

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

Electrode conventionnelle (standard ou non directionnelle pour stimulation cérébrale profonde)

Renouvellement et modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 25 mars 2025

Faisant suite à l'examen du 25 mars 2025, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 25 mars 2025.

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : Boston Scientific Neuromodulation Corporation (USA)

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

L'essentiel

Indications retenues	– Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England < 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé – Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmacorésistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus – Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel.
Service Attendu (SA) / Service Rendu (SR)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Autres électrodes conventionnelles (non directionnelles) inscrites sur la LPPR dans les indications retenues
Amélioration du Service Attendu (ASA) / Service Rendu (ASR)	ASA/ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR

Durée d'inscription	Assujettie à la date de fin de prise en charge des systèmes VERCISE GENUS P16 et VERCISE GENUS R16 dans les indications retenues dans les avis du 12/04/2022 et du 11/02/2025.
Données analysées	<i>Dystonie primaire chronique</i> Par rapport à l'avis de la Commission du 12/04/2022, aucune nouvelle donnée relative aux électrodes VERCISE n'a été transmise dans la dystonie primaire chronique. <i>Maladie de Parkinson</i> Nouvelles données non spécifiques : Recommandations de l'Académie Européenne de Neurologie (2022) <i>Tremblements invalidants sévères</i> Données spécifiques 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 de l'étude post-inscription en cours demandée par la Commission dans ses avis antérieurs relatifs aux systèmes de stimulation cérébrale profonde sont attendus pour le renouvellement d'inscription dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, les résultats finaux des registres post-commercialisation mis en place dans la dystonie primaire généralisée chronique et les tremblements essentiels ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE sont attendus pour le renouvellement d'inscription et les données attendues devront individualiser l'utilisation des sondes directionnelles de celle non directionnelles.
Population cible	A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population ne peut être estimée. A titre informatif, en 2023, la population implantée avec des électrodes conventionnelles est de 10 patients dans les indications retenues.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Actes associés	6
4. Service Attendu (SA) / Service Rendu (SR)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	16
4.3 Conclusion sur le Service Attendu (SA) / Service Rendu (SR)	19
5. Éléments conditionnant le Service Attendu (SA) / Service Rendu (SR)	20
5.1 Spécifications techniques minimales	20
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	20
6. Amélioration du Service Attendu (ASA) / Service Rendu (ASR)	23
6.1 Comparateur retenu	23
6.2 Niveau d'ASA/ASR	23
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	23
8. Durée d'inscription proposée	24
9. Population cible	24

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 – mars 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 VERCISE 30 cm	M365DB220130DC0
Kit d'électrode VERCISE 45 cm	M365DB220145DC0

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

- « Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England < 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé
- Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus. »

La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'indication suivante :

« 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 sur la LPPR.

1.4.3 ASA/ASR revendiquée

ASA/ASR de niveau V.

2. Historique du remboursement

L'électrode conventionnelle VERCISE a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2014 avec le système rechargeable VERCISE¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 05/05/2015² (Journal officiel du 12/05/2015) dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson.

La Commission avait émis un avis favorable au renouvellement d'inscription des électrodes conventionnelles VERCISE dans les indications retenues pour les stimulateurs compatibles avec cette électrode en 2022³. L'arrêté du 24/11/2022⁴ (Journal officiel du 26/11/2022) portant modification des conditions d'inscription et de renouvellement a porté les dates de fin de prise en charge au 15/05/2025 pour les électrodes conventionnelles VERCISE.

Récemment la commission a rendu un avis favorable dans la demande de modification des conditions d'inscription relative à l'extension des indications des systèmes de stimulation cérébrale profonde VERCISE GENUS P16 et VERCISE GENUS R16 (stimulateurs compatibles avec les électrodes faisant l'objet de la demande) dans le traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical.

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

Les électrodes conventionnelles VERCISE sont destinées à être associées aux systèmes de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE. Ces électrodes sont compatibles avec VERCISE GENUS P16, VERCISE GENUS R16, VERCISE PC et VERCISE GEVIA.

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

Les électrodes conventionnelles (non directionnelles) sont dotées de 8 contacts répartis sur 8 niveaux de manière homogène. 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.

La durée de garantie est de 1 an pour les électrodes.

¹ 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>

² 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 - Légifrance

³ Avis de la CNEDiMTS du 12/04/2022 relatif à VERCISE, électrode conventionnelle (standard ou non directionnelle) pour stimulation cérébrale profonde. HAS ; 2022 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6846_VERCISE%20%C3%A9lectrode%20conventionnelle_\(6846\).pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6846_VERCISE%20%C3%A9lectrode%20conventionnelle_(6846).pdf)

⁴ Arrêté du 24 novembre 2022 portant modification des conditions d'inscription des dispositifs médicaux pour stimulation cérébrale profonde VERCISE CARTESIA, VERCISE GEVIA, VERCISE et VERCISE PC de la société BOSTON SCIENTIFIC inscrits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance

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).

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

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 78), les actes associés aux électrodes de stimulation cérébrale profonde sont référencés sous le chapitre « Système nerveux central, périphérique et autonome ».

AALB001	Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique
AAGB001	Ablation d'électrode intracérébrale, par voie transcutanée

4. Service 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 des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué les électrodes conventionnelles VERCISE à plusieurs reprises. Ces électrodes ont initialement été évaluées avec le système complet de stimulation cérébrale profonde VERCISE.

	Avis 15/07/2014 ¹ , du ins- cription	Avis du 08/09/2015 ⁵ , avis complétant	Avis du 03/11/2015, modification des conditions d'inscription
Indications revendi- quées / re- tenues	Traitement de la Ma- ladie de Parkinson, répondant à la dopa- thérapie, insuffisam- ment contrôlée par les médicaments.	Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'appari- tion d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England ≤70% à cer- tains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient ayant des capacités cognitives	Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco- résistante, chez des patients âgés de 7 ans ou plus, ayant des capa- cités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compa- tibles avec la réalisation des

⁵ 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)

	et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.	recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable
SA	Suffisant	Insuffisant
Comparateurs retenus	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	
ASA/ASR	ASA de niveau V	
Données fournies	Données spécifiques : – Une étude spécifique à VERCISE 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 dont le suivi médian a été de ,3 ans [5,0 ; 5,7] – 1 étude rétrospective, portant sur 69 patients suivis à 4 ans	
Conditions de renouvellement	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 sondes directionnelles de celles non directionnelles.	

Par la suite, les électrodes conventionnelles VERCISE ont fait l'objet d'une évaluation spécifique.

	Avis du 12/04/2022³, renouvellement d'inscription
Indications revendiquées / retenues	Celles retenues pour les stimulateurs compatibles avec cette électrode conventionnelle (standard ou non directionnelle)
SR	Suffisant
Comparateurs retenus	Autres électrodes conventionnelles inscrites sur la LPPR dans la stimulation cérébrale profonde
ASR	ASR de niveau V
Données fournies	Dans la maladie de Parkinson : données spécifiques à la gamme VERCISE : – Avis de la CNEDiMTS du 5 juillet 2014 et du 8 septembre 2015 relatifs à VERCISE, système rechargeable de stimulation cérébrale profonde – Avis de la CNEDiMTS du 09 février 2016 relatif à VERCISE PC, système non 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 le protocole de l'étude post-inscription demandée par la Commission, sur les données de suivi des patients implantés avec nom du DM en France. Dans la dystonie primaire généralisée chronique : données spécifiques à la gamme VERCISE : – Les résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS Dystonie portant sur 45 patients atteints de la dystonie primaire généralisée et implantés avec un système VERCISE dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE

Les résultats finaux de l'étude post-inscription en cours demandée par la Commission dans ses avis antérieurs relatifs aux systèmes de stimulation cérébrale profonde sont attendus pour le renouvellement d'inscription dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, les résultats finaux du registre post-commercialisation mis en place dans la dystonie primaire généralisée chronique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE sont également attendus pour le renouvellement d'inscription dans la dystonie et les données attendues devront individualiser l'utilisation des sondes directionnelles de celles non directionnelles.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Maladie de Parkinson

Recommandations de l'Académie Européenne de Neurologie (2022)⁶

En 2022, l'Académie Européenne de Neurologie a publié des recommandations portant sur les thérapies invasives pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Les principales recommandations émises relatives à la stimulation cérébrale profonde (SCP) étaient les suivantes :

- Proposer la stimulation cérébrale profonde (SCP) aux patients atteints d'une maladie de Parkinson avancée dont les fluctuations motrices ne sont pas contrôlées par les traitements médicamenteux ;
- Envisager de proposer la SCP aux patients atteints d'une maladie de Parkinson précoce et de fluctuations motrices précoces ;
- Ne pas proposer la SCP aux patients atteints d'une maladie de Parkinson précoce sans fluctuations motrices.

Il est conclu que la SCP doit être réservée à des groupes de patients et situations cliniques spécifiques.

Dystonie primaire généralisée chronique

La demande repose sur une étude non spécifique (étude de Duga et al.⁷) qui n'a pas été retenue compte tenu de l'objectif de l'étude qui était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long-terme de la SCP dans la dystonie pédiatrique, médicalement réfractaire, non dégénérative, génétique ou idiopathique, et du fait que l'étude n'a pas évalué spécifiquement les électrodes conventionnelles.

4.1.1.3 Données spécifiques

Tremblements invalidants sévères

La demande repose sur les résultats intermédiaires du registre VERCISE DBS Tremblements essentiels et sur 3 études non spécifiques, qui n'ont pas été retenues :

- La revue de littérature de Giammalva G et al.⁸, 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 ;

⁶ Deuschl G, Antonini A, Costa J, Smilowska K, Berg D, Corvol JC et al. European Academy of Neurology/Movement disorder society – European section guideline on the treatment of Parkinson's disease : I. Invasive therapies. European Journal of Neurology ; 2022

⁷ Duga V, Goss R, Romito LM, Stanziano M, Levi V, Panteghini C et al. Long-term globus pallidus internus deep brain stimulation in pediatric non -degenerative dystonia : a cohort study and a meta-analysis. Mov Disord. 2024 ; 39 :1131-1144

⁸ 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

- La revue de littérature de Al Ali et al.⁹, 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.¹⁰ compte tenu de l'objectif de l'étude qui était d'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.

Registre VERCISE DBS Tremblements essentiels¹¹

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-TRS¹², 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 TETRAS¹³, 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 QUEST¹⁴, 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 ;
- Scores d'évaluation du changement clinique global, évalué par le praticien (CGI-C)¹⁵ et par le patient (CGI-C : patient)¹⁶, 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 ;

⁹ Al Ali J, Lacy M, Padmanaban M, Chahr 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

¹⁰ 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.

¹¹ Boston Scientific. Rapport clinique intermédiaire. Registry of Deep Brain stimulations for the treatment of Essential Tremor (ET). Version du 03/09/2024.

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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)

¹⁶ 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)

- Evolution de la qualité de vie, estimée par le score EQ-5D-5L¹⁷, 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, 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±SD	66,1±12,1 ans
Durée de la maladie, moyenne±SD	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.

¹⁷ 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.

	Baseline N=63	6 mois N=41	Δ Baseline-6 mois	1 an N=34	Δ Baseline-1 an
Score TETRAS, moyenne±SD, – 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	N=41 -16,8±9,2 -11,5±9,1	N=34 9,1±5,5 13,3±5,7	N=34 -17,8±8,8 -12,2±8,8
Score FTM-TRS, moyenne±SD	N=63 54,2±13,8	N=41 25,0±15,6	N=41 -29,5±18,5	N=34 24,9±14,0	N=34 -29,8±16,1
Sévérité des tremblements, moyenne±SD	N=63 37,6±9,6	N=41 17,3±10,8	N=41 -20,5±12,8	N=34 17,3±9,7	N=34 -20,7±11,2
Score de qualité de vie QUEST, moyenne±SD	N=63 40,9±16,7	N=39 21,5±23,2	N=39 -18,3±20,1	N=33 17,8±18,0	N=33 -23,0±18,1
Score de qualité de vie EQ-5D-5L, moyenne±SD – 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)	0,124±0,219 (N=39) 9,2±26,2 (N=38)	0,802±0,180 (N=34) 72,4±19,2 (N=34)	0,118±0,238 (N=33) 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, 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)	Événements indésirables graves (n=23)	Événements 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
Infection post-opératoire	1	0	1
Arrêt cardiaque	1	1	0
Insuffisance cardiaque	1	0	1
Crise hypertensive	2	0	2
Vertiges	1	1	0
Changement de l'état mental	1	0	1

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.

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).

Matériorigilance

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

- En France, aucun incident n'a été rapporté ;
- En Europe (hors France), une incidence de 0,73%, correspondants à 21 dispositifs, avec principalement des événements nécessitant un traitement médicamenteux (n=5), des réactions allergiques (n=12), des événements nécessitant une chirurgie (n=10), nécessitant un contrôle ou un remplacement de l'appareil (n=8), une infection (n=8), ou une blessure mineur/maladie/déficience (n=4) ;
- Dans le monde (hors Europe), une incidence de 2,20% d'événements, correspondant à 73 dispositifs, avec principalement une imagerie requise (n=12), une impédance élevée des électrodes (n=6), une infection (n=12), une hospitalisation/hospitalisation prolongée (n=9), des événements nécessitant une chirurgie (n=18), une diminution de la réponse thérapeutique (n=9), une stimulation inadéquate des électrodes (n=14), une migration des électrodes (n=12), une explantation du dispositif (n=10), un contrôle ou remplacement du dispositif (n=11).

5 décès ont été rapportés dans le monde¹⁸, non imputables aux électrodes VERCISE.

4.1.1.5 Données manquantes

Les résultats finaux de l'étude post-inscription demandée par la Commission mis en place dans la maladie de Parkinson, ainsi que les résultats finaux du registre mis en place dans la dystonie primaire chronique et les tremblements essentiels ne sont pas fournis.

4.1.1.6 Bilan des données

Tremblements invalidants sévères

Au total, la demande repose sur les résultats intermédiaires spécifiques du registre VERCISE DBS tremblements essentiels, portant sur 59 patients ayant été implantés avec un stimulateur de la gamme VERCISE. La majorité des patients (57/59) a été implantée avec des électrodes directionnelles. 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 lien avec un événement indésirable ; aucun événement indésirable n'a été rapporté chez les patients implantés avec une électrode non directionnelle.

Maladie de Parkinson idiopathique

La demande repose sur les recommandations de l'Académie Européenne de Neurologie émises en 2022, recommandant la stimulation cérébrale profonde (SCP) pour les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé dont les fluctuations motrices ne sont pas contrôlées par des traitements médicamenteux, et préconise que la SCP soit proposée aux patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce en cas de fluctuations motrices précoces.

Dystonie primaire généralisée chronique

¹⁸ 2 décès sont dus à une apnée non traitée, 2 décès font suite à une psychose et un suicide et un décès est dû à l'apparition d'un hématome post-procédural.

Aucune nouvelle donnée clinique spécifique aux électrodes conventionnelles VERCISE n'est fournie dans la dystonie primaire généralisée chronique.

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 envisagée¹⁹ :

- Perfusion continue d'apomorphine à l'aide d'une pompe externe programmable : traitement d'appoint lorsque l'administration discontinue d'apomorphine n'est plus adaptée, dans certaines formes sévères de la maladie de Parkinson et en l'absence d'indication de SCP ;
- Administration entérale de lévodopa-carbidopa directement dans le duodénum à l'aide d'une pompe portable par une sonde à demeure mise en place lors d'une 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 NICE²⁰ sur la prise en charge de la maladie de Parkinson en 2017, la SCP doit être réservée aux patients atteints de la maladie de Parkinson au stade avancé dont les symptômes ne sont plus contrôlés par les traitements médicamenteux.

L'étude EARLYSTIM²¹ a montré l'intérêt d'une prise en charge plus précoce de la maladie de Parkinson dopa-dépendante, c'est-à-dire y compris chez des patients à un stade de Hoehn & Yahr < 3, dès lors que des troubles moteurs 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.

¹⁹ 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>

²⁰ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>

²¹ Schüpbach WM, Rau J, Knudsen K et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med. 2013 ; 368(7):610-622.

Selon l'American Association of Neurological Surgeons (AANS) et le Congress of Neurological Surgeons (CNS)²², chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (niveau de preuve I) :

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

Dystonie primaire généralisée chronique

En première intention, la prise en charge des dystonies primaires ou isolées (héréditaires ou idiopathiques) généralisées est pharmacologique (antidopaminergies, anticholinergies, antispasmodiques, lévodopa, benzodiazépines, baclofène, toxine botulique de type A notamment)²³. La stimulation cérébrale profonde du GPi est l'alternative de seconde intention pour les dystonies primaires ou isolées (idiopathiques ou héréditaires) généralisées ou segmentaires invalidants, en cas d'inefficacité des traitements médicamenteux ou de la toxine botulique^{24,25}.

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 2017²⁶ par la Société internationale de lutte contre la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement (*International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS)*)²⁷, le tremblement essentiel est défini par un tremblement

²² Rughani A, Schwalb 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

²³ Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update: Dystonia: Phenomenology and classification. Mov Disord. 15 juin 2013;28(7):863-73.

²⁴ Tamás G, Abrantes C, Valadas A, Radics P, Albanese A, Tijssen MAJ, et al. Quality and reporting of guidelines on the diagnosis and management of dystonia. Eur J Neurol. févr 2018;25(2):275-83.

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

²⁶ 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 :IPMDS Task force on Tremor Consensus Statement. Mov Disord. 2018 ;33(1) :75-87

²⁷ 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.

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^{28,29}.

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.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données disponibles relatives aux stimulateurs de la gamme VERCISE associées aux électrodes conventionnelles VERCISE et 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 conventionnelles VERCISE 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.

Aucune nouvelle donnée ne remet en cause les conclusions antérieures de la Commission relatives aux électrodes conventionnelles VERCISE associées au système de stimulation cérébrale profonde de la gamme VERCISE dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine malgré un traitement médicamenteux optimisé, et dans le traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante chez des patients âgés de 7 ans ou plus.

La Commission reste cependant dans l'attente des résultats finaux de l'étude post-inscription mise en place dans la maladie de Parkinson, ainsi que des résultats finaux du registre mis en place dans la dystonie primaire chronique et les tremblements essentiels.

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

²⁸ 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

²⁹ 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

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 2030³⁰.

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 France³¹ (au 1er janvier 2024, 2% des personnes > 65 ans équivalent donc à environ 295 000³²). Cette estimation confirme les données retenues dans le cadre du plan maladies neurodégénératives 2014-2019, qui dénombre, en 2013, 195 200 personnes

³⁰ 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

³¹ Fédération Française de Neurologie (FFN), Maladie de Parkinson <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/maladie-de-parkinson>

³² INSEE, Bilan démographique 2023. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7746192?sommaire=7746197#consulter-sommaire>

prises en charge pour la maladie de Parkinson. Selon Santé Publique France³³, 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 prévalences variables selon les populations et pays étudiés. Une étude a estimé la prévalence globale de la dystonie en Europe, toutes formes confondues, à 152 (IC_{95%}=142-162) par million d'habitants (dont dystonie focalisée : 117 par million ; dystonie segmentaire : 32 par million)³⁴. 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 000³⁵.

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 caucasienne³⁶. L'épidémiologie des TE invalidants a fait l'objet d'une méta-analyse de 28 études épidémiologiques dans 19 pays³⁷. 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 ans³⁸.

Incidence

³³ 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%20C3%A9taient,cas%20pour%201%20000%20personnes>

³⁴ Warner T. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000, 247, 787-792

³⁵ Orphanet, Dystonie primaire à début précoce ; 2019, N° : ORPHA :256 <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC>

³⁶ 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

³⁷ 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

³⁸ Association des personnes concernées par le tremblement essentiel (Aptes), Dossier de presse : Le tremblement essentiel : 300 000 personnes sans traitement, Octobre 2015

En France, l'incidence est estimée à environ 600 nouveaux cas/100 000 (0,6%) personnes par an soit 3 900 nouveaux cas/an³⁹. 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'âge³⁹.

4.2.3 Impact

Dans les indications revendiquées, les électrodes conventionnelles VERCISE répondent à un besoin couvert par les autres électrodes directionnelles de SCP inscrites sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'électrode conventionnelle VERCISE 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 la maladie de Parkinson idiopathique, les tremblements invalidants sévères et la dystonie primaire chronique qui sont des pathologies susceptibles d'engendrer un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

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 des électrodes conventionnelles VERCISE sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : Traitement des tremblements invalidants sévères, rebelles au traitement médical, en particulier dans le cadre du tremblement essentiel.

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

- Traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé ;
- Traitement de la dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante des patients âgés de 7 ans ou plus.

³⁹ 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

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

L'encadrement et/ou les modalités de prescription et d'utilisation proposés par le demandeur sont :

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 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 plate-forme technique nécessaire à l'intervention regroupe :

- Un équipement de neurophysiologie pour la stimulation et/ou l'enregistrement per opératoire ;
- Un système d'imagerie avec une IRM de plus de 1 Tesla ;
- Un cadre de stéréotaxie en salle d'opération.

La téléradiologie peut être utile en cas d'imagerie supplémentaire par ventriculographie et peut donc faire partie de la plate-forme technique.

Les systèmes de la gamme 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 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) ;
- 3a. 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
- 3b. Présence de dyskinésies :
 - Dont la durée est ≥ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPRDS IV,
 - Et l'incapacité liée à ces dyskinésies est ≥ 1 , définie par l'UPRDS IV.
4. Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par un impact sur l'autonomie (score Schwab & England $\leq 70\%$) ;
5. Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas (validé par un neurologue expert en maladie du mouvement) ;
6. Bon état général.

Critères de contre-indications dans la maladie de Parkinson :

1. Patient ayant une réponse modérée ou mauvaise à la L-Dopa : chute ou absence d'autonomie en phase « on ».
2. Schwab & England $> 70\%$ en phase « off ».
3. Contre-indications d'ordre général :
 - Mauvais état général,
 - Patient ayant une pathologie associée durable (diabète non équilibré, angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenue après une chirurgie précédente pour maladie de Parkinson).
4. Contre-indications d'ordre psychiatrique :

- Déficit cognitif non contrôlé par des traitements médicamenteux ou évolutifs: démence, dysfonctionnement frontal marqué,
- Troubles psychiatriques non contrôlés par des traitements médicamenteux ou évolutifs: hallucinations chroniques, délires, confusion mentale, dépression sévère non stabilisées ou évolutives,
- Troubles du comportement sans lien avec les traitements médicamenteux dopaminergiques : instabilité comportementale, mauvaise coopération, difficultés d'adaptation familiale ou sociale.

Critères de sélection des patients dans la dystonie primaire généralisée :

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

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 décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou Doperpine, antécédents de neurochirurgie 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, les électrodes conventionnelles implantables VERCISE sont IRM compatibles sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

1. Force de l'aimant statique : 1,5T
2. Type d'appareil d'IRM : appareil d'IRM 1,5 T cylindrique à champ horizontal et tunnel fermé
3. Mode de fonctionnement : normal
4. Gradient de champ spatial maximum : 4 000 Gauss/cm (40T/cm)
5. Vitesse de balayage du gradient maximum : 200/T/m/s par axe
6. Configuration de la bobine d'IRM :
 - a. Bobine corps de transmission / réception (quadrature RF uniquement)
 - b. Bobine de réception uniquement : tout type
 - c. Imagerie hydrogène / proton uniquement
7. Zone précisée : tout (corps entier)

- a. 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
- 8. Le mode IRM doit être activé sur le dispositif avant d'effectuer un examen
- 9. Avant l'examen, les stimulateurs rechargeables doivent être entièrement chargés.
- 10. 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.
- 11. Le patient doit être en position allongée sur le dos ou sur le ventre pendant l'examen
- 12. 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 Comparateur retenu

Autres électrodes conventionnelles (non directionnelles) inscrites sur la LPPR dans les indications retenues.

6.2 Niveau d'ASA/ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de comparer l'électrode conventionnelles VERCISE aux autres électrodes conventionnelles inscrites sur la LPPR dans les indications retenues.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Attendu / Service Rendu (ASA/ASR V) des électrodes conventionnelles VERCISE par rapport aux autres électrodes conventionnelles (non directionnelles) inscrites sur la LPPR dans les indications retenues

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

Les résultats finaux de l'étude post-inscription en cours demandée par la Commission dans ses avis antérieurs relatifs aux systèmes de stimulation cérébrale profonde sont attendus pour le renouvellement d'inscription dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, les résultats finaux des registres post-commercialisation mis en place dans la dystonie primaire généralisée chronique et les tremblements essentiels ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des systèmes VERCISE sont attendus pour le renouvellement d'inscription et les données attendues devront individualiser l'utilisation des sondes directionnelles de celle non directionnelles.

8. Durée d'inscription proposée

Assujettie à la date de fin de prise en charge des systèmes VERCISE GENUS P16 et VERCISE GENUS R16 dans les indications retenues dans les avis du 12/04/2022^{40,41} et du 11/02/2025.

9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints :

13. De la maladie de Parkinson avec l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine malgré un traitement médicamenteux optimisé ;
14. De dystonie primaire chronique généralisée pharmaco-résistante (patients âgés de 7 ans ou plus) ;
15. 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 implantée avec des électrodes conventionnelles 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 maladie de Parkinson (Code CIM 10 : G20), de dystonie (Code CIM 10 : G24) ou de tremblements essentiels (Code CIM 10 : G250).

Code Acte	Nombre de patients ayant eu au moins une électrode remboursée									
Types d'électrodes	Codes LPPR	Maladie de Parkinson (CIM 10 : G20)			Dystonie (CIM 10 : G24)			Tremblements essentiels (CIM 10 : G250)		
		2021	2022	2023	2021	2022	2023	2021	2022	2023
Conventionnelles	3437358	95	20	4	64	15	5	46	11	1
	3424433									
	3456019									
	3428359									
Directionnelles	3490022	229	372	361	71	161	138	39	63	103
	3487422									
	3444890									
Total		324	392	365	135	176	143	85	72	104

A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population ne peut être estimée. A titre informatif, en 2023, la population implantée avec des électrodes conventionnelles est de 10 patients dans les indications retenues.