

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
22 avril 2014

CONCLUSIONS

Demipulse 103 et Demipulse 104, générateurs pour système de stimulation du nerf vague

Demandeur : CYBERONICS Europe SA/NV (Belgique)

Fabricant : CYBERONICS Inc. (USA)

Indications retenues :	Enfant ou adulte atteint d’une épilepsie avérée (crise enregistrée en électroencéphalogramme - 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.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l’intérêt thérapeutique de la stimulation du nerf vague dans les indications retenues ; - l’intérêt de santé publique compte tenu de la gravité et de l’impact de la pathologie.
Comparateurs retenus :	Modèles 102 et 102R antérieurs dans la gamme.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux modèles 102 et 102R.
Type d’inscription :	Nom de marque.
Durée d’inscription :	Jusqu’au terme prévu de l’inscription des modèles 102 et 102R (28 février 2015).

Données analysées :	Le registre français, dénommé E104, a été mis en place en juin 2013. Aucune information sur l'efficacité du traitement n'est disponible. Une étude contrôlée randomisée en double aveugle a été réalisée sur une population pédiatrique, avec 41 enfants atteints d'épilepsies graves. Au terme de la phase d'évaluation en aveugle (38 patients suivis 20 semaines), une diminution de la fréquence des crises d'au moins 50% a été observée chez seulement 3 enfants (16%) recevant une stimulation forte et 21% (4 enfants) recevant une stimulation faible (différence non significative). L'hypothèse de départ était : 40% et 5%. A l'inverse, une augmentation de plus de 50% a été notée chez 6 enfants dans le groupe de stimulation forte et 4 enfants dans le groupe contrôle. Une évaluation technologique parue en 2013 a constaté le faible niveau de preuve des études disponibles et la disparité des résultats. Aucune diminution de la fréquence des crises n'est constatée chez l'enfant. Cette évaluation accorde cependant une confiance suffisante dans les résultats de la stimulation chez l'adulte, notant que les études contrôlées randomisées rapportent de 21 à 31% de patients obtenant une diminution d'au moins 50% de la fréquence des crises (groupes recevant une stimulation forte).
---------------------	---

Eléments conditionnant le SA:	
– 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.
Conditions du renouvellement :	Poursuite du registre national portant sur le stimulateur du nerf vague.
Population cible :	L'utilisation prévue concerne principalement l'enfant et l'adulte de faible corpulence, soit une population cible de l'ordre de 50 patients par an.

Avis 1 définitif

01 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 (LPPR dans la suite du document).

01.1 MODELES ET REFERENCES

Générateurs Demipulse modèles 103 et 104.

01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

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.

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Stratégie thérapeutique habituelle.

02 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).

L'avis du 11 septembre 2012 a attribué un SA insuffisant aux générateurs 103 et 104 et aux électrodes 303 et 304, au motif de l'absence de données cliniques spécifiques aux dispositifs soumis, les besoins étant par ailleurs couverts par les dispositifs précédents, toujours commercialisés.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT / DE LA PRESTATION / PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1 MARQUAGE CE

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

03.2 DESCRIPTION

Dérivé de la précédente version NCP 102, le système complet se compose d'un générateur d'impulsions, d'une électrode et d'accessoires. 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 versions précédentes 102 et 102/R, les générateurs 103 et 104 sont plus compacts et ont une pile de plus faible capacité (pile au monofluorure de carbone et au lithium d'une capacité maximum d'environ 1 A/h au lieu de 1,7 A/h).

	Modèle 100	Modèle 101	Modèles 102/102R	Modèles 103/104
Date de mise sur le marché	1994	2000	2003	France : non commercialisés
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

La plus grande compacité est présentée comme un avantage pour des patients pédiatriques ou de petite corpulence. Le demandeur estime difficile de comparer la durée de vie des générateurs 103 et 104 à celle des générateurs 102/102R compte tenu de l'impact des réglages de stimulation choisis. A titre d'information il fournit néanmoins les estimations suivantes de longévité en fonction de 3 types de réglage :

	Paramètres			Durée de vie selon cycle d'utilisation (années)		
	Intensité mA	Fréquence Hz	Durée µs	10%	33%	50%
103/104	1	30	500	>10	5,2	3,6
102/102R	1	30	500	10,9	5,7	4,2
103/104	1,5	30	500	9,2	3,7	2,6
102/102R	1,5	30	500	8,4	3,8	2,7
103/104	2	30	500	5,8	2,1	1,4
102/102R	2	30	500	6,8	2,8	1,9

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. Il est conçu pour la primo implantation ou pour le remplacement d'un modèle 102 en fin de vie.

Le générateur 104 est compatible avec l'électrode à double broche 300 (plus commercialisée). Il peut remplacer un générateur de modèle 100, 101 (plus commercialisés) ou 102R (déjà inscrit), en fin de vie, c'est-à-dire chez des patients déjà implantés avec une électrode modèle 300.

03.4 FONCTIONS ASSUREES

Stimulation du nerf vague. Le mode d'action antiépileptique de cette stimulation reste globalement inconnu.

03.5 ACTES ASSOCIES

Les actes correspondant à l'implantation d'un neurostimulateur du nerf vague 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

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1 RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Etudes examinées en 2004 :

Le dossier initial était fondé sur les résultats de 5 études cliniques (E01 à E05) concernant 454 patients implantés (440 analysés).

L'évaluation de l'efficacité s'appuyait sur les résultats à 3 mois de deux études cliniques (E03¹ et E05²) prospectives, multicentriques, en double aveugle, contrôlées, portant sur 310 patients randomisés dans un groupe de stimulation « forte » (groupe traité) et « faible » (groupe contrôle).

		Groupe stimulation « forte »	Groupe stimulation « faible »
% de réduction des crises	Etude E03	24,5%	6,1%
	Etude E05	27,9%	15,2%
% 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

Les effets indésirables reportés plus fréquemment dans le groupe stimulation « forte » comparé au groupe stimulation « faible » étaient des enrouements et des dyspnées.

La sécurité et l'efficacité à long terme 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. Le pourcentage de répondeurs dans ces études était de 43% à 3 ans (n=440).

La commission avait donné un avis favorable à l'inscription des dispositifs concernés en demandant la mise en place d'un registre national prospectif documentant les caractéristiques des patients implantés, l'efficacité et les effets indésirables.

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

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

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

Etudes examinées en 2010 :

Un total de 19 études cliniques portant sur la stimulation du nerf vague dans l'épilepsie était fourni, (publication entre 2004 et 2010 dans des journaux à comité de lecture indépendant). La qualité méthodologique variable. Deux études évaluaient la stimulation du nerf vague versus callosotomie.

Les patients inclus dans les 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. 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 d'évaluation de la 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 s'est maintenue dans le temps. Les effets indésirables le plus fréquemment décrits étaient l'altération de la voix, la toux et la dyspnée.

Une évaluation technologique réalisée par le « Washington State Health Care Authority » publiée en juillet 2009, sur les bases de données publiées entre 1985 et juin 2009, avait conduit aux 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.*

Le registre demandé n'ayant pas été mis en place la commission avait réitéré sa demande afin de pouvoir disposer de données en vue du renouvellement des dispositifs.

Etudes examinées en 2012 :

L'absence de données cliniques spécifiques aux nouveaux modèles conjuguée à l'absence de donnée relative à la mise en place de l'étude avait conduit la commission à refuser l'inscription des modèles 103 et 104.

04.1.1.2 NOUVELLES DONNEES

Le registre français, dénommé E104, a été mis en place en 2013. Au 31 décembre, 87 patients étaient inclus dans ce registre, dont 72 implantés. Toutefois seuls 16 patients ont été vus à 6 mois (visite 3). L'âge moyen d'inclusion est de 24,2 ans. Aucune information sur l'efficacité du traitement n'est disponible.

La demande est argumentée par les résultats d'une recherche bibliographique actualisant les données publiées. Une nouvelle étude contrôlée randomisée ainsi qu'une nouvelle évaluation technologique, ne figurant pas dans les résultats de cette recherche mais identifiées par la Commission, sont retenues.

L'étude contrôlée randomisée a été réalisée par Klinkenberget al.⁴. Cette étude (cf Annexe I) a randomisé 41 enfants entre un groupe de stimulation forte et un groupe de stimulation faible. Le générateur utilisé était un modèle non précisé de la gamme Cyberonics. Les conclusions des auteurs sont que la stimulation du nerf vague est une technique sûre et bien tolérée, mais que l'effet de diminution de la fréquence des crises épileptiques est limité.

En effet au terme de la phase d'évaluation en aveugle (38 patients suivis 20 semaines), une diminution de la fréquence des crises d'au moins 50% a été observée chez seulement 3 enfants (16%) recevant une stimulation forte et 21% (4 enfants) recevant une stimulation faible (différence non significative). L'hypothèse de départ était : 40% et 5%.

A l'inverse, une augmentation de plus de 50% a été notée chez 6 enfants dans le groupe de stimulation forte et 4 enfants dans le groupe contrôle. Les auteurs attribuent ces résultats inattendus à une augmentation supposée transitoire de la fréquence des crises lors des premiers mois de traitement.

Au terme du suivi en ouvert de 34 patients (soit 19 semaines supplémentaires après la levée de l'aveugle, sous stimulation forte), le taux de réponse global a été de 26% (9 enfants). Ce taux est dans la fourchette de 23 à 31% de réponders rapportés dans les études E03 et E05, réalisées chez l'adulte (groupe de stimulation forte à 12 semaines), tout en restant inférieur aux hypothèses de départ. Au terme de l'étude, 5 enfants avaient toujours une augmentation de la fréquence des crises supérieure à 50%. La sévérité des crises au terme du suivi (critère secondaire) était toutefois significativement diminuée par rapport à l'état initial ($p < 0,05$).

Dans une seconde publication les auteurs concluent également à l'absence d'effets indésirables sur la cognition et le comportement social et rapportent une amélioration de l'humeur ainsi que des échelles de dépression.

Une évaluation technologique a été réalisée par « Health Quality Ontario » (*Ontario Health Technology Assessment Series*), avec une recherche bibliographique portant sur les études publiées entre 2007 et décembre 2012.

Dans l'épilepsie, en plus de l'étude chez l'enfant de Klinkenberg et al, 4 études contrôlées randomisées réalisées chez l'adulte ont été retenues :

- Handforth 1998 (E05, déjà fournie) : 196 patients suivis 12 à 16 semaines
- VNS study group 1995 (E03, déjà fournie) : 114 patients suivis 14 semaines
- DeGiorgio 2005 : étude en ouvert portant sur 64 patients suivis 3 mois
- Clarke 1997 : 10 patients suivis 12 semaines

Les conclusions générales de l'évaluation constatent :

- La qualité faible à modérée des études disponibles ;
- Une absence d'amélioration chez l'enfant
- Une amélioration significative du taux d'occurrence des crises chez l'adulte (dans les études retenues, 21 à 31% des patients ont une diminution d'au moins 50% de la fréquence des crises dans le groupe traité par stimulation forte) ;
- Une diminution significative des hospitalisations et de recours aux urgences chez l'adulte et l'enfant.

Au total, aucune donnée spécifique aux modèles 103 et 104 n'a été fournie. Les données disponibles concernent les versions antérieures dans la gamme. Sur la base de ces études, la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur des générateurs antérieurs dans la gamme au profit des générateurs Demipulse 103 et 104. Toutefois, la Commission signale que compte tenu de la capacité inférieure de la pile, il n'y a pas d'équivalence technique des générateurs 103 et 104 par rapport aux références 102/102R. L'intérêt des nouvelles références est donc limité aux patients pédiatriques ou de faible corpulence.

⁴ Klinkenberg, S., Aalbers, M. W., Vles, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2012, 54(9), 855-861.

• Matériorivigilance

Données de matériorivigilance concernant les modèles de générateurs 102, 103 et 104, entre septembre 2011 et août 2013 :

Période :	Modèles	Implants	Nombre d'incidents	% par Implant	% d'incidents basés sur le total cumulé des dispositifs années
France	102/102R	425	11	2,59%	0,55%
Europe	102/102R	825	31	3,76%	0,30%
	103/104	1.693	58	3,43%	0,98%

04.1.1.4 EVENEMENTS INDESIRABLES

Les principaux effets indésirables décrits dans la littérature sont l'altération de la voix, la toux et la dyspnée.

04.1.1.5 DONNEES MANQUANTES

Il n'existe pas de données permettant d'identifier les patients répondeurs. Les données d'efficacité à moyen et long terme indiquent des résultats variables. Ainsi le taux de répondeurs à la stimulation varie suivant les publications entre moins de 20% et plus de 50%, avec des résultats globalement moins favorables pour les études réalisées en suivant la meilleure méthodologie.

Les études à réaliser devraient permettre de connaître :

- Le taux de répondeurs à moyen et long terme, mis en balance avec le taux de non répondeurs et le taux d'explantation ou de désactivation de la stimulation à moyen et long terme
- L'identification des patients répondeurs

La Commission, tenant compte de la gravité de la pathologie, estime que le rapport effet thérapeutique / effets indésirables des générateurs DEMIPULSE 103 et 104 est favorable à leur utilisation dans le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante et invalidante.

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 régime cétogène, plus contraignant, peut être envisagé dans les épilepsies pharmaco-résistantes, essentiellement chez l'enfant.

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.

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.

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE 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. Sa gravité dépend de nombreux facteurs, comme son étiologie (type de syndrome épileptique), le type de crises (durée, fréquence des crises, altération de la conscience) ou la résistance au traitement. L'épilepsie constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune⁶.

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.

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE 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'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.

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

D'autre part, les données du PMSI recensent en 2012 (hors CMD24) :

Libellé	Codage CCAM	Nombre 2012
Implantation d'un stimulateur du nerf vague, par abord direct	ADLA001	236
Changement d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct	ADKA001	88
Ablation d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct	ADGA001	25

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

04.2.3 IMPACT

La stimulation du nerf vague est une alternative thérapeutique utilisée en dernier recours chez des patients atteints d'épilepsies graves. Les besoins sont déjà couverts par la précédente génération de générateurs et d'électrodes.

Compte tenu de la gravité de la pathologie, les traitements de l'épilepsie pharmaco-résistante ont un intérêt en santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu des générateurs DEMIPULSE 103 et 104 est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1.

05 ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2 MODALITES 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.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1 COMPARATEURS RETENUS

Modèles 102 et 102R antérieurs dans la gamme.

06.2 NIVEAU D'ASA

La Commission souligne l'absence de données relatives au suivi de patients implantés avec les générateurs 103 et 104. Il n'existe pas de données comparatives avec les modèles antérieurs dans la gamme

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux modèles 102 et 102 R antérieurs de la gamme.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Poursuite du registre national portant sur le stimulateur du nerf vague.

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'au terme prévu de l'inscription des générateurs modèles 102/102R (28 février 2015).

08 POPULATION CIBLE

Les générateurs Demipulse 103 et 104 n'ayant pas pour vocation à remplacer la génération 102, le demandeur prévoit l'utilisation principalement chez l'enfant ou l'adulte de faible corpulence, soit une partie de la population cible estimée à moins de 650 patients dans l'avis du 4 mai 2010. La population cible pédiatrique concernée est estimée à environ 50 patients par an.

ANNEXE I

DONNEES CLINIQUES

Référence	Klinkenberg, S., Aalbers, M. W., Vles, J. S., Cornips, E. M., Rijkers, K., Leenen, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. <i>Developmental Medicine & Child Neurology</i> , 2012, 54(9), 855-861 <i>Commentaires : Developmental Medicine & Child Neurology 2013, 55: 194–196</i>
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée en double aveugle, stimulation forte vs. faible avec un suivi total de 39 semaines post implantation : - suivi de 12 semaines avant randomisation, - phase en double aveugle de 20 semaines (stimulation forte vs. faible), - phase en ouvert de 19 semaines (stimulation forte).
Date et durée de l'étude	Date non précisée, recrutement ouvert sur une période de 2 ans
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de la stimulation du nerf vague chez l'enfant atteint d'épilepsie.
METHODE	
Critères de sélection	Enfants ayant une épilepsie « non traitable », d'un âge entre 4 et 18 ans au moment de l'implantation du système et non-éligibles à un traitement chirurgical de l'épilepsie. Les critères d'exclusion étaient une lésion cérébrale progressive, une schizophrénie ou toute (autre) symptomatologie psychotique et des antécédents de troubles psychotiques ayant nécessité soit une thérapie électro-convulsive soit un recours chronique à des tranquillisants.
Cadre et lieu de l'étude	Monocentrique, Pays-Bas.
Produits étudiés	Générateur Cyberonics (modèles de générateur et de sondes non précisés).
Critère de jugement principal	Fréquence des crises suivant un journal tenu par les proches
Critères de jugement secondaires	Sévérité des crises selon échelle NHS3 (score de 0 à 27) Satisfaction générale Caractéristiques des répondants Evénements indésirables
Taille de l'échantillon	Calcul de 36 sujets nécessaires fondé sur une hypothèse d'efficacité de 40% de répondants dans le groupe stimulation forte et 5% dans le groupe contrôle avec une puissance de 80%.
Méthode de randomisation	Randomisation par ordinateur, effectué par un soignant (infirmière) chargé également du réglage des stimulateurs pendant la phase en aveugle.
Méthode d'analyse des résultats	Test exact de Fisher, test de Student, test de Mann-Whitney.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	41 patients randomisés (21 groupe stimulation forte / 20 groupe contrôle) 3 patients exclus des tests sur la phase aveugle pour journaux mal tenus (2 dans le groupe stimulation forte et 1 dans le groupe contrôle) 38 patients ont été effectivement analysés <i>en per protocol</i> à l'issue de la phase aveugle 34 patients avaient des données complètes au terme de la phase en ouvert
Durée du suivi	12 semaines avant randomisation, 20 semaines en double aveugle et 19 semaines en ouvert
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	L'âge moyen d'implantation était de 11,2 ans. Les groupes sont équilibrés en termes d'âge, de sexe, de fréquence des crises, d'âge de diagnostic de l'épilepsie et de traitement médicamenteux.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Fréquences des crises au terme de 20 semaines (fin de phase en aveugle) : - 3/19 patients dans le groupe de stimulation forte, et - 4/19 dans le groupe contrôle ont obtenu une diminution de la fréquence des crises supérieure à 50%.

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Fréquences au terme du suivi de 39 semaines : - 9/34 patients ont une diminution de la fréquence des crises d'au moins 50% - 20/34 patients sont considérés comme non répondeurs - 5/34 patients ont une augmentation de la fréquence des crises d'au moins 50% Sévérité des crises à 39 semaines sur échelle NHS3 (score de 0 à 27) : 8,3 contre 9,5 à l'inclusion ($p < 0,05$). Satisfaction globale : retours de l'entourage globalement en faveur de l'existence d'un effet positif, établi selon un questionnaire standardisé (aucune donnée chiffrée). Patients répondeurs : données en faveur d'une faible corrélation entre l'âge de diagnostic et la réduction de la fréquence des crises : les patients dont les crises ont débuté plus tôt seraient des meilleurs répondeurs. Les auteurs émettent les hypothèses suivantes pour expliquer le faible taux de répondeurs et les résultats supérieurs dans le groupe contrôle : - La puissance limitée de l'étude - Le fait que les données précédentes reposaient sur des études en ouvert - Une particularité liée à la population pédiatrique - L'existence d'une période transitoire d'augmentation de la fréquence des crises en débit de traitement, observée uniquement dans le groupe de stimulation forte - Le fait que les patients avaient des troubles de l'apprentissage, l'hypothèse d'une corrélation de ce caractère avec une plus faible efficacité de la stimulation ayant déjà été émise.
Effets indésirables	- Altération de la voix : 8 - Toux : 3 - Trachéite : 3 - Sensation de picotement dans la gorge : 2 - Modification du comportement : 3 - Infection : 2 - Migraines/céphalées : 1 - Œdème en périphérie du générateur : 1 - Douleur liée au générateur en cas de mouvement : 1 - Prurit : 1
Commentaires méthodologiques	Seule étude contrôlée randomisée réalisée chez l'enfant Faible puissance Absence d'analyse en intention de traiter et de procédure de remplacement des données manquantes Méthode de randomisation centralisée peu explicite sur la possibilité ou non pour la personne en charge de modifier le traitement attribué par l'ordinateur.