

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

11 juillet 2017

CONCLUSIONS

VERCISE GEVIA, système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC NEUROMODULATION CORP. (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indication retenue :	Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.
Service (SA) : Attendu	Suffisant , en raison de : <ul style="list-style-type: none"> - L'intérêt thérapeutique de VERCISE GEVIA dans la réduction des symptômes de la maladie de Parkinson - L'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateur retenu	Système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde VERCISE
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<ul style="list-style-type: none"> - Avis de la CNEDiMITS du 15 juillet 2014 et du 8 septembre 2015 relatifs à VERCISE, système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde. - Données techniques relatives à VERCISE GEVIA et à VERCISE.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités d'utilisation et de prescription :	<p><i>Celles retenues par la CNEDiMITS pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde bilatérale ou unilatérale inscrits sur la LPPR, à l'exception de celles relatives à la compatibilité avec les examens par IRM, VERCISE GEVIA étant compatible IRM.</i></p> <p>Pour qu'un examen d'IRM puisse être réalisé, le système VERCISE GEVIA doit être configuré en mode IRM. La vérification préalable de cette compatibilité pour l'ensemble des composants implantés (sonde, générateur, extensions et adaptateur le cas échéant) est nécessaire.</p> <p>Le champ magnétique applicable est de 1,5T dans un système horizontal fermé.</p>
Conditions du renouvellement :	<p>La CNEDiMITS subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission de données cliniques ayant pour objectif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de caractériser et de dénombrer les événements indésirables survenant au décours de la neurostimulation cérébrale profonde (conformément aux conditions applicables aux versions non rechargeables) ; - d'évaluer l'impact de la contrainte liée à la recharge périodique du système sur la qualité de vie des patients. <p>Les données attendues devront individualiser l'utilisation des électrodes directionnelles (VERCISE CARTESIA) de celles non directionnelles (VERCISE).</p>
Population cible :	<p>En l'absence de données épidémiologiques, la population cible pouvant bénéficier d'un stimulateur rechargeable ne peut pas être estimée.</p> <p>A titre indicatif, la population rejointe pour l'ensemble des stimulateurs cérébraux dans la maladie de Parkinson serait de l'ordre de 1000 patients par an dont environ 370 en primo-implantation.</p>

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur portent sur le générateur d'impulsion VERCISE GEVIA et sa télécommande.

Composant	Descriptif	Références
Générateur d'impulsion	Kit de générateur d'impulsion implantable VERCISE GEVIA double canal rechargeable	M365DB12000
Télécommande	Une télécommande VERCISE DBS 3	M365DB52500
	Kit de télécommande VERCISE DBS 3	M365DB55521A0

Les électrodes, directionnelles ou non, compatibles avec VERCISE GEVIA sont déjà inscrites sur la LPPR (codes 3428359 et 3444890), ainsi que les extensions (code 3462824). Le kit de rechargement est mis à disposition par le fabricant.

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement **unitaire stérile** sous double emballage pour tous les éléments du kit de générateur d'impulsion implantable VERCISE GEVIA :

- Un stimulateur implantable double canal rechargeable ;
- Deux connecteurs de l'adaptateur du stimulateur ;
- Une clé dynamométrique ;
- Un modèle du stimulateur.

Conditionnement **unitaire non-stérile**, pour la télécommande et pour le kit de télécommande VERCISE DBS 3, constitué de :

- Une télécommande ;
- Un adaptateur USB pour la recharge de la batterie de la télécommande ;
- Une house de protection en silicone ;
- Une house de transport.

01.3. INDICATION REVENDIQUÉE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England \leq 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUÉS

Le comparateur revendiqué par le demandeur est le système de stimulation cérébrale rechargeable VERCISE commercialisé et inscrit sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de VERCISE GEVIA.

Le système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde VERCISE (de génération antérieure dans la gamme du fabricant) est inscrit sous nom de marque par arrêté du 05/05/2015¹ (JO du 12/05/2015) au chapitre 4 du titre III de la LPPR.

Une version non rechargeable, VERCISE PC, a également été inscrite sur la LPPR par arrêté du 27/01/2017².

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le système VERCISE GEVIA est un système implantable de stimulation cérébrale profonde rechargeable comprenant un générateur d'impulsions et une télécommande spécifique.

Il nécessite d'être associé à

- Une ou deux **électrodes de stimulation**, en fonction du caractère unilatéral ou bilatéral des cibles de stimulation ;
- Une ou deux **extensions** raccordant la ou les électrodes au générateur d'impulsions ;

Le système VERCISE GEVIA est une évolution de gamme par rapport au générateur VERCISE permettant la réalisation d'exams par IRM, sous certaines conditions développées dans les modalités d'utilisation et de prescription (cf. page 11). Il est compatible avec les sondes non directionnelles VERCISE et avec les sondes directionnelles VERCISE CARTESIA.

Le boîtier en alliage de titane renfermant le générateur d'impulsions, le système de communication par téléométrie et la batterie rechargeable est destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée généralement située près de la clavicule.

Le générateur de stimulation de VERCISE GEVIA produit des impulsions dont la durée est comprise entre 20 et 450 µs, à des fréquences allant de 2 à 255 Hz.

Il est alimenté par une batterie rechargeable ion-lithium dite « zéro volt » dont l'anode est en titane et la cathode en lithium. La durée de vie de la batterie est estimée à 25 ans mais dépend des caractéristiques d'utilisation. La batterie est garantie 15 ans.

¹ 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

² Arrêté du 27 janvier 2017 portant inscription de VERCISE PC et VERCISE CARTESIA et modification des conditions d'inscription des électrodes et de l'extension VERCISE de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale

Le rechargement peut être effectué indifféremment selon les habitudes de vie du patient soit tous les jours en 15 à 30 minutes, soit toutes les 1 à 2 semaines en 3 à 4 heures à l'aide d'un chargeur « sans fil ».

Le générateur d'impulsion VERCISE GEVIA peut être connecté soit directement soit à l'aide d'une extension à l'ensemble des électrodes de la gamme VERCISE (non directionnelles et directionnelles) :

- Les sondes non directionnelles VERCISE qui sont dotées de 8 contacts identiques répartis linéairement sur 8 niveaux à leur extrémité.
- Les sondes directionnelles VERCISE CARTESIA qui sont dotées de 8 contacts répartis sur 4 niveaux à leur extrémité.

Lorsque des électrodes associées à des extensions de sonde de marque Medtronic (références 3708640, 3708660, 3708695, 3708540, 3708560, 3708595 exclusivement) sont déjà implantées, l'utilisation de l'adaptateur M8 est nécessaire pour raccorder un générateur VERCISE GEVIA à ces sondes. Un adaptateur M8 est nécessaire pour connecter chaque extension. Dans ce cas, la compatibilité avec la réalisation d'un examen IRM n'est alors plus assurée.

Une télécommande spécifique permet au patient de sélectionner un programme ou piloter le fonctionnement du stimulateur sans pouvoir modifier les réglages du médecin, notamment en vue d'un examen par IRM.

Pour le praticien, sont nécessaires :

- Un programmeur du stimulateur permettant la programmation des électrodes directionnelles et également la gestion des données des patients (dispositif mis à disposition par le fabricant).
- Un stimulateur externe permettant de tester les électrodes et les effets de la stimulation sur les signes cliniques en peropératoire avec câble et rallonge de salle d'opération (dispositif à usage individuel mis à disposition par le fabricant).

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

La stimulation cérébrale profonde 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 et reliées à un stimulateur implanté en sous-cutané.

Le plus fréquemment, il s'agit d'une stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques (NST), agissant sur l'akinésie, la rigidité, le tremblement et la « dystonie du off » mais elle peut également être unilatérale. Le globus pallidus interne (GPi) est l'autre cible possible de cette stimulation ; de même, celle-ci est uni ou bilatérale.

Cette stimulation vise à atténuer certains symptômes de la maladie de Parkinson, notamment l'akinésie et la rigidité.

Selon le demandeur, la sonde directionnelle permettrait de couvrir la zone ciblée tout en offrant l'avantage, par rapport à la sonde non directionnelle, de pouvoir moduler la zone de stimulation sur un plan radial, concentrant ainsi l'effet du champ électrique généré sur les tissus ciblés. Cette possibilité de modulation radiale serait intéressante notamment lorsque la cible stimulée est proche de structures susceptibles de générer des effets indésirables.

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 47, 15/06/2017), 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
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale
AAGB001	Ablation d'électrode intracérébrale, par voie transcutanée
AZGA001	Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale

L'acte de réglage secondaire ou reprogrammation transcutané d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central (AZMP002) a été remplacé début 2016 par les actes suivants :

AAMP003	Réglage secondaire des paramètres de chaque plot de système de stimulation cérébrale profonde [cartographie]
AAMP173	Réglage secondaire de plusieurs paramètres de système de stimulation cérébrale profonde
AAMP387	Réglage secondaire d'un paramètre de système de stimulation cérébrale profonde

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

La Commission a évalué le système VERCISE, version antérieure rechargeable de VERCISE GEVIA, en 2014³ et en 2015⁴ ; elle s'est alors prononcée pour :

- un service attendu suffisant,
- avec une ASA de niveau V par rapport aux 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,

³ Avis de la CNEDiMITS du 15 juillet 2014 relatif à VERCISE, système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde.
<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/vercise.pdf>

⁴ Avis de la CNEDiMITS du 8 septembre 2015 complétant l'avis du 15 juillet 2014 relatif à VERCISE, système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde.
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4989_VERCISE%20PARKINSON_08%20Septembre%202015_\(4989\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4989_VERCISE%20PARKINSON_08%20Septembre%202015_(4989)_avis.pdf)

sur la base des éléments suivants :

- Cinq études non-spécifiques :
 - o Trois études randomisées et multicentriques, portant respectivement 251, 366 et 159 patients dont le suivi a été de 12, 24 et 36 mois ;
 - o Une étude comparative et non randomisée, portant sur 59 patients dont le suivi médian a été de 5,3 ans [5,0 ; 5,7] ;
 - o Une étude rétrospective, portant sur 69 patients suivis à 4 ans.
- Une étude (VANTAGE) spécifique à VERCISE prospective et non contrôlée portant sur 40 patients suivis à 12 mois.

Le critère principal est la modification des fonctions motrices par rapport à l'inclusion après 6 mois de traitement par VERCISE et à distance de la prise médicamenteuse, évaluées par le score UPDRS III. Une diminution significative des moyennes de ce score de $-23,1 \pm 10,8$ points ($p < 0,0001$) est mesurée, soit une réduction de $62,5 \pm 19,79\%$.

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Aucune donnée clinique spécifique n'est disponible.

La demande repose sur une revendication d'équivalence technique entre VERCISE GEVIA et VERCISE.

Générateur d'impulsions

Les données techniques suivantes comparant VERCISE et VERCISE GEVIA ont été fournies par le demandeur.

Caractéristiques		VERCISE	VERCISE GEVIA
Indications du marquage CE		Identiques	
Matériaux en contact avec le patient		Identiques	
Générateur	Volume	20,7cc	19,8cc
	Nombre de contacts potentiels	16 + contact boîtier	
	Stockage de programme	Jusqu'à 4 programmes	
	Connecteur	2 ports (2x8 contacts)	
		Contacts ressort platine	
		Encapsulation : Hysol Epoxy	
	Batterie	Batterie Lithium Rechargeable en 15 à 30 minutes tous les jours ou en 3 à 4 heures toutes les 1 ou 2 semaines.	
	Système de recharge	Par induction à l'aide d'un collier de rechargement	
Durée de vie	Variable en fonction du niveau de stimulation Garantie 15 ans		
Modalités de réglage			
Limite d'amplitude du stimulus	Contrôle par courant constant		
	20,0 mA (Pas : 0,1 mA)		
	(Limite par contact : 12,7mA)		
Largeur d'impulsion*	10 μ s - 450 μ s (Pas : 10 μ s)	20 μ s - 450 μ s (Pas : 10 μ s)	
Fréquence de stimulation	2 Hz - 255 Hz (Pas variable entre 2-6 Hz)		

Source : Données agrégées à partir des éléments fournis par BOSTON SCIENTIFIC SAS

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Il n'existe pas de données spécifiques à VERCISE GEVIA issues d'essais cliniques. Les événements indésirables relatifs à VERCISE et rapportés dans l'étude VANTAGE⁵ ont été pris en compte dans l'avis rendu par la CNEDiMTS³ le 15/07/2014. Sur 18 événements indésirables graves signalés chez 10/138 patients, cinq étaient liés à la procédure (2 infections au niveau du crâne et une aux alentours du stimulateur, une migration du stimulateur et une insuffisance respiratoire liée au positionnement du patient durant l'implantation).

4.1.1.3.2. MATÉRIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent qu'entre le 1^{er} juin 2017, date de début de commercialisation de VERCISE GEVIA, et le 16 juin 2017, ■ stimulateurs ont été implantés. Ces dispositifs n'ont fait l'objet d'aucun signalement de matériovigilance.

Aucune donnée clinique spécifique à VERCISE GEVIA n'a été fournie. Les données disponibles concernent VERCISE (version antérieure de VERCISE GEVIA).

Au vu des données techniques disponibles, la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur VERCISE en faveur du générateur d'impulsion VERCISE GEVIA.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Dans la maladie de Parkinson, la stimulation cérébrale profonde est un traitement réservé aux patients dont la qualité de vie est altérée du fait du mauvais contrôle médicamenteux de l'état moteur. 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 antiparkinsonien per os (instabilité posturale, chute, trouble de la marche avec enrayage cinétique), le recours à une alternative thérapeutique plus invasive doit être envisagée :

- Perfusion continue d'apomorphine à l'aide d'une pompe externe programmable ;
- Administration de levodopa directement dans le duodenum à l'aide d'une pompe portable par une sonde à demeure mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée ;
- Stimulation cérébrale profonde.

Le traitement par stimulation bilatérale du noyau subthalamique ou du globus pallidus interne est préféré à la chirurgie lésionnelle, 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.

⁵ Timmermann L, Jain R, Chen L, Maarouf M, Barbe MT, Allert N et al. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):693-701.

L'inconvénient principal des systèmes de stimulation cérébrale non rechargeables est la nécessité d'une réimplantation lorsque la batterie cesse de fonctionner ; pour les systèmes rechargeables, le bénéfice potentiel de réduire le nombre de renouvellements est à mettre en balance avec les contraintes liées à la recharge régulière du dispositif par le patient ou par un tiers.

En primo implantation, le choix d'un système non rechargeable est privilégié mais la préférence du patient doit être prise en compte. Lorsque les capacités physiques, cognitives ou environnementales ne permettent pas d'envisager un système rechargeable, un système non rechargeable doit être choisi.

Compte tenu de l'évolutivité de la maladie de Parkinson, l'intérêt de la stimulation cérébrale profonde dans cette indication peut être remis en question. Par conséquent, le renouvellement d'un dispositif non rechargeable n'est pas nécessairement systématique.

Concernant les sondes directionnelles, l'orientation du champ électrique pourrait diminuer les effets indésirables associés à la stimulation cérébrale profonde. Toutefois en l'absence de données cliniques spécifiques, leur place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux sondes non directionnelles à 8 contacts n'est pas déterminée.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système VERCISE GEVIA dans le traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

La maladie de Parkinson est une affection dégénérative du système nerveux central qui touche spécifiquement les neurones producteurs de dopamine (système dopaminergique) et qui conduit à leur mort neuronale par apoptose.

L'atteinte des neurones dopaminergiques qui constituent la voie nigrostriatale est la cause d'un déficit en dopamine striatale qui est à l'origine de la symptomatologie caractéristique de cette maladie : akinésie/bradykinésie (lenteur et difficulté du mouvement), hypertonie musculaire (rigidité dite "extrapyramidale", touchant à la fois le rachis et les membres) et tremblements au repos.

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.

La Maladie de Parkinson est à l'origine d'un handicap définitif et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le diagnostic de maladie de Parkinson repose sur la symptomatologie, même si différentes techniques, en particulier d'imagerie médicale, sont appliquées notamment lorsqu'un doute

persiste entre la maladie de Parkinson et un autre syndrome parkinsonien. De ce fait, les données épidémiologiques ainsi que les projections qui en sont issues sont à interpréter avec prudence.

Selon la Fédération Française de Neurologie, la prévalence de la maladie de Parkinson atteint 2% de la population après 65 ans, soit environ 150 à 200 000 patients en France. Cette estimation confirme les données retenues dans le cadre du plan maladies neurodégénératives 2014-2019⁶, qui dénombre, en 2013, 195 200 personnes prises en charge pour maladie de Parkinson, dont 53 % de femmes. Les âges moyen et médian sont respectivement de 76 ans et 78 ans. La part des personnes âgées de plus de 75 ans est de 63 %, dont 56 % sont des femmes. Dans l'ensemble, 53 % des personnes sont prises en charge pour ALD en rapport avec la maladie de Parkinson.

Le plus souvent, la maladie débute entre 60 et 75 ans. Il s'agit majoritairement d'une maladie isolée, mais des cas familiaux ont été rapportés. Plusieurs causes génétiques ont été identifiées ainsi que des facteurs environnementaux, par exemple, l'exposition à des pesticides organochlorés de manière prolongée (agriculteurs) augmente le risque de développer la maladie de Parkinson.

Il existe des Syndromes Parkinsoniens de l'Adulte Jeune (SPAJ) qui regroupent les maladies de Parkinson débutant avant l'âge de 50 ans, dont la cause, la présentation clinique l'évolution et la prise en charge diffèrent de celles de la forme classique débutant après 60 ans. L'incidence du SPAJ est évaluée à 1,5/100 000 personnes/an entre 30 et 50 ans. Il y aurait entre 1000 et 2000 malades en France.

04.2.3. IMPACT

Le système VERCISE GEVIA répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Le système VERCISE GEVIA présente un intérêt pour la santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par la Maladie de Parkinson.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale du générateur d'impulsions VERCISE GEVIA et de la télécommande VERCISE DBS 3 nécessaire à son fonctionnement.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England \leq 70% à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable.

⁶ Circulaire SG/DGOS/R4/DGS/MC3/DGCS/3A/CNSA n°2015-281 du 7 septembre 2015 relative à la mise en œuvre du plan maladies neuro-dégénératives 2014-2019

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles retenues par la CNEDIMTS pour les systèmes de stimulation cérébrale profonde bilatérale ou unilatérale inscrits sur la LPPR, à l'exception de celles relatives à la compatibilité avec les examens par IRM, VERCISE GEVIA étant compatible IRM.

Compatibilité avec les examens par IRM :

Pour qu'un examen d'IRM puisse être réalisé, le système VERCISE GEVIA doit être configuré en mode IRM. La vérification préalable de cette compatibilité pour l'ensemble des composants implantés (sonde, générateur, extensions et adaptateur le cas échéant) est nécessaire.

Le champ magnétique applicable est de 1,5T dans un système horizontal fermé.

Conditions d'environnement :

L'implantation exige une équipe multidisciplinaire et un plateau technique spécialisé.

L'équipe associe un anesthésiste, un neurologue, un neurochirurgien, un neuroradiologue, un médecin avec des compétences en neurophysiologie préopératoire, et un neuropsychologue ou un psychiatre, sous la responsabilité d'un coordinateur référent.

L'indication est posée au terme d'un examen pluridisciplinaire, conduit à l'occasion d'une hospitalisation programmée en service de neurologie. Sont réalisés :

- Un test aigu à la L-Dopa, pour valider et mesurer précisément la réactivité du patient à ce médicament (score UPDRS III en "off" et en "on", tests chronométrés ...) pour la maladie de Parkinson ;
- Une évaluation du tremblement et/ou du mouvement (clinique et vidéo ou analyse du mouvement) ;
- Une IRM encéphalique évaluant l'atrophie cérébrale et recherchant des anomalies contre indiquant l'intervention ;
- Une évaluation neuropsychologique (pour éliminer une démence débutante et s'assurer que le patient a les capacités cognitives et/ou bénéficie d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges) ;
- Un examen clinique général ;
- Une évaluation psychiatrique le cas échéant.

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.

Le système VERCISE GEVIA doit être implanté par un praticien ayant bénéficié d'une formation à la technique, dans des centres satisfaisant à l'ensemble des critères sus-décrits.

Critères de sélection des patients :

Dans l'indication définie comme le « Traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique, lors de l'apparition d'une gêne fonctionnelle certaine (score de Schwab & England $\leq 70\%$ à certains moments de la journée) malgré un traitement médicamenteux optimisé, chez un patient ayant des capacités cognitives et/ou bénéficiant d'un encadrement familial compatibles avec la réalisation des recharges, notamment en remplacement d'un système non rechargeable », les conditions de sélection des patients sont les suivantes :

1. Age inférieur à 75 ans.
2. Maladie dopa-dépendante : réponse bonne ou excellente à la L-Dopa (en phase "on", le patient est autonome pour tous les gestes de la vie courante, le stade de Hoehn & Yahr est ≤ 3 sauf pour les formes où domine un tremblement unilatéral sévère).
3. a/ Présence de fluctuations motrices, avec des phases "off" invalidantes dont la durée est ≥ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPRDS IV.

OU

- b/ Présence de dyskinésies :
 - o dont la durée est ≥ 1 (1 = 1 à 25 % de la journée), définie par l'UPRDS IV,
 - o 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 :

1. Patient ayant une réponse modérée ou mauvaise à la L-Dopa : chute ou absence d'autonomie en phase « on ».
2. Score Schwab & England $> 70\%$ en phase « off ».
3. Contre-indications d'ordre général :
 - o Mauvais état général ;
 - o 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.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

VERCISE GEVIA est une évolution du système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde VERCISE inscrit sur la LPPR dans le traitement des symptômes de la Maladie de Parkinson idiopathique.

En l'absence de données cliniques comparant VERCISE GEVIA à d'autres stimulateurs, le compareur retenu est le générateur du système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde de génération antérieure, VERCISE.

06.2. NIVEAU D'ASA

Aucune étude clinique comparant VERCISE GEVIA à VERCISE n'est disponible. La demande repose sur un argumentaire d'équivalence technique faisant apparaître outre la compatibilité IRM des différences techniques mineures sur 2 paramètres (taille du boîtier de stimulation et largeur minimale d'impulsion) ; les modalités de programmation, notamment des sondes directionnelles, sont identiques à celles de VERCISE PC, version non rechargeable et plus récente de VERCISE.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de VERCISE GEVIA par rapport au système rechargeable pour stimulation cérébrale profonde VERCISE.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement d'inscription 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 versions non rechargeables) ;
- d'évaluer l'impact de la contrainte liée à la recharge périodique du système sur la qualité de vie des patients.

Les données attendues devront individualiser l'utilisation des électrodes directionnelles (VERCISE CARTESIA) de celles non directionnelles (VERCISE).

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible est celle des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade sévère mais répondant encore à la dopathérapie et à plusieurs critères de sélection et d'exclusion (cf. « Modalités d'utilisation et de prescription » page 11).

L'analyse de la littérature n'ayant pas permis d'identifier l'incidence du passage à ce stade de la maladie, 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. Ce programme permet notamment de dénombrer les patients traités au cours d'une année lors d'une ou plusieurs hospitalisations.

Le nombre de patients ayant eu au moins un séjour incluant un acte d'implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale (AALA004) ou un acte de remplacement (AAKA001), réalisé dans les établissements publics et privés, a évolué comme suit :

Code Acte	Libellé	Diagnostics	Nombre de patients implantés				
			2012	2013	2014	2015	2016
AALA004	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cérébrale	Tous	515	544	562	610	533
		Maladie de parkinson (CIM-10, G20)	284	346	360	393	371
AAKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cérébrale	Tous	573	680	709	762	919
		Maladie de parkinson (CIM-10, G20)	383	463	453	514	654
TOTAL	<i>Tous diagnostics</i>		1088	1224	1271	1372	1452
	<i>Maladie de parkinson (CIM-10, G20)</i>		659	801	802	896	1 017

Source : PMSI, données issues du programme DIAMANT, ARS Ile de France

La progression de la population rejointe retracée par les données du PMSI est due en grande partie à l'accroissement de l'activité de remplacement des générateurs.

En 2016, 1017/1452 (70%) stimulateurs ont été implantés chez des patients ayant un diagnostic (principal, relié ou associé) de maladie de Parkinson (Code CIM 10 : G20), dont environ 370 en primo-implantation et 650 à titre de remplacement de générateur. On note que 40/87 stimulateurs rechargeables ont été implantés dans cette indication.

La population cible pouvant bénéficier d'un stimulateur rechargeable ne peut pas être estimée. A titre indicatif, la population rejointe pour l'ensemble des stimulateurs cérébraux dans la maladie de Parkinson serait de l'ordre de 1000 patients par an dont environ 370 en primo-implantation.