

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
17 novembre 2015

CONCLUSIONS

ASPIRE SR 106, système de stimulation du nerf vague

Demandeur : Cyberonics Europe BVBA (Belgique)

Fabricant : Cyberonics Inc. (USA)

Modèles : générateur AspireSR modèle 106

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 :	3 ans

Données analysées :	Une étude spécifique au générateur AspireSR 106, non comparative avait pour but d'évaluer la fonction AutoStim chez des patients atteints d'épilepsie pharmaco résistante et ayant une tachycardie ictale. Cette étude a inclus 35 patients dont 31 ont été implantés. Le suivi comprenait 3 à 5 jours d'évaluation sous monitoring en unité spécialisée et un suivi post implantation de 24 mois. L'objectif principal était de s'assurer que l'utilisation de la fonction AutoStim avec une sensibilité de détection des crises > 80% pouvait être obtenue avec au moins un réglage lorsque les crises correspondent à la définition de la tachycardie ictale, ainsi que de chiffrer la fréquence horaire de faux positifs. Une revue Cochrane publiée en 2015, fondée sur une recherche protocolisée des bases de données en septembre 2013, a retenu les conclusions suivantes : • le traitement apparait efficace et bien toléré dans les crises partielles ; • les réglages « stimulation forte » donnent des résultats significativement meilleurs ; • les données sur la tolérance sont de faible qualité.
---------------------	---

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 :	Communication des résultats du registre national E104.
Population cible :	La population cible ne peut être estimée avec précision. A titre d'information, de l'ordre de 260 primo-implantations et 115 remplacements de générateurs sont réalisées en France chaque année.

Avis 2 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

Générateur AspireSR modèle 106.

01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

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 (indication LPP).

Il s'agit d'épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) et d'épilepsies généralisées. La fonction AutoStim permet de cibler particulièrement les patients ayant une tachycardie ictale.

01.4 COMPAREUR REVENDIQUE

Aucun comparateur n'est précisé car le demandeur revendique l'absence d'alternative thérapeutique à la stimulation du nerf vague dans les indications retenues.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du stimulateur AspireSR 106.

Rappel des avis rendus concernant les générations antérieures :

- Avis du 1er décembre 2004 : SA suffisant, amélioration du service attendu modérée en l'absence d'alternative thérapeutique (ASA III) pour le générateur modèle 102 et l'électrode VNS bipolaire.
- Avis du 4 mai 2010 : SR suffisant, ASR de niveau V par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle pour les références existantes et ajout de références (générateurs NCP modèles 102 et 102R ; électrodes bipolaires 302-20 et 302-30).
- Avis du 11 septembre 2012 : SA insuffisant pour les générateurs 103 et 104 et les 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.
- Avis du 22 avril 2014 : SA suffisant pour les générateurs 103 et 104 (ASA V par rapport aux générateurs 102 et 102R antérieurs dans la gamme) et les électrodes 303 et 304 (ASA V par rapport à l'électrode 302).

Inscriptions à la LPP correspondantes :

- Les générateurs NCP 102 et 102R ont été inscrits par arrêté du 31 août 2004 et renouvelés par arrêté du 3 février 2011 ;
- les générateurs Demipulse 103 et 104 ont été inscrits par arrêté du 10 décembre 2014.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

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

03.2 DESCRIPTION

Dérivé de la génération précédente NCP 102/102R, le système se compose d'un générateur d'impulsions, d'une électrode et d'accessoires.

Le générateur ASPRIRE SR 106 est compatible avec les électrodes modèles 302, 303 ou 304 déjà inscrits sur la LPPR. Il est placé dans une poche sous-cutanée, dans la région sous-claviculaire gauche. Il transmet les signaux électriques au nerf vague via une sonde, reliée au générateur après tunnélisation sous-cutanée depuis le cou jusqu'à la poitrine.

Par rapport aux versions précédentes, le générateur 106 ajoute un algorithme de détection automatique de crise fondé sur le monitoring du rythme cardiaque, avec une sensibilité ajustable qui doit être définie pour chaque patient.

La fonction AutoStim est contre-indiquée chez les patients sujets à des arythmies significatives du point de vue clinique ou dont les traitements interfèrent avec les réactions normales intrinsèques du rythme cardiaque.

03.4 FONCTIONS ASSUREES

Stimulation du nerf vague avec déclenchement automatique fondé sur des variations de rythme cardiaque. 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

Code	Texte
01.05.01.05	Actes thérapeutiques sur le nerf vague [X]
ADLA001	Implantation d'un stimulateur du nerf vague, par abord direct <i>Indication : traitement de deuxième intention de l'enfant ou de l'adulte atteint d'épilepsie avérée, invalidante et pharmacorésistante, pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue</i> <i>Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale</i> <i>Environnement : équipe multidisciplinaire</i> <i>Recueil prospectif de données : nécessaire</i> <i>anesthésie</i> <i>(GELE001)</i>
ADKA001	Changement d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct <i>Avec ou sans : changement d'électrode</i> <i>Indication : traitement de deuxième intention de l'enfant ou de l'adulte atteint d'épilepsie avérée, invalidante et pharmacorésistante, pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue</i> <i>Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale</i> <i>Environnement : équipe multidisciplinaire</i> <i>Recueil prospectif de données : nécessaire</i> <i>(ZZLP008)</i>
ADGA001	Ablation d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct <i>Avec ou sans : ablation d'électrode</i> <i>(ZZLP042)</i>

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 (dossier NCP 101) :

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.

Etudes examinées en 2010 (dossier NCP 101/102R) :

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

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.

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 (dossier Demipulse 103/104) :

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.

Etudes examinées en 2014 (dossier Demipulse 103/104) :

Le registre français, dénommé E104, a été mis en place en juin 2013. Aucune information sur l'efficacité du traitement n'était disponible.

Une étude⁴ 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 résultats⁵. Aucune diminution de la fréquence des crises n'était constatée chez l'enfant. Cette évaluation accordait 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).

04.1.1.2 NOUVELLES DONNEES

Une étude⁶ spécifique au générateur AspireSR 106, non comparative (voir annexe) est fournie. Elle avait pour but d'évaluer la fonction AutoStim chez des patients atteints d'épilepsie pharmaco résistante et ayant une tachycardie ictale. Cette étude a inclus 35

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), p. 855-861.

⁵ Chambers A, Bowen JM. Electrical Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy: An Evidence-Based Analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series*; 2013, 13(18), p. 1-37

⁶ Paul Boon K, Vonck K, van Rijkervorsel R et al. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. *Seizure* 2015, 32 p. 52-61

patients dont 31 ont été implantés. Le suivi comprenait 3 à 5 jours d'évaluation sous monitoring en unité spécialisée et un suivi post implantation de 24 mois.

L'objectif principal était de s'assurer que l'utilisation de la fonction AutoStim avec une sensibilité de détection des crises > 80% pouvait être obtenue avec au moins un réglage lorsque les crises correspondent à la définition de la tachycardie ictale, ainsi que de chiffrer la fréquence horaire de faux positifs.

L'évaluation en unité spécialisée a permis l'enregistrement de 66 crises (correspondant à 16 patients) dont 37 crises (14 patients) avec un accroissement du rythme cardiaque >20% ; dans 11 cas (5 patients) une tachycardie ictale a été identifiée. Une sensibilité > 80% est considérée atteinte conformément à l'objectif de l'étude. Le taux de faux positifs était compris entre 0,5 et 7,2 détections / heure.

Une revue Cochrane⁷, ayant pour objectif de comparer l'efficacité de deux modes de stimulation du nerf vague (stimulation « forte » et stimulation « faible » définie comme contrôle) dans les épilepsies partielles, est également disponible. Cette revue systématique fondée sur une recherche protocolisée des bases de données réalisée en septembre 2013, a retenu 5 études contrôlées randomisées (études déjà examinées par la Commission) dont 3 ont été considérées à faible risque de biais. Les principales conclusions étaient les suivantes :

- le traitement apparaît efficace et bien toléré dans les crises partielles ;
- les réglages « stimulation forte » donnent des résultats significativement meilleurs ;
- les données sur la tolérance sont de faible qualité.

Un nouveau rapport intermédiaire du registre E104 français est proposé. Au 5 janvier 2015, 158 patients étaient admis dans l'étude dont 105 ont été vus à 6 mois (48 en attente), 87 à 12 mois, 43 à 18 mois et 5 à 24 mois. Sept patients sont sortis de l'étude de manière prématurée. Aucun effet indésirable non anticipé n'a été constaté. Au total 47 patients ont rencontré des effets indésirables, dont 15 liés à l'implantation du dispositif et 25 des effets indésirables liés à la stimulation. Aucune conclusion sur l'efficacité du système n'est disponible dans ce rapport intermédiaire.

Nombre de crises de référence enregistrées au cours du suivi :	N
Crises partielles simples	35
Crises partielles complexes sans généralisation secondaire	62
Crises tonico-cloniques généralisées	42
Crises partielles complexes avec généralisation secondaire	31
État de mal épileptique	4
Autres crises (définition de la Ligue internationale contre l'épilepsie)	30
Autres crises	39

Enfin une étude contrôlée randomisée⁸ n'a pas été retenue par la Commission. Cette étude a évalué l'apport de la stimulation du nerf vague comme traitement adjuvant aux bonnes pratiques médicales dans l'épilepsie pharmaco-résistante. Le critère principal était le score QUOLIE-89. L'étude, interrompue prématurément, a inclus 112 patients dont 60 suivis 1 an (362 prévus). Les analyses prévues en intention de traiter et per protocole n'ont pu être réalisées compte tenu du nombre de patients suivis à 1 an.

⁷ Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AJ. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Cochrane Epilepsy Group, 2015.

⁸ Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK et al, The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. Epilepsia, 2014

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.

Aucune donnée de matériovigilance spécifique au générateur AspireSR 106 n'est disponible. Pour mémoire, les données de matériovigilance suivantes avaient été fournies concernant les modèles de générateurs 102, 103 et 104, entre septembre 2011 et août 2013 :

	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%

04.1.1.5 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

D'autre part l'intérêt éventuel de la fonction AutoStim n'a pas été discuté dans le syndrome de Lennox Gastaut et dans d'autres encéphalopathies épileptiques où il existe une fréquence très élevée de crises nocturnes.

La Commission, tenant compte de la gravité de la pathologie, estime que le rapport effet thérapeutique / effets indésirables du générateur AspireSR 106 est favorable à son 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'ANAES⁹ 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.

⁹ 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 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 fonction AutoStim s'adresse à des patients dont les crises s'accompagnent d'une tachycardie ictale et sans antécédents d'arythmies significatives du point de vue clinique.

La Commission estime que la stimulation du nerf vague 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 jeune¹⁰.

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. D'après 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.

D'autre part, les données du PMSI recensent (hors CMD24) les actes suivants :

¹⁰ Haute Autorité de Santé. *Guide Affection de Longue Durée. Epilepsies graves*. Juillet 2007. Accessible sur : <http://www.has-sante.fr>

Libellé	Codage CCAM	Année		
		2012	2013	2014
Implantation d'un stimulateur du nerf vague, par abord direct	ADLA001	236	260	260
Changement d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct	ADKA001	88	105	115
Ablation d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct	ADGA001	25	32	42

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

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 du générateur AspireSR 106 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

Il n'y a pas de données comparant le générateur AspireSR 106 aux modèles antérieurs dans la gamme. L'étude E-36 fournit des éléments sur l'intérêt de la fonction AutoStim, destinée à cibler certains patients ayant une tachycardie ictale. Compte tenu des faibles effectifs, cette étude ne permet pas de tirer des conclusions sur l'intérêt clinique pour l'ensemble des patients potentiellement concernés par le nouvel algorithme. .

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

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Communication des résultats du registre national E104.

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans.

08 POPULATION CIBLE

Les chiffres du CCAM montrent une activité annuelle de primo implantations de systèmes de stimulation du nerf vague en faible augmentation entre 2012 et 2014, concernant environ 260 patients. La Commission note ainsi que les estimations datant de 2004, proposant environ 650 patients primo-implantés par an concernés en France, s'avèrent surestimés.

De l'ordre de 115 remplacements de générateurs sont constatés par an.

La population cible ne peut être estimée avec précision. A titre d'information, de l'ordre de 260 primo-implantations et 115 remplacements de générateurs sont réalisées en France chaque année.

Référence	Etude E36 ¹¹ Paul Boon K, Vonck K, van Rijckervorsel R et al. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. Seizure 2015;32:p.52-61
Type de l'étude	Etude prospective non comparative
Date et durée de l'étude	Avril 2011 à juillet 2014
Objectif de l'étude	Evaluer la performance de la fonction AutoStim chez des patients atteints d'épilepsie pharmaco résistante et ayant une tachycardie ictale.
METHODE	
Critères de sélection	Patients : - diagnostiqués pour une épilepsie pharmaco résistante présentant majoritairement des crises partielles et éligible à l'implantation d'un système de stimulation du nerf vague ; - ayant une tachycardie associée avec les crises ; - ayant en moyenne au moins 3 crises par mois ; - acceptant le protocole dont évaluation pendant 3 jours ; - amplitude de pic d'onde R ≥ 0.40 mV lors d'une mesure ECG ; - âgés de plus de 18 ans en bon état de général.
Cadre et lieu de l'étude	Multicentrique européenne (14 centres hospitaliers en Allemagne, Belgique, Norvège, Pays-Bas et au Royaume-Uni)
Produits étudiés	AspireSR 106
Critère de jugement principal	Atteindre une sensibilité de détection $> 80\%$ pour au moins un réglage lorsque les crises correspondent à la définition de la tachycardie ictale.
Critère de jugement secondaire	- Détection valide des ondes R lors de l'implantation et au cours du suivi - Latence entre début de crise et stimulation - Variation de rythme cardiaque après stimulation - Sévérité, fréquence, durée, intensité des crises - Qualité de vie - Sécurité et tolérance
Taille de l'échantillon	Le critère principal nécessitait d'observer 68 crises avec une hypothèse de sensibilité basse de 80% (test unilatéral avec $\alpha = 0,05$ et taux d'erreur type 2 de $\beta = 0,2$, puissance $0,8$). Avec une moyenne de $0,6$ crises / patient / jour, environ 23 patients étaient nécessaires. L'objectif retenu était d'en inclure 35.
Méthode de randomisation	Etude non comparative ; randomisation des réglages de sensibilité de l'algorithme uniquement.
Méthode d'analyse des résultats	Sensibilité définie comme : - le nombre total de crises détectées / nombre total des crises associées à un changement de la fréquence cardiaque connu pendant le séjour en unité spécialisée. - selon l'amplitude de la tachycardie observée et modélisée ($\geq 20\%$, $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$ ou $< 20\%$ de la fréquence cardiaque de base) . Faux positifs potentiels par heure : défini pour chaque sensibilité de détection SDA comme la somme, pour tous les patients, du nombre total

¹¹ A noter, l'existence de l'étude jumelle E37, signalée en cours aux Etats Unis.

	de détections de faux positifs potentiels divisée par la somme, pour tous les patients, de détections en monitoring classique lors du séjour en unité d'observation.		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	35 patients inclus dont 31 implantés et suivis à 12 mois ; 30 suivis à 24 mois		
Durée du suivi	3 à 5 jours en unité spécialisée et jusqu'à 24 mois après implantation		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	NA : étude non comparative		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Au total 66 crises (correspondant à 16 patients) ont été enregistrées en unité spécialisée, dont 37 crises (14 patients) avec un accroissement du rythme cardiaque >20% ; dans 11 cas (5 patients) une tachycardie ictale a été identifiée. Une sensibilité supérieure à 80% a été atteinte et le taux de faux positifs était compris entre 0,5 et 7,2 détections / heure.		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Lors du suivi à court terme en unité spécialisée : - nombre de crises stoppées : 19/33 (57,5%, tout type de crise confondu), dont 4/4 des crises simples partielles, 6/11 des crises partielles complexes et 6/11 des crises généralisées ; - durée des crises partielles complexes sous stimulation : 26 secondes au lieu de 83 secondes (données historiques) ; - durée des crises invalidantes sous stimulation : 23 secondes au lieu de 86 secondes ; - sévérité des crises selon le score NHS3 significativement réduite (p <0,05) Suivi à long terme : réduction significative (p <0,05) de la sévérité des crises complexes partielles à 6 et à 12 mois (score NHS3).		
Effets indésirables	Absence d'effets indésirables inattendus, qui restent comparables à ceux décrits dans l'étude E05. L'incidence des 3 principaux effets indésirables est significativement diminuée dans l'étude E36 en comparaison avec E05 :		
		E05	E36
	Altération de la voix / Dysphonie	66 %	29 %
	Augmentation de la toux	45 %	0 %
	Pharyngite / douleur ORL	35 %	3 %