comme « la différence des scores TRS<sup>9</sup> avec la SCP en « off » et « on », sans effet indésirable ».

Les critères de jugement secondaires étaient des mesures de qualité de vie permettant d'étudier les changements apportés par le remplacement des électrodes. La qualité de vie a été évaluée à l'aide des questionnaires QUEST<sup>16</sup>, VHI<sup>17</sup> et SF-36<sup>18</sup>.

Les événements indésirables ont également été évalués dans le cadre de cette étude.

La conception de l'étude était la suivante :

- Paramètres de stimulation avec les électrodes standards optimisés avant inclusion, considérés comme idéal par les patients (**sDBS best**) ;
- Stimulation arrêtée pendant 60 minutes (**sDBS « off »**) ;
- Stimulation ajustée jusqu'à ce que les patients aient un contrôle maximum des tremblements sans événement indésirable (**sDBS no S/E**) ;

<sup>15</sup> Krüger M, Avecillas-Chasin J, Tamber M, Heran M, Sandhu M, Polyhronopoulos N et al. Tremor and quality of life in patients with advanced essential tremor before and after replacing their standard deep brain stimulation with a directional system. *Neuro-modulation*. 2021 ; 24 : 353-360

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> Voice Handicap Index : outil d'évaluation de l'impact de la déficience vocale. Composé de 30 items, séparés en 3 domaines : aspects fonctionnels, physiques et émotionnels. Chaque item est noté de 0 (jamais) à 4 (toujours), le score maximal est de 120.

<sup>18</sup> Echelle multidimensionnelle générique de qualité de vie validée en français. Questionnaire auto ou hétéro-administré. 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.

- Chirurgie de remplacement des électrodes standards par des électrodes directionnelles (**dDBS**) ;
- Stimulation ajustée 4 semaines après la chirurgie, pour obtenir le maximum de réduction des tremblements, sans événement indésirable (**dDBS no S/E**) ;
- Stimulation arrêtée pendant 60 minutes (**dDBS « off »**) ;
- Paramètres de stimulation ajustés avec les électrodes directionnelles jusqu'à un niveau considéré comme idéal par le patient, pouvant entraîner ou non des événements indésirables (**dDBS best**).

Au cours de ces phases, les patients devaient réaliser plusieurs tâches et remplir différents questionnaires (questionnaires de qualité de vie QUEST, VHI, SF-36, évaluation de la voix VAS<sup>19</sup>, rapport de tout symptôme fonctionnel<sup>20</sup> ou moteur<sup>20</sup>, évaluation vidéo de la démarche<sup>21</sup>, évaluation vidéo des tremblements (TRS<sup>11</sup>)).

Les patients ont été sélectionnés dans une base de données chirurgicale du centre. Au total, 6 patients (12 électrodes) ont été inclus dans l'étude, d'âge moyen de 67 ans (60 – 78 ans).

## Résultats

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
<b>Score TRS DBS « off »<sup>22</sup></b>						
- sDBS	20,5/20,5	19/20	11/15	17,5/13	8/12,5	20/21,5
- dDBS	22,5/20	19/20,5	11,5/15	13/13	8/11	17/14
<b>Score TRS DBS no S/E<sup>22</sup></b>						
- sDBS	11,5/18	3,5/7	5,5/6,5	5/6	5,5/11,5	10,5/14,5
- dDBS	4,5/8	1/4	3/6,5	4/5	4/6	5,5/3,5
<b>Réduction des tremblements (Différence score TRS DBS off – no S/E)<sup>22</sup></b>						
- sDBS	9/2,5	15,5/13	5,5/8,5	12,5/7	2,5/1	9,5/7
- dDBS	18/12	18/16,5	8,5/8,5	9/8	4/5	11,5/10,5
<b>Score QUEST</b>						
- sDBS best	63	46	30	63	28	80
- dDBS best	63	28	9	41	18	50
<b>Score VHI</b>						
- sDBS best	48	51	42	46	12	61
- dDBS best	21	47	24	32	16	45
<b>Score SF-36</b>						
- sDBS best	72	93	88	84	81	70
- dDBS best	75	76	91,25	85	72	71,25

Cette étude présente cependant de nombreuses limites méthodologiques : série de cas, monocentrique, en ouvert, non randomisée, nombre de sujets nécessaires non calculé, courte durée de suivi, collecte rétrospective des données sans évaluation du risque de biais, critères de jugement secondaires non hiérarchisés.

### 4.1.1.4 Événements indésirables

<sup>19</sup> Evaluation subjective sur une échelle analogique de 0 (absence d'événement indésirable vocal) à 10 (impact sévère sur la voix)

<sup>20</sup> Questions posées sur les symptômes sensoriels (paresthésie) et moteurs (contraction) induits par la stimulation. Les symptômes cessant suite à l'arrêt de la stimulation étaient considérés comme induits par la stimulation.

<sup>21</sup> Les patients étaient filmés lors de la marche en tandem et de la marche normale. Les vidéos ont été randomisées et revues par des infirmières expérimentés en SCP, en aveugle du type d'électrode ou des paramètres de stimulation. La démarche était notée de 0 (absence de problème de démarche) à 4 (problèmes sévères de démarche). Une dégradation du score en « on » par rapport au score en « off » était considéré comme un événement indésirable induit par la stimulation.

<sup>22</sup> Deux scores ont été calculés pour chaque patient, évaluant les deux électrodes implantées (gauche et droite)

## 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, une incidence de 0,62%, correspondant à 15 dispositifs, avec principalement des événements entraînant des hospitalisations/hospitalisations prolongées (n=8), des événements liés à la chirurgie (n=4), des stimulations inadéquates de l'électrode (n=3), des troubles de l'élocution (n=3) et des événements entraînant une intervention médicale inattendue (n=3) ;
- En Europe (hors France), une incidence de 1,53%, correspondant à 305 dispositifs, avec principalement des événements nécessitant un traitement médicamenteux (n=112), des hospitalisation/hospitalisations prolongées (n=86), des œdèmes péri-électrode (n=53), des crises d'épilepsie (n=41) et des explantations du dispositif (n=27) ;
- Dans le monde (hors Europe), une incidence de 3,08% d'événements rapportés, correspondant à 1015 dispositifs, avec principalement des explantations du dispositif (n=344), des événements nécessitant un traitement médicamenteux (n=231), des infections (n=178), des événements de contrôle ou remplacement du dispositif (n=176), des hospitalisations/hospitalisations prolongées (n=152), des troubles du sommeil (n=149), des infections bactériennes (n=134) et des stimulations inadéquates de l'électrode (n=131).

6 décès<sup>23</sup> ont été rapportés en Europe (hors France) et 32 dans le monde<sup>24</sup>, non imputables aux électrodes VERCISE CARTESIA.

#### 4.1.1.5 Données manquantes

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

#### 4.1.1.6 Bilan des données

**En termes de données spécifiques**, la demande repose sur les résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS tremblements essentiels, portant sur 59 patients ayant été implantés avec un stimulation de la gamme VERCISE. Bien que la majorité des patients (57/59) ait été implantée avec des électrodes directionnelles, les résultats d'efficacité ne sont pas individualisés en fonction du type d'électrode. 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. Concernant les résultats relatifs à la sécurité, le taux d'événements indésirables rapporté avec une électrode directionnelle est de 27,1% (16/59 patients), aucun dispositif n'a été retiré ou remplacé en

<sup>23</sup> Deux décès sont dus à une hémorragie, un décès est dû à une hémorragie cérébrale, un décès est lié à la procédure et 2 décès sont dus à une progression de l'encéphalopathie et des lésions du tronc cérébral.

<sup>24</sup> Sept décès sont liés à la procédure, 2 décès sont dus à un choc septique, 2 décès sont dus à une hémorragie, un décès est dû à des saignements et un hématome, 3 décès sont dus à un accident vasculaire cérébrale post-procédural, un décès est dû à des complications faisant suite à un accident vasculaire cérébral et une pneumonie, un décès est dû à d'autres complications liés au patient, un décès est dû à des complications dans le traitement du Covid-19, 2 décès sont dus à une psychose et une tentative de suicide, un décès est dû à une urosepsie, 2 décès sont dus à un dépréciation de la condition physique lié à la maladie de Parkinson et un décès est dû à l'altération de la fonction rénale lié à une absorption de liquide dans les poumons. Dix patients sont décédés sans cause connue.

lien avec un événement indésirable ; aucun événement indésirable n'a été rapporté chez les patients implantés avec une électrode non directionnelle.

La demande repose également sur une série de cas monocentrique, non randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de comparer la capacité des électrodes directionnelles et standards à diminuer les tremblements sans événements indésirables et à améliorer la qualité de vie chez des patients atteints de tremblements essentiels à un stade avancé.

Cette étude a porté sur 6 patients ayant initialement été implantés avec des électrodes standards, puis réimplantés avec des électrodes directionnelles. Les résultats ont rapporté une réduction plus importante des tremblements sans effets indésirables lors de la stimulation avec les électrodes directionnelles par rapport aux électrodes standards, hormis chez un patient. Les résultats ont également rapporté qu'une amélioration des scores de qualité de vie relatif à l'impact des tremblements et à la voix, hormis pour un patient. En revanche, 3 patients ont rapporté une dégradation de leur état de santé général (SF-36) avec les électrodes directionnelles par rapport aux électrodes standards.

L'interprétation de cette étude est cependant très limitée, compte tenu des nombreuses limites méthodologiques, ne permettant pas de conclure sur la significativité des résultats.

#### 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

##### Tremblements invalidants sévères dans le cadre du tremblement essentiel

Dans la nouvelle classification des tremblements publiée en 2017<sup>25</sup> par la Société internationale de lutte contre la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement (*International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS)*)<sup>26</sup>, 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<sup>27,28</sup>.

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.

<sup>25</sup> 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

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> 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

<sup>28</sup> 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

**Au vu des données disponibles, la Commission estime que l'électrode directionnelle VERCISE CARTESIA a un intérêt dans la stratégie thérapeutique dans le traitement des tremblements invalidants sévères.**

### Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données disponibles relatives aux électrodes directionnelles VERCISE CARTESIA rapportent des éléments en faveur de leur 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 aux électrodes directionnelles VERCISE CARTESIA associées au système de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE dans le traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel.

## 4.2 Intérêt de santé publique

### 4.2.1 Gravité de la pathologie

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.

### 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

#### Prévalence

Une étude fait état d'une prévalence de l'ordre de 4% du tremblement essentiel (TE) (sans distinction de gravité) dans une population caucasienne<sup>29</sup>. L'épidémiologie des TE invalidants a fait l'objet d'une méta-analyse de 28 études épidémiologiques dans 19 pays<sup>30</sup>. 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 plus de 95 ans. Il est estimé qu'une personne sur 200 est touchée par le tremblement essentiel, autant les femmes que les hommes. 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 ans<sup>31</sup>.

#### Incidence

En France, l'incidence est estimée à environ 600 nouveaux cas/100 000 (0,6%) personnes par an, soit 3 900 nouveaux cas/an<sup>31</sup>. En Espagne, le taux d'incidence des tremblements essentiels a été estimé

<sup>29</sup> 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

<sup>30</sup> 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

<sup>31</sup> Association des personnes concernées par le tremblement essentiel (Aptes), Dossier de presse : Le tremblement essentiel : 300 000 personnes sans traitement, Octobre 2015. <https://www.aptes.org/tremblement-essentiel/>

à 619/100 000 personnes par an chez les personnes âgées de 65 ans et plus, et l'incidence augmente avec l'âge<sup>32</sup>.

### 4.2.3 Impact

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

#### Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'électrode directionnelle VERCISE CARTESIA associée aux systèmes de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE a un intérêt pour la santé publique en raison de son intérêt thérapeutique dans les tremblements invalidants sévères, 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 la modification des conditions d'inscription des électrodes directionnelles VERCISE CARTESIA sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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

## 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 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 aigu à la L-Dopa, pour valider et mesurer précisément la réactivité du patient à ce

<sup>32</sup> 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

médicament (score UPDRS III<sup>33</sup> 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 a un intérêt marqué (soit plus de 50% de son activité) pour les mouvements anormaux. Il doit avoir préalablement participé à 10 interventions et pratiqué 20 réglages de stimulation dans une structure pratiquant ce type d'intervention.

Le neurochirurgien doit avoir une formation de stéréotaxie et avoir été formé par compagnonnage à la chirurgie des mouvements anormaux pendant au moins 1 an et participation à 10 interventions dans un service de neurochirurgie stéréotaxique.

Le neuroradiologue doit être formé à la stéréotaxie par compagnonnage, en particulier à l'IRM stéréotaxique (référentiel, calcul de trajectoire, etc.) par une formation d'une semaine à temps plein. Un manipulateur en radiologie doit être spécialement formé pour assurer la responsabilité du matériel de radiologie stéréotaxique.

Le neurophysiologiste, déjà formé à l'électrophysiologie, doit avoir participé à cinq procédures avec un neurophysiologiste entraîné.

L'équipe pluridisciplinaire doit assurer un minimum de 20 patients pris en charge par an.

Le centre de stimulation cérébrale profonde doit posséder :

- Un service d'hospitalisation intégrant une unité de pathologie du mouvement ;
- Un service de neurochirurgie ;
- Un service d'imagerie intégrant la neuroradiologie stéréotaxique ;
- Un service d'explorations fonctionnelles neurophysiologiques.

La 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.

Les systèmes VERCISE doivent être implantés 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 les tremblements invalidants sévères

---

<sup>33</sup> 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.

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

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

#### **Critères de contre-indications dans les tremblements invalidants sévères :**

- Mauvais état général ;
- Patient ayant une pathologie associée durable (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, ou bien par AINS ou DoperGINE, antécédents de neurochirurgie lésionnelle ;
- 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 CARTESIA 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  $\mu$ 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)

### 6.1 Comparateur retenu

Electrodes conventionnelles (non directionnelles) utilisées en association avec les systèmes de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE compatibles, inscrites sur la LPPR.

### 6.2 Niveau d'ASA

Les données fournies montrent l'intérêt de l'utilisation d'électrodes directionnelles en association avec des systèmes de stimulation cérébrale profonde, pour le traitement des patients atteints de tremblements invalidants sévères, en particulier de tremblements essentiels.

La Commission souligne toutefois les limites méthodologiques de l'étude spécifique comparant les électrodes directionnelles aux électrodes conventionnelles, ne permettant pas de conclure sur la significativité des résultats.

Par ailleurs, les données issues du registre post-commercialisation ne permettent pas la comparaison des électrodes directionnelles et non directionnelles en termes d'efficacité et de sécurité.

Il n'y a donc pas d'argument en faveur d'une supériorité des électrodes directionnelles par rapport aux électrodes conventionnelles.

**La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Attendu (ASA V) des électrodes directionnelles VERCISE CARTESIA par rapport aux électrodes conventionnelles (non directionnelles) utilisées en association avec les systèmes de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE compatibles, inscrites 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 essentiels ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE sont attendus pour le renouvellement d'inscription dans les tremblements invalidants sévères et les données attendues devront individualiser l'utilisation des sondes directionnelles de celles non directionnelles.

## 8. Durée d'inscription proposée

Assujettie à la date de fin de prise en charge des électrodes directionnelles VERCISE CARTESIA dans les indications retenues dans l'avis du 12/04/2022<sup>3</sup> relatif à VERCISE CARTESIA.

## 9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints de tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel.

Aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer la population cible dans les indications retenues n'ayant été identifiée, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sont utilisées pour estimer la population rejointe. Leur exploitation est effectuée à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France.

La population rejointe peut être approchée en dénombrant le nombre de personnes ayant eu au moins une électrode directionnelle remboursée en 2023 associé à un diagnostic (principal, relié ou associé) de tremblements essentiels (Code CIM 10 : G250).

Code Acte	Nombre de patients ayant eu au moins une électrode remboursée			
Types d'électrodes	Codes LPPR	Tremblements essentiels (CIM 10 : G250)		
		2021	2022	2023
Conventionnelles	3437358	46	11	1
	3424433			
	3456019			
	3428359			
Directionnelles	3490022	39	63	103
	3487422			
	3444890			
<b>Total</b>		<b>85</b>	<b>72</b>	<b>104</b>

***A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population ne peut être estimée. A titre informatif, en 2023, la population rejointe pour les électrodes directionnelles dans les tremblements essentiels est d'environ 105 patients.***