



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

11 septembre 2012

CONCLUSIONS

Nom	Générateurs Demipulse et Demipulse Duo pour système de stimulation du nerf vague Electrodes PerreniaDURA et PerreniaFLEX pour système de stimulation du nerf vague			
Modèles et références	<i>Générateur</i>	modèle	<i>Electrode</i>	modèle
	Demipulse	103	PerreniaDURA	303
	Demipulse Duo	104	PerreniaFLEX	304
Fabricant	CYBERONICS Inc. (USA)			
Demandeur	CYBERONICS Europe SA/NV (Belgique)			
Indications revendiquées	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.			
Données disponibles	Il n'y a aucune donnée clinique spécifique aux dispositifs soumis. Les données disponibles concernent des générations antérieures de générateurs et d'électrodes (données examinées par la Commission en 2004 et 2010), déjà commercialisées. Le registre national demandé par la Commission en 2004 est signalé en cours de mise en place pour les versions déjà commercialisées.			
Service Attendu (SA)	Insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale. Les besoins sont déjà couverts par la précédente génération de générateurs et d'électrodes.			

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande 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

<i>Générateur</i>	<i>modèle</i>	<i>Electrode</i>	<i>modèle</i>
Demipulse	103	PerreniaDURA	303
Demipulse Duo	104	PerreniaFLEX	304

■ 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 Commission 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.

L'avis du 4 mai 2010 a permis le renouvellement d'inscription pour 5 ans (JO du 3 février 2011), avec ajout de références (générateurs NCP modèles 102 et 102R ; électrode VNS bipolaire 302-20 et 302-30).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

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

■ Description

Le système se compose d'un générateur d'impulsions, d'une électrode et d'accessoires (inchangés depuis la précédente génération, non inscrits sur la LPPR). 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.

Par rapport aux modèles précédents 102 et 102/R, qui restent commercialisés et dont ils dérivent, les générateurs 103 et 104 sont plus compacts et utilisent une pile de plus faible capacité nominale.

Le demandeur estime que la durée de vie des générateurs 103 et 104 est comprise entre 6 et 8 ans selon les paramètres de stimulation. Cette longévité du stimulateur n'est pas directement comparée à celle des modèles précédents, dont la longévité était estimée entre 5 et 10 ans. La plus grande compacité est présentée comme un avantage chez des patients pédiatriques ou de petite corpulence.

Evolution technique des générateurs et date de mise sur le marché :

	Modèle 100	Modèle 101	Modèles 102/102R	Modèles 103/104
Date de mise sur le marché	1994	2000	2003	- *
Longueur (mm)	55	54	52	45
Epaisseur (mm)	13,2	10,3	6,9	6,9
Poids (g)	55	38	25/27	16/17
Volume (cm ³)	31	26	14/16	8/10
Capacité nominale de la pile (A/h)			1,7	1

* non commercialisés en France / première date de commercialisation non précisée

Le générateur 103 est compatible avec l'électrode 302 (déjà inscrite sur la LPPR) et les électrodes PerreniaFLEX (modèle 304) et PerreniaDURA (modèle 303) à simple broche (non encore commercialisées). Il est conçu pour la primo implantation et pour le remplacement d'un modèle 102 (déjà inscrit) en fin de durée de vie.

Le générateur 104 est compatible avec l'électrode à double broche 300 (qui n'est plus commercialisée). Il est destiné à remplacer des générateurs des modèle 100/101 (non commercialisés) ou 102R (déjà inscrit), en fin de durée de vie, chez des patients déjà implantés.

Tableau de compatibilité :

Générateurs	Electrodes compatibles	Remarque
104, 102R	300 (double broche)	En remplacement de générateur uniquement – électrode non commercialisée
103, 102	304, 303, 302 (simple broche)	

Les électrodes PerreniaDURA (303) et PerreniaFLEX (304) sont conçues pour être plus résistantes que l'électrode 302 antérieure (17 fois et 3,5 fois respectivement), dans le but de réduire les risques de bris d'électrodes.

PerreniaFLEX s'utilise en primo implantation et est destinée à se substituer à terme à l'électrode 302.

PerreniaDURA est un complément de gamme destiné à remplacer des électrodes brisées PerreniaFLEX ou 302.

■ 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 Attendu

1. Intérêt du produit

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

Il n'y a aucune donnée clinique spécifique aux dispositifs soumis. Les données disponibles concernent des générations antérieures de générateurs et d'électrodes déjà fournies lors des précédentes évaluations.

Etudes examinées en 2004 :

Le dossier était fondé sur les résultats de 5 études cliniques (454 patients implantés). Deux de ces études cliniques (E03¹ et E05²) portaient sur 310 patients épileptiques pharmaco-résistants, randomisés dans un groupe de stimulation « forte » (groupe traité) et un groupe « 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

En complément une étude ouverte a évalué avec un recul de 3 ans les patients inclus dans ces deux études³. Globalement, le pourcentage de répondeurs était de 43% à 3 ans. Les effets indésirables comprenaient des altérations de la voix et des dyspnées.

Dans son avis du 1^{er} décembre 2004, la Commission avait estimé le service rendu 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 ...).

Etudes examinées en 2010 :

Le fabricant n'avait pas mis en place le registre demandé par la Commission.

Les nouvelles données disponibles dans le traitement de l'épilepsie comprenaient une évaluation technologique réalisée par le « *Washington State Health Care Authority* »⁴ sur la base des données publiées entre 1985 et juin 2009, et 19 études cliniques publiées entre fin 2004 et 2010 dans des journaux à comité de lecture indépendant (dont certaines incluses dans l'évaluation technologique précédente).

Le « *Washington State Health Care Authority* » avait publié 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).*

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.

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

- 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.
- 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).

Les patients inclus dans les études soumises, de qualité méthodologique variable, étaient âgés de 2 à 74 ans et avaient des syndromes épileptiques divers (ex : épilepsies partielles ou généralisées, syndrome de Lennox-Gastaut) d'étiologies variées (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. Le pourcentage de répondeurs 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 a été estimée maintenue dans le temps. Les effets indésirables le plus fréquemment décrits étaient l'altération de la voix, la toux et la dyspnée.

L'avis de 2010 a été assorti du maintien de la demande de réalisation d'un registre national, formulée comme suit :

« - 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. »

Etudes fournies dans le dossier :

Le registre demandé est signalé en cours de mise en place. La CNEDiMTS constate que les données de l'étude post-Inscription demandée en 2004 et en 2010 ne sont pas disponibles. Il n'y a pas de nouvelles données cliniques.

Matériorivigilance

Nombre d'incidents rapportés (générateurs 103/104 et électrodes 303/304) et taux d'occurrence (cumul dispositifs/années)

2007-2011	Incidents matériovigilance rapportés MDV (EU/EEA/global) et/ou MDR (US)	
Région	Nombre d'incidents	% d'incidents
Monde	515	1,55%
Europe	70	1,66%

Les données disponibles sont insuffisantes pour établir le rapport effet thérapeutique / effets indésirables et risques liés à l'utilisation des générateurs Demipulse et Demipulse Duo et des électrodes PerreniaDURA et PerreniaFLEX.

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'ANAES⁵ 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, transsection 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.⁶ La mortalité des patients ayant une épilepsie pharmaco-résistante est 5 fois supérieure à celle de la population générale.

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).

⁵ 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.

⁶ Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée. Epilepsies graves. Juillet 2007. Accessible sur : <http://www.has-sante.fr>

L'épilepsie concerne environ 500 000 personnes en France, dont 20 à 30 % sont pharmaco-résistantes. Dans la conférence de consensus de l'ANAES² 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

Les besoins sont déjà couverts par la précédente génération de générateurs et d'électrodes.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu des générateurs DEMIPULSE et DEMIPULSE DUO et des électrodes PERRENIADURA et PERRENIAFLEX est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1.