

Avis de la Commission

26 mai 2004

Dispositif : Stimulateur du nerf vague NeuroCybernetic Prothesis (NCP) 101 et électrode VNS bipolaire

Modèles : Générateur NCP modèle 101
Electrode VNS bipolaire modèle 300-20 ou 300-30

Conditionnement : unitaire stérile

Fabricant : CYBERONICS Inc. (USA)

Demandeur : CYBERONICS Europe SA/NV (Belgique)

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale
--

Secrétariat de la Commission : AFSSaPS – Unité des Dispositifs Médicaux

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

DMIA, notification par KEMA Medical (0344), Pays-Bas.

■ Description

Stimulateur implantable et électrode bipolaire pour stimulation du nerf vague gauche.

■ Fonctions assurées

Stimulation chronique intermittente du nerf vague gauche à des fins de réduction de la fréquence des crises d'épilepsie.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Patient dont les troubles épileptiques réfractaires sont dominés par des crises partielles (avec ou sans généralisation secondaire) ou des crises généralisées.

■ Modalités d'utilisation

La demande d'inscription prévoit l'utilisation dans les conditions suivantes :

- Prescription par un neurologue exerçant dans un centre capable de diagnostiquer les épilepsies réfractaires.
- Implantation par un chirurgien, neurochirurgien, chirurgien vasculaire ou ORL ayant suivi une formation pratique.

Contre-indication :

Patient ayant subi une vagotomie bilatérale ou cervicale gauche.

Durée de vie :

La durée de vie moyenne des piles dépend des paramètres de stimulation et est estimée en moyenne entre 5 et 10 ans par le demandeur. La durée de vie prévue avec les paramètres de stimulation les plus fréquemment utilisés se situe entre 2,7 et 14,5 ans.

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

La maladie épileptique est la répétition, dans le temps, de crises d'épilepsie. Cette affection engendre un handicap social, variable selon les cas et fonction du type et de la fréquence des crises et de leurs conséquences, de l'étiologie, de l'efficacité des médicaments et de leur effets secondaires. L'épilepsie est également associée à un taux de mortalité accru.

Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves entraînant une dégradation variable de la qualité de vie et pouvant dans certains cas mettre en jeu le pronostic vital.

2 Rapport performances/risques

Le dossier repose sur des données spécifiques de NeuroCybernetic Prothesis (modèles 100 et 101) et est principalement basé sur les résultats de 5 études cliniques (E01 à E05), concernant 454 patients implantés (440 analysés), ayant notamment donné lieu à 4 publications jointes au dossier. La discussion porte également sur une étude publiée concernant les taux de survie à 2 ans (cohorte de 1819 patients), incluant une comparaison avec les données de la littérature.

Etude de suivi à long terme¹, de niveau de preuve 3²

Objectif : suivi long terme de l'efficacité et des risques

Méthodologie : étude ouverte sur les patients inclus dans les études E01 à E05 (visites semestrielles).

Pathologies des sujets inclus :

diagnostic : épilepsie partielle (études E01 à E05), ou généralisée (25 patients inclus dans E04)

âge moyen = 30,8 ans

ancienneté moyenne épilepsie = 20,7 ans

nombre moyen de crises par jour = 1,73

nombre moyen d'antiépileptiques = 2,09

Critère d'inclusion : inclusion dans les études E01 à E05

Nombre de patients : total implantés = 454 / suivis 3 mois = 440 / suivis 12 mois = 396 / suivis 24 mois = 188 / suivis 36 mois = 93 / sortis de l'étude = 75 (dont 8 pour effets indésirables, 34 pour absence d'efficacité, 6 décès, 2 complications liées au dispositif, 26 perdus de vue).

Critère d'évaluation principal : diminution de la fréquence des crises par rapport à la période de suivi avant stimulation.

Résultats :

Suivi à :	Diminution d'au moins 50% du nombre de crises par rapport à la période de suivi avant stimulation
3 mois (n=440)	23 %
1 an (n=396)	37 %
2 ans (n=188)	37 %
3 ans (n=93)	43 %

- Patients sous stimulation après 3 ans : 72,1 % (67 sur 93).

¹ Morris et al, Neurology, 1999; 53(7): 1731-1735

² Niveau de preuve scientifique de la littérature *

Niveau 1	Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles) Méta-analyse
Niveau 2	Essais comparatifs randomisés peu puissants (risque alpha et bêta élevés)
Niveau 3	Essais comparatifs contemporains non randomisés Etudes de cohorte
Niveau 4	Essais comparatifs avec série historique
Niveau 5	Série de cas

*Issu du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations (p. 57). ANAES/Service Recommandations Professionnelles/Janvier 2000

Etude pivot E05³, de niveau de preuve 2²

Objectif : comparer la sécurité et l'efficacité de la stimulation « forte » et « faible »

Méthodologie : étude prospective randomisée en double aveugle (phase de suivi avant stimulation de 12 à 16 semaines, avant la séparation en 2 groupes : stimulation faible ou forte, 3 mois de suivi, médecin assurant le suivi ne connaissant pas la valeur de stimulation).

Pathologies des sujets inclus :

Patients ayant une épilepsie réfractaire, avec au moins 6 crises partielles accompagnées de troubles de la conscience documentées sur une période de 30 jours et moins de 21 jours de délai entre 2 crises, traités par 1 à 3 médicaments antiépileptiques.

Nombre de patients inclus/analysés : 199/196

Critère principal d'évaluation : diminution de la fréquence des crises totales et partielles par rapport à la période de suivi avant stimulation (suivi de 3 mois de stimulation)

Résultats:

Efficacité

- Différence d'efficacité entre le groupe « stimulation forte » et « stimulation faible » :

Fréquence des crises (diminution par rapport à la période de suivi) :	stimulation faible (n=102)	stimulation forte (n=94)	p
- tout type de crise	15,2% (+/- 39,2%)	27,9% (+/- 34,3%)	0,04
- crises partielles avec altération de la conscience	13,4% (+/- 40,1%)	26,6% (+/- 38,8%)	0,03

- Diminution significative de la fréquence des crises par rapport à la période de suivi avant stimulation ($p < 0,0001$ dans chaque groupe).

Effets indésirables (avec incidence > 10% dans le groupe stimulation forte)

	stimulation faible (n=103)	stimulation forte (n=95)	p
Altération de la voix	30,1 % (n=31)	66,3 % (n=63)	0,007
Toux	42,7 % (n=44)	45,3 % (n=43)	
Pharyngite	25,2 % (n=26)	34,7 % (n=33)	
Douleur	30,1 % (n=31)	28,4 % (n=27)	
Dyspnée	10,7 % (n=11)	17,9 % (n=24)	0,007
Céphalées	23,3 % (n=24)	24,2 % (n=23)	
Dyspepsie	12,6 % (n=13)	17,9 % (n=17)	
Vomissements	13,6 % (n=14)	17,9 % (n=17)	
Paresthésie	25,2 % (n=26)	17,9 % (n=17)	
Nausées	20,4 % (n=21)	14,7 % (n=14)	
Blessure accidentelle	12,6 % (n=13)	12,6 % (n=12)	
Fièvre	18,4 % (n=19)	11,6 % (n=11)	
Infection	11,7 % (n=12)	11,6 % (n=11)	

Etude de suivi XE5⁴, de niveau de preuve 3²

Objectif : déterminer l'efficacité à long terme de la stimulation sur les crises d'épilepsie réfractaire.

Méthodologie : suivi prospectif de 12 mois des patients sortant de l'étude en double aveugle E05, avec ajustement des paramètres de stimulation des patients soumis à stimulation faible dans l'étude E05.

Pathologies des sujets inclus : idem étude E05

Caractéristiques des patients :

- âge moyen : 34 ans ; ancienneté moyenne des symptômes : 22 ans
- nombre moyen de crises / jour (suivi avant stimulation) : 0,54
- médicaments associés : mono thérapie : 18 % , bi thérapie : 52 % , tri thérapie : 29,7 %

Critères principaux d'évaluation : % de modification de la fréquence des crises, 3 et 12 mois après la sortie

³ Handforth et al, Neurology, 1998 ; 51:48-55

⁴ DeGiorgio et al, Epilepsia, 2000; 41(9):1195-1200

Nombre de patients : inclus 195 (analyse en intention de traiter)

Résultats :

Suivi à :	Diminution d'au moins 50% du nombre de crises par rapport à la période de suivi avant stimulation	p par rapport à la phase de suivi avant stimulation
3 mois (n=195)	23 % (66/195)	0,001
1 an (n=195)	37 % (68/195)	0,001

- Réduction du nombre de crises comprise entre 0 et 25% à 12 mois : 33/195 (17%)
- Augmentation du nombre de crises > 50 % à 12 mois : 5/195 (3%)

Etude pivot E03⁵, de niveau de preuve 2²

Objectif : comparer la sécurité et l'efficacité d'une stimulation « forte » et « faible »

Méthodologie : étude prospective randomisée en double aveugle (phase de suivi avant stimulation de 12 semaines avant la séparation en 2 groupes avec stimulation faible ou forte), et suivi de 14 semaines en phase de stimulation.

Pathologies des sujets inclus : épilepsie réfractaire se caractérisant par ≥ 6 crises / mois, crises partielles prédominantes, âge ≥ 12 ans.

Critères d'exclusion : Troubles neurologiques instables associés à l'épilepsie, état médical instable, grossesse, prise de plus de 3 antiépileptiques à l'entrée dans l'étude, inclusion dans un protocole clinique d'antiépileptiques, moins de 6 crises par mois ou plu de 14 jours entre deux crises pendant la phase de suivi avant stimulation.

Nombre de patients : 114

Critère principal d'évaluation : fréquence des crises

Résultats :

Efficacité	stimulation faible (n=54)	stimulation forte (n=60)	p
Réduction de la fréquence des crises	6,1 %	24,5 %	0,01
Réduction de la fréquence > 50%	13 %	31 %	0,02

Effets indésirables	stimulation faible (n=54)	stimulation forte (n=60)	p
Altération de la voix	13,3 %	37,2 %	< 0,01
Douleur	11,7 %	11,1 %	1,00
Toux	8,3 %	7,4 %	1,00
Dyspnée	1,7 %	5,6 %	0,34
Paresthésie	3,3 %	5,6 %	0,67
Myalgies	1,7 %	5,6 %	0,34
Céphalées	8,3 %	1,8 %	0,21

Etude de suivi à long terme⁶, de niveau de preuve 3²

Objectif : étudier la mortalité et l'incidence des cas de mort subite inexpliquée chez des patients atteints d'épilepsie (acronyme anglais « SUDEP » : *sudden, unexpected, unexplained death in epilepsy*)

Méthodologie : suivi d'une cohorte de 1819 patients implantés avec le système NCP

Critère d'inclusion : Patients issus d'études cliniques et patients implantés en routine jusqu'au 15/08/1998

Résultats :

Observation de 3176 années / patient avec le système activé et 375 années/patient avec le système désactivé.

⁵ Vagus Nerve Stimulation Study Group, Neurology, 1995; 45:224-230

⁶ Annegers JF et al, Epilepsia, 2000 ; 41(5):549-53

Taux de mortalité constaté : 7,9/1000 années/patient (système activé) et 10,1/1000 années/patient (système désactivé).

Taux de mortalité attendu : 6,9/1000.

Analyse des 29 décès : 25/29 se sont produits avec le système activé et 4/29 avec le système désactivé

Nombre de SUDEP : avérés = 6 / probables = 7 / possibles = 3 (dont 2 avec système désactivé) / non-SUDEP = 9 (dont 2 avec système désactivé).

Taux de SUDEP (avéré + probable) total : 4,1/1000 années/patient

Taux de SUDEP (avéré + probable + possible) total : 5,0/1000 années/patient

Taux de SUDEP (avéré + probable + possible) après le 14.8.96 : 2,9/1000 années/patient

Les taux de SUDEP constatés sont supérieurs à ceux rapportés dans la littérature pour la population générale (0,35/1000) et pour les populations incluses dans des études cliniques sur des antiépileptiques (entre 2,8 et 3,9/1000), mais inférieurs à ceux constatés dans une étude sur les candidats à la chirurgie (9,3/1000). La différence par rapport aux études sur des antiépileptiques pourrait s'expliquer par la présence de patients à très haut risque de SUDEP dans la cohorte de stimulation du nerf vague.

La Commission considère que l'ensemble de ces données documentent une efficacité modeste mais comparable à celle d'un médicament antiépileptique de dernière génération.

Les effets indésirables sont fréquents. La modification de la voix, les paresthésies, une douleur pharyngite, la toux et la dyspnée sont peu graves et diminuent d'intensité et de fréquence avec le temps.

Il faut signaler trois cas de paralysie de la corde vocale gauche dues à un dysfonctionnement du générateur, ainsi qu'un cas d'infarctus du myocarde, rapportés dans les études pilotes.

Les infections peuvent dans certains cas conduire à l'explantation du stimulateur.

Enfin, des cas de fracture de la sonde sont signalés, ayant conduit à la modification de la jonction entre le corps de la sonde et les électrodes.

Au total, le rapport performances/risques de NeuroCybernetic Prothesis est favorable à son utilisation dans l'indication de l'épilepsie pharmacorésistante grave et invalidante.

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

Les traitements de première intention de l'épilepsie sont pharmacologiques. Les traitements sont utilisés en monothérapie ou en association.

Les épilepsies non contrôlées par des moyens pharmacologiques sont dites réfractaires ou pharmacorésistantes. La pharmacorésistance se caractérise par la persistance de crises après 2 ans sous traitement adapté, c'est à dire ayant comporté au moins 2 antiépileptiques à dose efficace.

En deuxième intention, les patients atteints d'une épilepsie partielle grave avérée par un enregistrement EEG, pharmacorésistante et très invalidante, peuvent être traités par une chirurgie intracrânienne de l'épilepsie par cortectomie, hémisphérotomie et callostomie ; ce traitement n'est envisageable que si le foyer épileptogène est unique et que l'exérèse chirurgicale du cortex cérébral responsable des crises peut être pratiquée sans conséquence neurologique fonctionnelle grave.

Après échec ou contre-indication des autres moyens disponibles, la stimulation du nerf vague est un traitement symptomatique, en association aux traitements pharmacologiques, chez certains patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante invalidante non chirurgicale.

La stimulation du nerf vague peut être envisagée dès l'âge de 3 ans. Il est cependant à noter que les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir le profil-type du patient répondeur.

4 Intérêt pour la santé publique

Le traitement de l'épilepsies présente un intérêt pour la santé publique compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de la pathologie.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par le stimulateur du nerf vague NeuroCybernetic Prothesis (NCP) 101 est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

III – Éléments conditionnant le service rendu

■ Indications

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

Les épilepsies pharmacorésistantes, 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 ou psychiatrique.

■ 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 comme ci-dessus) doit :

1. S'être assuré du caractère invalidant et pharmacorésistant de l'épilepsie
2. Avoir discuté le dossier du patient avec une équipe ayant l'expérience du bilan préchirurgical de l'épilepsie, cette discussion conduisant à ne pas retenir l'indication d'un traitement par 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 l'acte de pose du stimulateur.

Le spécialiste qui implante le dispositif doit être neurochirurgien, ou chirurgien spécialiste de la tête et du cou tel qu'un ORL (ayant une qualification en chirurgie) ou un chirurgien vasculaire habitué à la chirurgie de la carotide. Il doit avoir reçu une formation spécifique de pose de stimulateur du nerf vague auprès d'un chirurgien expérimenté ayant une des spécialités pré-citées et ayant réalisé au moins 10 implantations de stimulateurs.

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

■ Spécifications techniques minimales

Sans objet.

IV – Amélioration du service rendu

Le stimulateur du nerf vague NeuroCybernetic Prothesis modèle 101 constitue un traitement symptomatique, indiqué chez certains patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante invalidante non chirurgicale.

La commission note cependant qu'il ne se substitue pas aux traitements pharmacologiques, que son efficacité est partielle et que le profil-type du patient répondeur n'est pas établi.

Dans les indications retenues et en l'absence d'alternative, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu modérée (III).

V – Conditions du renouvellement

La Commission demande 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 secondaires, incidents/accidents, taux de réintervention, etc...).

Le dossier de renouvellement d'inscription devra actualiser les données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

VI – Population cible

L'incidence de l'épilepsie est estimée entre 20 et 70 / 100.000 habitants /an et sa prévalence serait comprise entre 4 et 10 /1.000 habitants dans les pays occidentaux ⁷.

Les experts estiment la prévalence instantanée de l'épilepsie en France entre 6 et 8 /1.000 habitants, soit entre 360.000 à 480.000 personnes, dont 85% d'adultes.

D'autre part il est estimé qu'entre 20% ⁸ et 30% ⁹ de ces patients ont un contrôle pharmacologique inadéquat des crises d'épilepsie, soit entre 72.000 et 108.000 personnes en France.

Environ 10.000 de ces patients peuvent en outre être considérés comme candidats à une chirurgie intracrânienne de l'épilepsie.

Le nombre de patients chez lesquels l'indication de cette chirurgie est refusée et qui répondant aux indications de la stimulation du nerf vague est estimé à environ 650 par an en France.

⁷ Sander et al, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1987 ; 50 :826-839

⁸ Shorvon, Epilepsia, 1996 ; 37 (Suppl. 2) S1-S3.

⁹ Kwan et al, N Engl J Med. 2000 Feb 3; 342(5):314-9.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS	
NOM :	Stimulateur du nerf vague NeuroCybernetic Prothesis (NCP) 101 et électrode VNS bipolaire
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications :	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 pharmacorésistantes, 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.
Conditions 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). - Le spécialiste (neurologue ou pédiatre qualifié comme 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 préchirurgical de l'épilepsie, cette discussion conduisant à ne pas retenir l'indication d'un traitement par 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 l'acte de pose du stimulateur. - Le spécialiste qui implante le dispositif doit être neurochirurgien, ou chirurgien spécialiste de la tête et du cou tel qu'un ORL (ayant une qualification en chirurgie) ou un chirurgien vasculaire habitué à la chirurgie de la carotide. Il doit avoir reçu une formation spécifique de pose de stimulateur du nerf vague auprès d'un chirurgien expérimenté ayant une des spécialités pré-citées et ayant réalisé au moins 10 implantations de stimulateurs. - Le suivi du patient doit être assuré par un neurologue ou un pédiatre ayant les compétences définies pour poser l'indication.
Spécifications techniques :	-
ASR :	Amélioration du service rendu modérée (ASR III)
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 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 secondaires, incidents/accidents, taux de réintervention, etc...). - Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Environ 650 patients par an en France