



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

04 mai 2010

CONCLUSIONS	
Nom	Stimulateur du nerf vague gauche NeuroCybernetic Prothesis (NCP) et électrode VNS bipolaire
Modèles et références	Stimulateur (ou générateur) NCP modèles 102 et 102R Electrode (ou sonde) VNS bipolaire modèles 302-20 et 302-30
Fabricant	CYBERONICS Inc. (USA)
Demandeur	CYBERONICS Europe SA/NV (Belgique)
Données disponibles	La Commission a rendu un avis favorable à l'inscription du stimulateur du nerf vague NeuroCybernetic Prothesis (NCP) modèle 102 le 1^{er} décembre 2004. La démonstration de l'efficacité s'appuyait essentiellement sur deux études cliniques prospectives, multicentriques, en double aveugle, contrôlées, portant sur 310 patients épileptiques pharmaco-résistants, randomisés dans un groupe de stimulation « forte » (groupe traité) et « faible » (groupe contrôle). La démonstration à long terme de la sécurité et de l'efficacité de la stimulation du nerf vague reposait sur les résultats à 3 ans d'une étude ouverte. Les nouvelles données disponibles sont : - 19 études cliniques portant sur la stimulation du nerf vague publiées depuis fin 2004 dans des journaux à comité de lecture indépendant. Les patients inclus dans ces études étaient âgés de 2 à 74 ans et présentaient des syndromes épileptiques divers (ex : épilepsies partielles ou généralisées, syndrome de Lennox-Gastaut) avec des étiologies diverses (ex : symptomatiques ou cryptogéniques). Parmi ces études, 10 concernaient une population pédiatrique. Les critères d'efficacité étaient la fréquence et/ou la sévérité des crises. Les patients étaient définis comme répondeurs lorsque la stimulation permettait une réduction de la fréquence de leurs crises de 50% ou plus. Les critères de sécurité étaient la survenue des effets indésirables. - Une évaluation technologique réalisée par le « Washington State Health Care Authority » publiée en juillet 2009.
Service Rendu (SR)	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique de la stimulation du nerf vague gauche dans le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante invalidante ne répondant pas aux indications d'un traitement chirurgical intracrânien. - l'intérêt de santé publique du traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante compte tenu de la gravité et de la fréquence de la pathologie.
Indication	Enfant ou adulte atteint d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en EEG) invalidante et pharmaco-résistante pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue.

	Les épilepsies pharmaco-résistantes sont définies par la persistance de crises après 2 ans sous traitement adapté, c'est-à-dire utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins 2 médicaments antiépileptiques et d'au moins une association de 2 médicaments antiépileptiques pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité.
Eléments conditionnant le SR	- Spécifications techniques Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - Modalités de prescription et d'utilisation - Le médecin qui pose l'indication doit être neurologue ou pédiatre, avoir une activité d'épileptologie et disposer dans sa structure d'exercice d'un matériel de monitoring vidéo-EEG permettant des enregistrements de longue durée (24 heures). - Ce spécialiste (neurologue ou pédiatre qualifié ci-dessus) doit : 1. S'être assuré du caractère invalidant et pharmaco-résistant de l'épilepsie. 2. Avoir discuté le dossier du patient avec une équipe ayant l'expérience du bilan pré-chirurgical de l'épilepsie, cette discussion conduisant à ne pas retenir l'indication de chirurgie intracrânienne de son épilepsie. 3. Avoir pris l'avis du chirurgien et de l'anesthésiste pour s'assurer de l'absence de contre-indication à la pose du stimulateur. - Le dispositif doit être implanté par un neurochirurgien. Celui-ci doit avoir reçu une formation spécifique auprès d'une équipe ayant l'expérience dans la pose du dispositif. - Le suivi du patient doit être assuré par un neurologue ou un pédiatre ayant les compétences définies pour poser l'indication.
Amélioration du SR	ASR de niveau V par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Conditions du renouvellement	- Réalisation, sous le contrôle d'une structure scientifique indépendante, d'un registre national portant sur le stimulateur du nerf vague gauche NCP et apportant des données épidémiologiques sur la population implantée par le stimulateur du nerf vague NeuroCybernetic Prothesis (NCP) (documentant notamment les caractéristiques du syndrome épileptique en cause) et les résultats de la stimulation (efficacité, effets indésirables, incidents/accidents, taux de ré-intervention ...). - Communication annuelle des données du registre.
Population cible	Estimée à 650 patients par an au maximum

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription par nom de marque sur la liste des produits et prestations (LPPR) mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Stimulateur (ou générateur) NCP modèles 102 et 102 R.

Electrode (ou sonde) VNS bipolaire modèles 302-20 et 302-30.

■ Conditionnement

Unitaire stérile.

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Enfant ou adulte atteint d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en EEG) invalidante et pharmaco-résistante pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue.

Les épilepsies pharmaco-résistantes sont définies par la persistance de crises après 2 ans sous traitement adapté, c'est-à-dire ayant comporté au moins 2 antiépileptiques à dose efficace.

Les éléments pouvant conduire à ne pas retenir l'indication de chirurgie intracrânienne peuvent être d'ordre électro-clinique, neuro-radiologique, psychiatrique.»

Historique du remboursement

La CEPP a rendu un avis favorable à l'inscription du stimulateur du nerf vague NCP modèle 101 sur la LPPR le 26 mai 2004, puis à l'inscription du stimulateur du nerf vague NCP modèle 102 (miniaturisation du modèle 101) le 1^{er} décembre 2004. Le stimulateur du nerf vague NCP et l'électrode VNS bipolaire ont été inscrits sur la LPPR par arrêté du 31 août 2004 paru au Journal Officiel du 15 septembre 2004.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Dispositif Médical Implantable Actif, notification par KEMA Medical (0344), Pays-Bas.

■ Description

Le NCP système 102 est un dispositif implantable composé d'un stimulateur ou générateur d'impulsions (modèle 102 ou 102R) et d'une électrode ou sonde bipolaire (modèle 302-20 ou 302-30).

Le générateur est placé dans une poche sous-cutanée dans la région sous-claviculaire gauche. Il transmet les signaux électriques au nerf vague via la sonde, reliée au générateur après tunnélisation sous-cutanée depuis le cou jusqu'à la poitrine.

Le générateur 102 est compatible avec la sonde 302 à simple broche. Ce système est destiné à toute nouvelle implantation. Le générateur 102R est compatible avec l'ancienne sonde 300 à double broche. Il est destiné uniquement au remplacement du générateur chez les patients ayant été implantés avec le modèle 101.

La sonde est disponible avec un diamètre intérieur de 2 mm (modèle 302-20) ou de 3 mm (modèle 302-30) pour permettre un ajustement optimal au nerf vague.

La longévité prévisionnelle des générateurs est de 5 à 10 ans, en fonction des paramètres utilisés.

Des accessoires sont associés au NCP système 102 (non inscrits sur la LPPR) :

- Le système de programmation externe avec télécommande de programmation, logiciel de programmation et ordinateur compatible.
- Un système de tunnélisation utilisé lors de l'intervention chirurgicale.
- Des aimants fournis au patient, lui permettant de déclencher ou d'interrompre lui-même la stimulation du nerf vague.

■ Fonctions assurées

Stimulation chronique intermittente du nerf vague gauche à des fins de réduction de la fréquence des crises d'épilepsie. Le mode d'action reste mal connu.

■ Acte ou prestation associée

Les actes correspondant à l'implantation du NCP système 102 figurent au chapitre 01.05.01.05 « Actes thérapeutiques sur le nerf vague » de la Classification Commune des Actes Médicaux :

ADLA001 : Implantation d'un stimulateur du nerf vague, par abord direct

ADKA001 : Changement d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct

ADGA001 : Ablation d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct

Service Rendu

1. Intérêt du produit

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

1.1.1. Rappel de l'avis de la Commission du 1^{er} décembre 2004

Le dossier, examiné par la commission en 2004, était basé sur les résultats de 5 études cliniques (E01 à E05) concernant 454 patients implantés (440 analysés).

La démonstration de l'efficacité s'appuyait essentiellement sur deux études cliniques (E03¹ et E05²) prospectives, multicentriques, en double aveugle, contrôlées, portant sur 310 patients épileptiques pharmaco-résistants, randomisés dans un groupe de stimulation « forte » (groupe traité) et « faible » (groupe contrôle).

Résultats à 3 mois		Groupe traité	Groupe contrôle
Taux de réduction des crises	Etude E03	24,5%	6,1%
	Etude E05	27,9%	15,2%
Taux de répondeurs*	Etude E03	31%	13 %
	Etude E05	23,4%	15,7%

* patients ayant une réduction de la fréquence de leurs crises de 50% et plus

¹ Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. Neurology 1995;45(2) :224-230.

² Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. Neurology 1998;51(1):48-55.

Les effets indésirables reportés plus fréquemment dans le groupe traité comparé au groupe contrôle étaient des altérations de la voix et des dyspnées.

La démonstration à long terme de la sécurité et de l'efficacité de la stimulation du nerf vague reposait sur les résultats à 3 ans d'une étude ouverte³ sur les patients inclus dans les études E01 à E05. Globalement, le pourcentage de répondeurs dans ces études était de 43% à 3 ans (n=440 patients).

Dans son avis du 1^{er} décembre 2004, la Commission avait estimé le service rendu du NCP système 102 suffisant pour son inscription sur la LPPR, avec une amélioration du service rendu modérée (ASR III) en l'absence d'alternative thérapeutique. La commission avait demandé la réalisation, sous le contrôle d'une structure scientifique indépendante, d'un registre apportant des données épidémiologiques sur la population implantée (documentant notamment les caractéristiques du syndrome épileptique en cause) et les résultats de la stimulation (efficacité, effets indésirables, incidents/accidents, taux de ré-intervention ...).

1.1.2. Nouvelles données

Depuis 2004, les nouvelles données disponibles sur la stimulation du nerf vague (SNV) dans le traitement de l'épilepsie sont des études cliniques publiées dans la littérature scientifique et une évaluation technologique réalisée par le « Washington State Health Care Authority »⁴.

Le fabricant n'a pas mis en place le registre demandé par la Commission lors de l'inscription mais déclare les démarches engagées pour sa mise en œuvre.

Pour étayer le rapport effet thérapeutique / effets indésirables du produit, le fabricant a soumis les publications, issues de journaux à comité de lecture indépendant, relatives à 19 études cliniques portant sur la stimulation du nerf vague. Une étude réalisée dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) a également été soumise mais n'a pas été retenue car seul un rapport préliminaire a été soumis.

Les patients inclus dans ces études étaient âgés de 2 à 74 ans et avaient des syndromes épileptiques divers (ex : épilepsies partielles ou généralisées, syndrome de Lennox-Gastaut) avec des étiologies diverses (ex : symptomatiques ou cryptogéniques). Parmi ces études, 10 concernaient une population pédiatrique. Ces études portaient sur le NCP système 102 et les modèles de génération précédente (NCP système 100/101). Ces modèles antérieurs ont les mêmes caractéristiques techniques que le système 102 qui a uniquement bénéficié d'une miniaturisation.

Dans ces études, les critères d'efficacité étaient la fréquence et/ou la sévérité des crises. Les patients étaient définis comme répondeurs lorsque la stimulation permettait une réduction de la fréquence de leurs crises de 50% ou plus. Les critères de sécurité étaient la survenue des effets indésirables.

La méthode et les résultats des études soumises sont résumés dans des tableaux en annexe.

Deux études^{5 6} ont comparé l'efficacité et la sécurité de la stimulation du nerf vague à celles de la callosotomie.

³ Morris GL, Mueller VM, the vagus nerve stimulation group E01-E05. *Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy*. Neurology 1999;53(7):1731-5.

⁴ Washington State Health Care Authority. Health Technology Assessment. *HTA Final Report: Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy*. Date: Friday, July 31st, 2009. http://www.hta.hca.wa.gov/documents/vns_final_report_073109_updated.pdf

⁵ Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. *Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation*. Epilepsia 2006;47(1):115-22.

⁶ You SJ, Kang HC, Ko TS, Kim HD, Yum MS, Hwang YS et al. *Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome*. Brain Dev 2008;30(3):195-9.

Les autres études étaient toutes non-comparatives, prospectives^{7 8 9 10 11 12 13} ou rétrospectives^{14 15 16 17 18 19 20 21 22 23}.

Le pourcentage de réponders dans ces études était compris entre 25% et 70% (50% en moyenne) pour des durées de suivi de 6 mois à 10 ans et un nombre de patients inclus compris entre 11 et 90. L'efficacité s'est maintenue dans le temps. Les effets indésirables le plus fréquemment décrits étaient l'altération de la voix, la toux et la dyspnée.

L'interprétation des résultats de ces études doit tenir compte du faible niveau méthodologique de certaines d'entre-elles. Celles-ci sont non-contrôlées, souvent rétrospectives, avec de faibles effectifs et incluant une population hétérogène (gravité de la maladie très variable et syndromes épileptiques divers).

Certaines des études soumises par le fabricant ont été incluses dans l'évaluation technologique portant sur la stimulation du nerf vague pour le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante, publiée en juillet 2009 par le « Washington State Health Care Authority »⁴.

Sur la base des données publiées, entre 1985 et juin 2009, le « Washington State Health Care Authority » a produit les conclusions suivantes :

- Il existe un haut niveau de preuve pour conclure que la stimulation du nerf vague (SNV) réduit la fréquence des crises chez des patients de plus de 12 ans ayant une épilepsie partielle pharmaco-résistante et non-candidats pour une chirurgie (correspondant à l'indication retenue par la FDA « Food and Drug Administration »).
- Il existe un faible niveau de preuve pour conclure à l'efficacité de la SNV chez les enfants de moins de 12 ans. Les études semblent indiquer que la SNV serait bien tolérée et aussi efficace chez l'enfant que chez l'adulte, mais des études de bonne qualité (contrôlées et randomisées) seraient nécessaires pour confirmer ces observations.
- Il existe un faible niveau de preuve pour conclure à l'efficacité de la SNV pour les épilepsies généralisées

⁷ Ardesch JJ, Buschman HPJ, Wagener-Schimmel LJJC, van der Aa HE, Hageman G. *Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: a long-term follow-up study.* Seizure 2007;16(7):579-85.

⁸ Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömblad LG, Rosén I. *Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy ; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood.* Seizure 2005;14(7):504-13.

⁹ Lee HO, Koh EJ, Oh YM, Park SS, Kwon KH, Choi HY. *Effect of vagus nerve stimulation in post-traumatic epilepsy and failed epilepsy surgery: preliminary report.* J Korean Neurosurg Soc 2008;44(4):196-8.

¹⁰ Majorie HJM, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Renier WO, Kessels AGH. *Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study.* Seizure 2005;14(1):10-18.

¹¹ Montavont A, Demarquay G, Ryvlin P, Rabilloud M, Guénot M, Ostrowsky K et al. *Efficacité de la stimulation intermittente du nerf vague dans les épilepsies pharmaco-résistantes non chirurgicales de l'adolescent et de l'adulte.* Rev Neurol (Paris). 2007;163(12):1169-77.

¹² Rossignol E, Lortie A, Thomas T, Bouthiller A, Scavarda D, Mercier C et al. *Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes.* Seizure 2009;18(1):34-7.

¹³ You SJ, Kang HC, Kim HD, Ko TS, Kim DS, Hwang YS et al. *Vagus nerve stimulation in intractable childhood epilepsy: a Korean multicenter experience.* J Korean Med Sci. 2007;22(3):442-5.

¹⁴ Abubakr A, Wambacq I. *Long-term outcome of vagus nerve stimulation therapy in patients with refractory epilepsy.* J Clin Neurosci 2008;15(2):127-9.

¹⁵ Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE. *Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy.* Seizure 2006;15(7):491-503.

¹⁶ Benifla M, Rutka JT, Logan W, Donner EJ. *Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children.* Childs Nerv Syst 2006;22(8):1018-26.

¹⁷ Janszky J, Hoppe M, Behne F, Tuxhorn I, Pannek HW, Ebner A. *Vagus nerve stimulation: predictors of seizure freedom.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76(3):384-89.

¹⁸ Kabir SM, Rajaraman C, Rittey C, Zaki HS, Kemeny AA, McMullan J. *Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: indications, complications and outcome.* Childs Nerv Syst 2009;25(9):1097-100.

¹⁹ Kostov K, Kostov H, Tauboll E. *Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome.* Epilepsy Behav 2009;16(2):321-4.

²⁰ Kuba R, Brazdil M, Kalina M, Phochazka T, Hovorka J, Nezadal T et al. *Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years.* Seizure 2009;18(4):269-74.

²¹ Roux FX, Turak B, Landré E. *Stimulation chronique du nerf vague dans le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante.* Neurochirurgie 2008;54(3):332-9.

²² Saneto RP, Sotero de Menezes MA, Ojemann JG, Bournival BD, Murphy PJ, Cook WB et al. *Vagus nerve stimulation for intractable seizures in children.* Pediatr Neurol 2006 ;35(5) :323-6.

²³ Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS. *Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: more to VNS than seizure frequency reduction.* Epilepsia 2009;50(5):1220-8.

- Il existe un faible niveau de preuve pour conclure à l'efficacité de la SNV pour le syndrome de Lennox-Gastaut.
- Il n'est pas possible d'identifier des sous-groupes de patients potentiellement répondeurs à la SNV, à cause des limites des études (critères d'inclusion larges, petits effectifs, formes de syndromes épileptiques variés).

La Commission estime que le rapport effet thérapeutique / effets indésirables du stimulateur du nerf vague NeuroCybernetic Prothesis (NCP) est favorable à son utilisation dans le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante et invalidante.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de première intention de l'épilepsie repose sur les médicaments antiépileptiques, utilisés en monothérapie ou en association.

Les épilepsies non contrôlées par des moyens pharmacologiques sont dites réfractaires ou pharmaco-résistantes. Dans une conférence de consensus de l'ANAES²⁴ publiée en 2004, les épilepsies pharmaco-résistantes ont été définies ainsi : « *persistance de crises, de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes, chez un patient compliant, suivant depuis au moins 2 ans, un traitement antiépileptique correctement prescrit (utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins 2 médicaments antiépileptiques majeurs de profil pharmacologique différent et d'au moins une association de 2 médicaments antiépileptiques pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité)* ».

Un traitement neurochirurgical (curatif ou palliatif) peut être proposé aux patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante invalidante. La chirurgie curative consiste en l'exérèse d'un foyer épileptogène cortical, unique, limité et défini. Elle s'adresse aux patients ayant une épilepsie partielle pharmaco-résistante grave. La résection corticale envisagée ne doit pas créer de déficit neurologique ou cognitif inacceptable. La chirurgie palliative consiste à sectionner les voies de transmission de la propagation de la décharge épileptique (ex : callosotomie, transection sous piale). Elle s'adresse aux patients ayant une épilepsie généralisée ou une épilepsie partielle non candidate à la chirurgie curative, ou après échec de la chirurgie de résection.

La stimulation du nerf vague gauche est un traitement palliatif symptomatique, en association aux traitements pharmacologiques, qui peut être proposée à certains patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante invalidante et qui ne peuvent pas bénéficier d'une chirurgie. Les données disponibles ne permettent pas d'établir le profil-type du patient répondeur.

La Commission estime que la stimulation du nerf vague gauche est un traitement de dernière ligne dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie en cas de pharmaco-résistance et lorsque l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien ne peut être retenue.

2. Intérêt de santé publique rendu

2.1 Gravité de la pathologie

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique qui se caractérise par la répétition de crises d'épilepsie, liées à une décharge électrique excessive des neurones cérébraux. L'épilepsie peut être chronique, invalidante et évolutive. L'épilepsie constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune.²⁵ La mortalité des patients ayant une épilepsie pharmaco-résistante est 5 fois supérieure à celle de la population générale.

²⁴ Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Fédération Française de Neurologie, Ligue française contre l'épilepsie. *Conférence de consensus : Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes*; 3- 4 mars 2004; Maison de l'Unesco Paris, France.

²⁵ Haute Autorité de Santé. *Guide Affection de Longue Durée. Epilepsies graves*. Juillet 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_9__epilepsies_guide_medecin.pdf

Les conséquences sociales, cognitives et le risque vital des crises justifient un traitement visant, si possible et en priorité, à éradiquer les crises, sinon à diminuer le plus possible le nombre et l'intensité de celles-ci.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La prévalence estimée de l'épilepsie est environ de 5 ‰ à 10 ‰.

L'incidence annuelle estimée de l'épilepsie est environ de 50 cas pour 100 000 habitants. Elle varie selon l'âge (courbe d'incidence en U) avec une fréquence plus grande chez l'enfant et le sujet âgé (>100 cas pour 100 000) que chez l'adulte de 30 à 50 ans (< 30 cas pour 100 000).

L'épilepsie concerne environ 500 000 personnes en France, dont 20 à 30 % sont pharmaco-résistantes. Dans la conférence de consensus de l'ANAES²⁴ publiée en 2004, le nombre de patients épileptiques pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical serait de 1125 à 6000. En termes d'incidence, 450 nouveaux patients par an pourraient bénéficier d'une intervention chirurgicale.

L'épilepsie, et en particulier l'épilepsie pharmaco-résistante, pose un problème de santé publique en France compte tenu de sa fréquence et de sa gravité.

2.3 Impact

Le NCP système 102 est le seul stimulateur du nerf vague gauche disponible.

Eléments conditionnant le Service Rendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Indication retenue par la Commission

Enfant ou adulte atteint d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en EEG) invalidante et pharmaco-résistante pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue.

Les épilepsies pharmaco-résistantes sont définies par la persistance de crises après 2 ans sous traitement adapté, c'est-à-dire utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins 2 médicaments antiépileptiques et d'au moins une association de 2 médicaments antiépileptiques pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité.

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Le médecin qui pose l'indication doit être neurologue ou pédiatre, avoir une activité d'épileptologie et disposer dans sa structure d'exercice d'un matériel de monitoring vidéo-EEG permettant des enregistrements de longue durée (24 heures).

Ce spécialiste (neurologue ou pédiatre qualifié ci-dessus) doit :

- S'être assuré du caractère invalidant et pharmaco-résistant de l'épilepsie.
- Avoir discuté le dossier du patient avec une équipe ayant l'expérience du bilan pré-chirurgical de l'épilepsie, cette discussion conduisant à ne pas retenir l'indication de chirurgie intracrânienne de son épilepsie.
- Avoir pris l'avis du chirurgien et de l'anesthésiste pour s'assurer de l'absence de contre-indication à la pose du stimulateur.

Le dispositif doit être implanté par un neurochirurgien. Celui-ci doit avoir reçu une formation spécifique auprès d'une équipe ayant l'expérience dans la pose du dispositif.

Le suivi du patient doit être assuré par un neurologue ou un pédiatre ayant les compétences définies pour poser l'indication.

Amélioration du Service Rendu

La Commission souligne que la stimulation du nerf vague gauche est un traitement palliatif de dernier recours qui ne se substitue pas au traitement médicamenteux et que le profil-type de patients répondeurs n'est pas établi. Le registre demandé par la Commission lors de l'inscription, qui avait pour but de documenter la population implantée et les résultats de la stimulation, aurait pu apporter un élément de réponse permettant de caractériser les patients répondeurs à la stimulation du nerf vague.

En l'absence des nouvelles données qu'aurait dû apporter le registre demandé, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) du stimulateur du nerf vague NeuroCybernetic Prothesis (NCP) par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

■ Conditions de renouvellement

La Commission renouvelle sa demande de réalisation, sous le contrôle d'une structure scientifique indépendante, d'un registre national portant sur le stimulateur du nerf vague gauche NCP et apportant des données épidémiologiques sur la population implantée par le stimulateur du nerf vague NeuroCybernetic Prothesis (NCP) (documentant notamment les caractéristiques du syndrome épileptique en cause) et les résultats de la stimulation (efficacité, effets indésirables, incidents/accidents, taux de ré-intervention ...).

La Commission demande que les données de ce registre lui soient communiquées annuellement.

La Commission évoque la possibilité pour le fabricant de se rapprocher d'une société savante s'il juge cela favorable à la mise en place du registre.

■ Durée d'inscription proposée

5 ans.

Population cible

Depuis son inscription sur la LPPR, 150 à 220 générateurs ont été implantés chaque année en France. L'estimation de la population cible répondant aux indications du système de stimulation du nerf vague de 650 patients par an, faite lors de la demande d'inscription, semble donc être un maximum.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

1. ETUDES COMPARATIVES PROSPECTIVES

Référence de l'étude	Schéma de l'étude	Objectifs	Durée de suivi	Population	Résultats
Nei et al. 2006	monocentrique, comparative, non-randomisée	Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de la callosotomie (n=50) et de la SNV (n=21) chez des patients ayant une épilepsie généralisée réfractaire	≥ 9 mois	78 patients suivis de 1988 à 2001 (SNV entre 1997 et 2001) Age (pour SNV) : 21 à 74 ans	Efficacité de la SNV : Réduction des crises >50% : n= NR* (50%) Réduction des crises >80% : n= NR* (33%) Efficacité de la callosotomie : Réduction des crises >50% : n= NR* (80%) Réduction des crises >80% : n= NR* (63%) Effets indésirables : 21 % (dont 4% permanents) pour callosotomie vs 8% pour SNV (dont aucun permanent)
You et al. 2007	multicentrique, comparative, non-randomisée	Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de la callosotomie (n=14) et de la SNV (n=10) chez les patients ayant une épilepsie réfractaire non-opérable avec syndrome de Lennox-Gastaut	33 mois [12 à 83 mois]	24 enfants implantés de 1995 à 2005	Efficacité de la SNV : Réduction des crises >50% : n=7 (70%) Réduction des crises >75% : n=2 (20%) Efficacité de la callosotomie : Réduction des crises >50% : n=9 (64%) Réduction des crises >80% : n=5 (36%) Effets indésirables pour SNV : Dyspnée pendant le sommeil (n=1), hypersialie (n=1)

SNV : stimulation du nerf vague

* NR : non renseigné (seul le pourcentage de répondeurs a été renseigné dans la publication, sans détailler les effectifs)

2. ETUDES NON-COMPARATIVES PROSPECTIVES

Référence de l'étude	Schéma de l'étude	Objectifs	Durée de suivi	Population	Résultats
Ardesht et al. 2007	monocentrique	Evaluer les résultats sur la fréquence des crises chez des patients recevant la SNV	4 ans [2 à 6 ans]	19 patients implantés de 1999 à 2001 Age : 17 à 46 ans	Efficacité : Réduction des crises >50% : n= NR* (33% à 2 ans) Réduction des crises >50% : n= NR* (25% à 6 ans) 1 patient (5%) libre de crises 4 patients (21%) non répondeurs Effets indésirables : altération de la voix (84%) et toux (32%). Arrêts de traitement : Retrait du dispositif par manque d'efficacité (n=2), perdu de vue (n=2), décès par SUDEP** (n=1)
Hallbook et al. 2005	/	Evaluer l'efficacité de la SNV chez des enfants épileptiques réfractaires	9 mois	15 enfants Age : 4 à 17 ans	Efficacité : Réduction des crises >50% : n=6 (40%) 1 patient libre de crises Effets indésirables : Altération de la voix et toux (n=4), perte de poids (n=1), douleur et paresthésie dans le cou (n=1), dyspnée (n=1).

* NR : non renseigné (seul le pourcentage de répondeurs a été renseigné dans la publication, sans détailler les effectifs)

** SUDEP : « Sudden Unexpected Unexplained Death in Epilepsy » ou mort subite inexpliquée chez des patients atteints d'épilepsie.

Référence de l'étude	Schéma de l'étude	Objectifs	Durée de suivi	Population	Résultats
Lee et al. 2008	monocentrique	Evaluer l'efficacité de la SNV chez des patients souffrant d'épilepsie post-traumatique ou ayant échoué à une chirurgie.	23 mois [6 à 29 mois]	11 patients implantés de 2005 à 2006 Age : 13 à 50 ans	Efficacité : A 1 an : réduction des crises de 85% A 2 ans : réduction des crises de 97% 6 patients (55%) libres de crises Effets indésirables : Altération de la voix (n=2), douleur au niveau du cou (n=1)
Majoie et al. 2005	multicentrique	Evaluer l'efficacité et la tolérance de la SNV chez des enfants épileptiques atteints du syndrome de Lennox	24 mois	19 enfants Age : 6 à 19 ans	Efficacité : Réduction des crises >50% : n=5 (26%) 1 patient libre de crises Effets indésirables : Altération de la voix (n=7), toux (n=4), maux de gorge (n=2), dysphagie (n=1)
Montavont et al. 2007	monocentrique	Evaluer l'efficacité de la stimulation du nerf vague (SNV)	2,8 ans [6 mois à 6 ans]	50 patients implantés de 2000 à 2006 43 patients analysés Age : 12 à 59 ans	Efficacité : Réduction des crises >50% : n=30/45 (66%) à 1 an Réduction des crises >50% : n=18/31 (58%) à 2 ans Réduction des crises >50% : n=14/23 (61%) à 3 ans Aucun patient libre de crises Effets indésirables : Maux de gorge (n=8), altération de la voix (n=7), toux (n=5), dyspnée d'effort (n=3), apnée du sommeil (n=1) Arrêts de traitement : Echec de la SNV (n=3), décès par état de mal épileptique (n=2), retrait pour infection du générateur (n=1), retrait pour mauvaise tolérance (n=1).
Rossignol et al. 2008	monocentrique,	Evaluer l'efficacité et l'utilisation optimale de la SNV chez des enfants et adolescents épileptiques réfractaires classifiés par leurs syndromes épileptiques	24 mois	28 enfants implantés de 2000 à 2004 Age : 3 à 21 ans	Efficacité : Réduction des crises >50% : n=19 (68%) 4 patients (14%) libres de crise Effets indésirables chez 19 patients (68%) : Mineurs : maux de gorge, voix altérée, gêne à la poitrine, douleur au site d'implantation du générateur, dyspnée, toux, dysphagie. Intervention pour repositionner le générateur (n=2), infection ayant nécessité le retrait puis une nouvelle pose du générateur (n=2), dysphagie sévère conduisant au retrait du générateur (n=1), décès non lié à la SNV (n=1)
You et al. 2007	multicentrique	Evaluer l'efficacité de la SNV chez les enfants épileptiques réfractaires	31 mois [1 à 6,5 ans]	28 enfants implantés de 1999 et 2005 Age : 29 mois à 17 ans	Efficacité : Réduction des crises >50% : n=15 (54%) Réduction des crises >75% : n=9 (32%) Effets indésirables : Altération de la voix (n=7), dyspnée pendant le sommeil (n=2), infection (n=1), hypersialie (n=1)

3. ETUDES NON-COMPARATIVES RÉTROSPECTIVES

Référence de l'étude	Schéma de l'étude	Objectifs	Durée de suivi	Population	Résultats
Abubakr et al. 2007	monocentrique	Evaluer de l'efficacité de la SNV chez des patients épileptiques réfractaires non-candidats à une chirurgie	6 mois à 4 ans	31 patients implantés de 1998 à 2001 Age : 14 à 62 ans	Efficacité : Réduction des crises>50% : n=20 (66%) à 6 mois Réduction des crises>50% : n=16 (53%) à 4 ans Effets indésirables chez 6 patients (23%) : Altération de la voix (n=2), toux (n=2), douleur au site d'implantation (n=1), dysphagie (n=1) Arrêts de traitement : retrait du dispositif pour effets indésirables (n=3), décès non lié à SNV (n=1), retrait du dispositif pour manque d'efficacité (n=1)
Alexopoulos et al. 2006	monocentrique	Evaluer l'efficacité de la SNV chez les enfants épileptiques pharmaco-résistants	24 mois (médiane)	46 enfants implantés de 1997 à 2003 Age : 2 à 18 ans	Efficacité : Réduction des crises>50% : n=27 (59%) Réduction des crises>75% : n= 20 (44%) Effets indésirables chez 57% des patients : maux de gorge, altération de la voix, toux, hypersialie. Réimplantations pour batteries à changer (n=6), infection ayant nécessité le retrait (n=4), dispositifs éteints pour manque d'efficacité (n=3) dispositifs retirés pour manque d'efficacité (n=3), infection (n=1)
Benifla et al. 2006	monocentrique	Evaluer l'efficacité de la SNV chez des enfants avec épilepsie réfractaire non candidats à la chirurgie	31 mois [6 mois à 6 ans]	41 enfants implantés de 1999 à 2005 Age : 3,5 à 19 ans	Efficacité : Réduction des crises>50% : n= 17 (43%) Réduction des crises>90% : n= 15 (38%) Effets indésirables : Altération de la voix (n=6), toux (n=6), anxiété (n=3), insomnie (n=1), infection (n=1) Arrêts de traitement : Infection (n=1), manque d'efficacité (n=4), réimplantation pour rupture de sonde (n=2), réimplantation pour batterie à changer (n=3)
Janszky et al. 2005	monocentrique	Identifier des facteurs prédictifs de l'arrêt des crises suite à la SNV	22 mois [1 à 3 ans]	47 patients implantés de 2000 à 2002 Age : 7 à 53 ans	6 patients (13%) libres de crise. 2 facteurs associés à une évolution vers l'absence de crise : - absence de décharges épileptiformes interictales bilatérales - présence de malformation du développement cortical

Référence de l'étude	Schéma de l'étude	Objectifs	Durée de suivi	Population	Résultats
Kabir et al. 2009	monocentrique	Analyse de l'efficacité et de la sécurité chez des enfants de moins de 16 ans ayant une épilepsie réfractaire et traités par SNV	3,8 ans [6 mois à 10 ans]	69 enfants implantés de juin 1995 à août 2006 Age : 3 à 16 ans	Efficacité (selon classification de Engel): I : absence de crises invalidantes : n=1 (1 %) II : très peu de crises invalidantes : n=6 (9%) III : réduction appréciable de la fréquence des crises : n=31 (45%) IV : pas d'amélioration dans la fréquence des crises : n=31 (45%) Effets indésirables : Nouvelle pose du générateur suite à infection (n=2), retrait du générateur suite à infection (n=1), fracture de sonde (n=2), collection de fluide autour du générateur (n=2), dysphagie (n=1), douleur au cou (n=1), décès non lié à la SNV (n=1)
Kostov et al. 2009	monocentrique	Evaluer l'efficacité de la SNV chez des patients épileptiques atteints du syndrome de Lennox-Gastaut et pharmaco-résistants.	52 mois (médiane) [17 à 123 mois]	30 patients implantés de 1997 à 2007 Age : 4 à 52 ans	Efficacité : Réduction des crises>50% : n=19 (63%) Réduction des crises>75% : n= 8 (27%) Absence de réduction des crises : n=3 (10%) 1 patient (3%) libre de crises Effets indésirables chez 20 patients (67%) : hypersialie (n=6), voix altérée (n=6), infection ayant nécessité le retrait (n=1), réimplantation pour batterie à changer (n=5)
Kuba et al. 2008	multicentrique	Evaluer l'efficacité de la SNV après 5 ans de stimulation	6,6 ± 1,1 ans	90 patients dont 15 enfants implantés de 1997 à 2002 Age : 13 à 64 ans 85 patients analysés à 5 ans	Efficacité à 1 an : Réduction des crises>50% : n=40 (44%) Réduction des crises>90 % : n=3 (3%) Aucun patient libre de crises Efficacité à 2 ans : Réduction des crises>50% : n=53 (59%) Réduction des crises>90 % : n=2 (2%) 3 patients (3%) libres de crises Efficacité à 5 ans : Réduction des crises>50% : n=58 (64%) Réduction des crises>90 % : n=9 (10%) 5 patients (6%) libres de crises Effets indésirables chez 12 patients (13%) : Inflammation locale, fracture de sonde, altération de la voix, toux.
Roux et al. 2008	monocentrique	Rapporter les effets de la SNV à partir de l'expérience du service Sainte Anne sur une série de 70 patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante et implantés ces dix dernières années	24 mois au minimum	40 patients évaluable sur 70 implantés de 1996 à 2007 Age : 22 à 58 ans	Efficacité : Réduction des crises>50% : n= NR* (38% à 1 an) Réduction des crises>50% : n= NR* (45% à 2 ans) Aucun patient libre de crises Effets indésirables : Non détaillés

* NR : non renseigné (seul le pourcentage de répondeurs a été renseigné dans la publication, sans détailler les effectifs)

Référence de l'étude	Schéma de l'étude	Objectifs	Durée de suivi	Population	Résultats
Saneto et al. 2006	monocentrique	Evaluer l'efficacité de la SNV chez des enfants épileptiques réfractaires de moins de 12 ans	6 mois à 18 mois	43 enfants Age : 3 à 12 ans	Efficacité de la SNV : Réduction des crises>50% : n=22 (51%) Réduction des crises>75% : n=20 (47%) Réduction des crises>90% : n=16 (37%) 4 (9%) patients libres de crises Effets indésirables : Non détaillés
Shahwan et al. 2009	monocentrique	Démontrer l'efficacité de la SNV chez des enfants épileptiques réfractaires	18 mois au minimum	26 enfants implantés de 1998 à 2006 Age : 5 à 16 ans	Efficacité : Réduction des crises>50% : n=14 (54%) Réduction des crises>75% : n= 8 (31%) Absence de réduction des crises : n=10 (39%) 1 patient libre de crises Effets indésirables : maux de gorge (n=3), perte de poids (n=3), dyspnée (n=1)