

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION  
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

## AVIS DE LA CNEDiMTS

21 février 2017

Faisant suite à l'examen du 24/01/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 21/02/2017

## CONCLUSIONS

**DEMIPULSE**, système de stimulation du nerf vague

Demandeur : LivaNova (France)

Fabricant : Cyberonics Inc. (Etats Unis)

Modèles : Générateur Demipulse modèle 103

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indications revendiquées : | Traitement adjuvant à long terme pour la dépression chronique ou récurrente, chez les patients, de plus de 18 ans, souffrant actuellement d'un épisode de dépression majeure (caractérisée) présentant une résistance ou une intolérance aux traitements. |
| Service Attendu (SA) :     | <b>Insuffisant.</b><br>Les données sont insuffisantes pour établir l'intérêt du système de stimulation du nerf vague dans la dépression.                                                                                                                  |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Données analysées : | <u>Données spécifiques</u><br>La demande est argumentée à l'aide de 2 études randomisées (D02 et D21) et de 4 études non randomisées (D01, D03, D04 et D23).<br>Les patients inclus avaient un diagnostic de dépression majeure ou de troubles bipolaires.<br>L'étude D02 a inclus 235 patients. L'évolution à 10 semaines du score de Hamilton (HRSD <sub>24</sub> ) était comparable dans les groupes recevant une stimulation factice ou active.<br>L'étude D21 a inclus 331 patients randomisés en 3 groupes (stimulation faible, moyenne, forte). L'évolution du score IDS-C <sub>30</sub> était comparable dans les 3 groupes entre les semaines 10 et 22 (critère principal).<br>Les études D04 et D23 sont examinées en complément des études randomisées D02 et D21. Les études D01 et D03 ne sont pas retenues. |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Avis 1 définitif

### 01 NATURE DE LA DEMANDE

---

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPP dans la suite du document).

#### 01.1. MODELES ET REFERENCES

Générateur Demipulse, modèle 103.

#### 01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

#### 01.3. INDICATIONS REVENDIQUEE

Traitement adjuvant à long terme pour la dépression chronique ou récurrente, chez les patients, de plus de 18 ans, souffrant actuellement d'un épisode de dépression majeure (caractérisée) présentant une résistance ou une intolérance aux traitements.

#### 01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Traitements usuels de la dépression résistante.

### 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

Aucun dispositif comparable n'a été examiné dans cette indication. Le système a bénéficié d'une inscription sur la LPP pour la prise en charge de l'épilepsie pharmaco-résistante.

Dans l'indication relative à l'épilepsie pharmaco-résistante, la CNEDiMTS a attribué en avril 2014 un SA suffisant au système DEMIPULSE (générateur modèle 103 associé aux électrodes PERENNIA modèles 303 et 304) avec une ASA V par rapport à la génération précédente de générateurs. Dans l'attente des résultats du registre français (demandée depuis 2004) la durée d'inscription proposée était alignée sur celle de la génération précédente, soit jusqu'au 28 février 2015. Le dossier soumis ne concerne pas cette indication.

### 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

#### 03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical implantable actif (DMIA), notification par KEMA Medical (0344), Pays-Bas.

#### 03.2. DESCRIPTION

Un système de stimulation du nerf vague ou VNS (*Vagus Nerve Stimulation*) se compose d'un générateur d'impulsions et d'une électrode (ou sonde), implantables. Il comporte également des accessoires et un système de programmation externe, non éligibles à la LPP.

Le générateur est implanté 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.

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

Stimulation du nerf vague.

### 03.4. ACTES ASSOCIES

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

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. DONNEES NON SPECIFIQUES

Le demandeur a réalisé une recherche bibliographique sur les données d'efficacité et de sécurité de la stimulation du nerf vague dans la dépression, complétée par une méta-analyse. La demande d'inscription est argumentée à l'aide de 2 études randomisées (D02 et D21) et de 4 études non randomisées (D01, D03, D04 et D23). Ces études ont été réalisées avec des générations précédentes des systèmes de stimulation du nerf vague Cyberonics. Les études D04 et D23 étaient destinées à suivre des populations comparables à celles des études D02 et D21 respectivement. Elles sont examinées en complément des études D02 et D21. Les études D01 (60 patients) et D03 (74 patients) n'étant pas comparatives, elles ne sont pas retenues.

L'étude D02<sup>1</sup> est une étude contrôlée randomisée en double aveugle ayant pour but de comparer l'évolution à 10 semaines du score HRSD<sub>24</sub><sup>2</sup> entre un groupe recevant une stimulation active et un groupe recevant une stimulation factice. Les patients inclus devaient avoir un diagnostic aux termes du DSM-IV<sup>3</sup> de dépression majeure ou de troubles bipolaires I ou II, avec un épisode dépressif d'une durée d'au moins 2 ans et un historique d'au moins 4 épisodes dépressifs. Cette étude a randomisé 235 patients (210 dépressions et 25 troubles bipolaires). Après 10 semaines, 222/235 patients ont été évalués ; le taux d'obtention d'une amélioration ≥50% du score HRSD<sub>24</sub> (critère principal) était de 15,2% dans le groupe sous stimulation active et de 10% dans le groupe recevant la stimulation factice (p=0,25, différence non significative).

L'étude D21<sup>4</sup>, contrôlée randomisée en double aveugle, avait pour but de comparer l'évolution de 3 groupes de patients traités avec différentes intensités de stimulation. Les patients inclus avaient une dépression chronique (au moins 2 ans), récurrente (au moins 2 épisodes) ou un trouble bipolaire. Le critère principal d'efficacité était l'évolution de l'échelle IDS-C<sup>5</sup>, avec une évaluation toutes les 4 semaines entre 2 et 22 semaines (phase aiguë). Le suivi était assuré jusqu'à 50 semaines (phase long terme). Au total 331 patients ont été

---

<sup>1</sup> Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry*. 2005;58: p.347-354.

<sup>2</sup> HRSD<sub>24</sub>: 24-item Hamilton Rating Scale for Depression

<sup>3</sup> *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

<sup>4</sup> Aaronson ST, Carpenter LL, Conway CR, et al. Vagus nerve stimulation therapy randomized to different amounts of electrical charge for treatment-resistant depression: Acute and chronic effects. *Brain Stimul* 2013;6(4): p.631-640

<sup>5</sup> *Inventory of Depressive Symptomatology Clinician administered*

randomisés, 316 ont été suivis à 22 semaines et 298 à 50 semaines. L'analyse en intention de traiter a été menée sur 310 patients. Durant la phase aiguë aucune différence significative n'a été trouvée entre les trois intensités de stimulation. Seule a été notée une amélioration du score médian par rapport à l'inclusion, de l'ordre de 10% pour les mesures faites entre la 10<sup>ème</sup> et la 22<sup>ème</sup> semaine et les 3 groupes.

L'étude D04<sup>6</sup> est une étude de cohorte visant à établir une comparaison indirecte avec les données de l'étude D02. L'objectif était le recrutement d'une cohorte comparable à D02 mais recevant un traitement habituel (médicamenteux, psychothérapie). Le critère principal était l'évolution du score IDS-SR<sub>30</sub><sup>7</sup> sur 12 mois (différent de l'étude D02). Elle a comparé 205 patients de l'étude D02 (suivis 12 mois) et 124 patients recrutés avec les mêmes critères de sélection. Les patients dans les deux groupes n'étaient pas comparables sur certains critères (par exemple le nombre d'épisodes dépressifs répertoriés) mais étaient comparables en termes de score IDS-SR<sub>30</sub>. L'application d'un modèle de régression linéaire sur 12 mois a montré une diminution du score IDS-SR<sub>30</sub> dans le groupe traité de l'ordre de 10 points versus environ 4 points pour le groupe traitements habituels seuls, soit une différence statistique significative. La quantité d'effet est cependant modeste et le niveau de preuve faible.

L'étude D23<sup>8</sup> est une étude prospective comparative non randomisée qui a suivi pendant 5 ans une cohorte de 301 patients recevant un traitement habituel (médicamenteux) et une cohorte de 494 patients (dont 159 issus de l'étude D21) recevant une stimulation du nerf vague en plus du traitement habituel. Les patients inclus avaient eu un épisode majeur actif dépressif de ≥2 ans (dépression unipolaire ou bipolaire) ou une histoire de ≥3 épisodes dépressifs; et ≥4 échecs de traitements antidépresseurs (y compris électrochocs). Le critère principal était l'obtention d'une amélioration ≥50% du score MADRS<sup>9</sup> à tout moment du suivi. Seuls 437 patients (dont 300 recevant une stimulation) parmi les 795 inclus avaient un suivi à 5 ans. Le taux cumulé de réponse au traitement était de 67,6% dans le groupe sous stimulation et de 40,9% dans le groupe contrôle (p<0,001). Le niveau de preuve est faible.

#### **04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES**

##### **4.1.1.2.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES**

Les événements indésirables de la stimulation du nerf vague sont ceux déjà établis dans le traitement de l'épilepsie, dominés par l'altération de la voix (70% des patients), la toux et la dyspnée (20 à 30%). Les études D01 et D21 rapportent également des paresthésies, douleurs in situ et dysphagies fréquentes (de l'ordre de 15-25%), céphalées, pharyngites, nasopharyngites, douleurs au cou, réactions au site d'incision, anxiété, insomnie, nausées vomissements (10 à 15%).

##### **4.1.1.2.2. MATÉRIOVIGILANCE**

Le demandeur ne fournit pas d'analyse des signalements de matériovigilance. En revanche il fait état d'un « rapport de performance » des dispositifs et précise que toutes indications et toutes générations confondues [REDACTED] générateurs ont été implantés dans le monde (dont [REDACTED] dans l'indication de dépression), chez [REDACTED] patients. Hors épuisement de batterie, il estime à [REDACTED] le taux de défaillance technique annuelle pour les générateurs modèle 103 utilisés dans la dépression.

*Au total, deux études contrôlées randomisées ne montrent pas de différence significative d'efficacité entre les groupes traités par stimulation factice ou réelle, ni entre groupes recevant différentes intensités de stimulation.*

<sup>6</sup> George MS, Rush AJ, Marangell LB, et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005;58(5): p.364-373

<sup>7</sup> *Inventory of Depressive Symptomatology – Self Reported*

<sup>8</sup> Aaronson, Scott T., et al. A Five Year Observational Study of Patients with Treatment Resistant Depression Treated with VNS Therapy or Treatment as Usual: Comparative Response and Remission Rates, Duration of Response and Remission. *In press.*

<sup>9</sup> *Montgomery-Åsberg depression rating scale*

*Les effets indésirables de sont identiques à ceux déjà décrits pour le système stimulation du nerf vague utilisé dans le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante.*

*Deux comparaisons indirectes issues de cohortes et sélectionnant certains scores d'efficacité indiquent, avec un faible niveau de preuve, une différence en faveur des groupes recevant une stimulation et un traitement classique par rapport aux groupes recevant un traitement classique seul.*

#### **04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

Des recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge en premier recours des épisodes dépressifs chez l'adulte sont en cours d'élaboration à la HAS<sup>10</sup>.

Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

En 2009 la HAS<sup>11</sup> a défini la prise en charge thérapeutique des troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte et la stratégie thérapeutique :

- Après rémission des symptômes, traitement de maintien par antidépresseurs +/- psychothérapie, pendant une durée de 18 mois à 2 ans (en utilisant la molécule et la posologie ayant permis d'obtenir la rémission des symptômes)
- Lithium en cas d'échec des stratégies précédentes
- Si besoin hospitalisation en milieu psychiatrique
- Electro convulsivothérapie (ECT) en dernier recours

La notion de dépression résistante aux traitements est liée à l'échec de plusieurs traitements pharmacologiques de première intention et/ou par la réponse inadéquate aux traitements de première intention, au terme de 4 à 12 semaines selon les auteurs. En seconde ligne, une revue des recommandations pour la prise en charge de la dépression résistante publiée par l'AHRQ en 2012, identifiait une convergence d'opinions en faveur de traitements pharmacologiques combinés, d'une psychothérapie complémentaire ou encore le recours à l'électroconvulsivothérapie ; en revanche aucune recommandation en faveur de la stimulation du nerf vague, de la stimulation magnétique transcrânienne ou encore de la stimulation cérébrale profonde n'avait été identifiée dans ce travail<sup>12</sup>.

Le diagnostic d'épisode dépressif majeur doit être établi selon les critères des classifications internationales (DSM-IV, ICD-10). L'intensité des symptômes y est appréciée en fonction du nombre, de l'intensité et du retentissement des épisodes dépressifs.

*Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place du système de stimulation du nerf vague dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la dépression.*

#### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

Compte tenu du caractère non concluant des études contrôlées randomisées et du faible niveau de preuve des études non randomisées, l'intérêt du système de stimulation du nerf vague DEMIPULSE associé aux électrodes PERENNIA ne peut être établi dans les indications relatives à la dépression.

<sup>10</sup> Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours. HAS, note de cadrage, mai 2014

<sup>11</sup> ALD 23 « Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte ». HAS, 2009.

<sup>12</sup> Gaynes, Bradley N., and Linda J. Lux. "Primary Care Depression Guidelines and Treatment Resistant Depression: Variations on an Important but Understudied Theme." *Primary Care*, 2012.

## 04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

### 04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La dépression majeure (ou dépression sévère, ou dépression clinique) est un état mélancolique ou un état de tristesse qui persiste dans le temps, pouvant altérer l'état de santé et la qualité de vie. Dans les cas graves, la dépression comporte un risque de suicide.

*La dépression majeure est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Il s'agit d'une affection grave pouvant le cas échéant engager le pronostic vital.*

### 04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Selon l'OMS, le trouble dépressif majeur est très fréquent, touchant environ 450 millions de personnes dans le monde<sup>13</sup>. Il a été estimé que la prévalence de la dépression majeure (selon la classification DSM-IV) était de 14,6% durant la vie et de 5,5 % sur 12 mois dans les pays occidentaux<sup>14</sup>. En France, selon la DREES<sup>15</sup>, la dépression concernerait plus de 3 millions de personnes, dont près de 1,5 million ayant des épisodes d'intensité sévère. La prévalence est estimée entre 5 % et 12 % selon les sources et les outils de mesure utilisés. La HAS a retenu une prévalence de la dépression de 7,8% dans la population âgée de 15 à 78 ans, soit de l'ordre de 1,36 millions de personnes. Le demandeur estime que près de 30%, soit de l'ordre de 400 000 patients, seraient résistants aux traitements, et que 2 000 seraient éligibles à la stimulation du nerf vague.

### 04.2.3. IMPACT

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact sur la santé publique et l'organisation des soins.

### 04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

**L'intérêt thérapeutique du système de stimulation du nerf vague DEMIPULSE associé aux électrodes PERENNIA ne pouvant être établi dans la dépression, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.**

**En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du générateur pour système de stimulation du nerf vague DEMIPULSE modèle 103 est insuffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.**

<sup>13</sup> Organisation mondiale de la santé. Rapport sur la santé dans le monde 2001. La santé mentale : nouvelle conception, nouveaux espoirs. Genève: OMS; 2001. [http://www.who.int/whr/2001/en/whr01\\_fr.pdf](http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_fr.pdf)

<sup>14</sup> Kessler RC, The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health*, 34, p. 119-138.

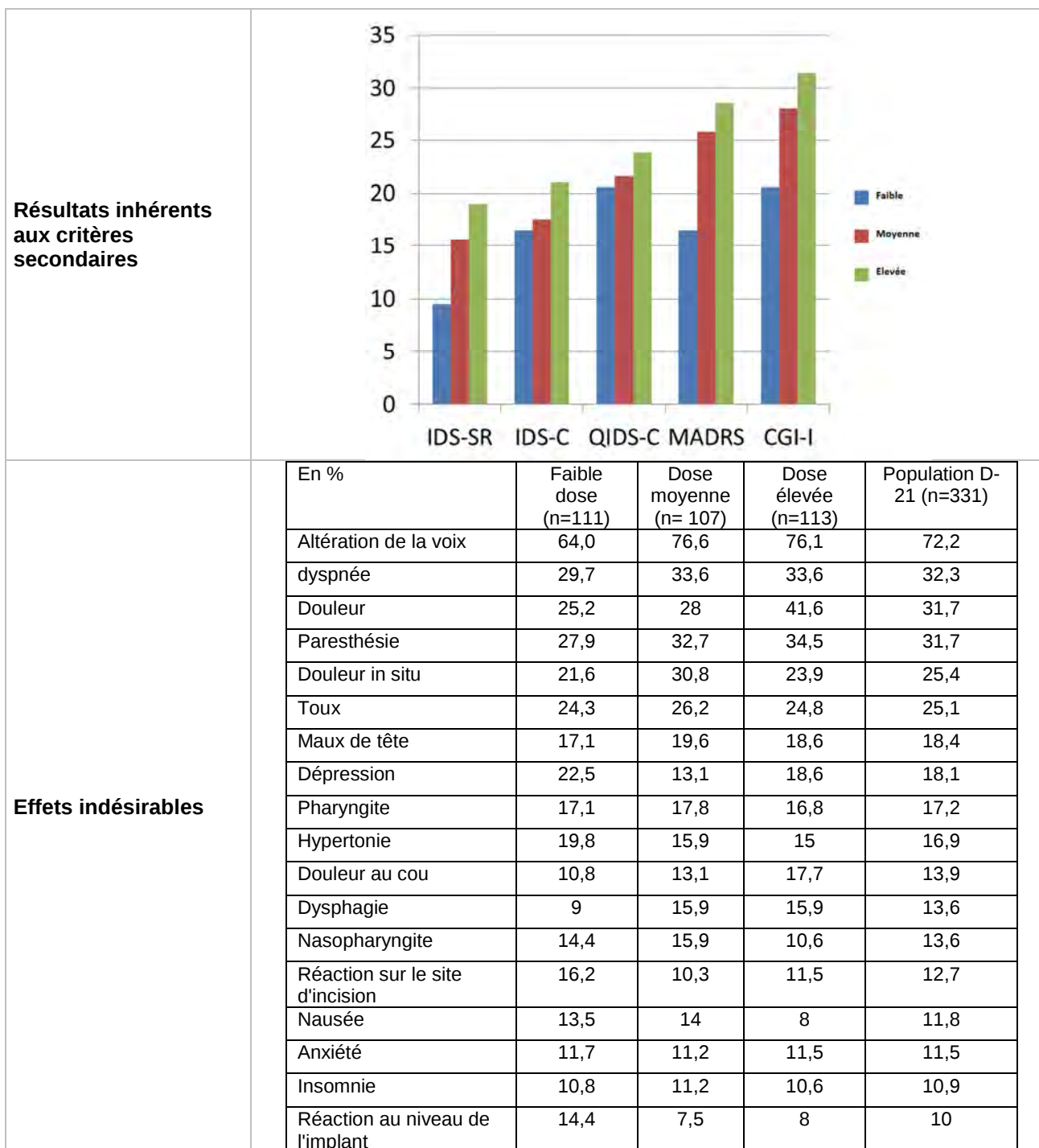
<sup>15</sup> Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Coldefy M, Nestrigue C. La prise en charge de la dépression dans les établissements de santé. Etudes et Résultats 2013;(860).

## ANNEXE I Résumés tabulés - études contrôlées randomisées

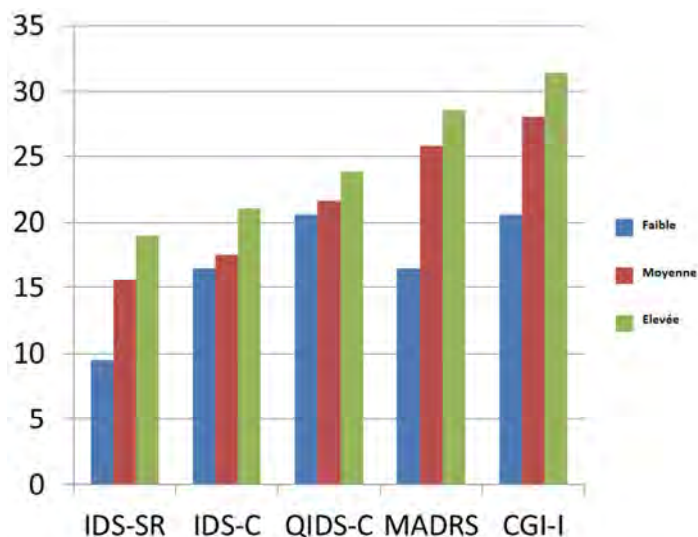
|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------|--|----------|--------------------|-------------------------|---|--------------------------------------|-------|-------|----|-------------------------|-------|-------|----|-------------------------|-------|-------|----|----------------------------------------|-------|------|-------|-----------------------------------------|-------------|-------------|----|----------------------------|-------------|-------------|----|-------------------------------------------|-------------|-------------|----|
| Références                                                 | Etude D02<br>Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. Biol Psychiatry. 2005;58: p.347-354.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Type de l'étude                                            | Essai contrôlé randomisé en double aveugle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Date et durée de l'étude                                   | 24 mois                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Objectif de l'étude                                        | Comparer l'évolution à 10 semaines du score HRSD <sub>24</sub> chez des patients ayant une dépression résistante, entre un groupe recevant une stimulation active et un groupe recevant une stimulation factice.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| METHODE                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Critères de sélection                                      | Trouble dépressif majeur ou trouble bipolaire (critères du DSM-IV) avec score ≥20 sur l'échelle HAMD <sub>24</sub> . L'épisode majeur dépressif des patients devait être chronique ou récurrent. En outre, les patients devaient avoir échoué au moins 2 et au plus 6 traitements antidépresseurs appropriés de différentes catégories au cours de l'épisode dépressif en cours.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Cadre et lieu de l'étude                                   | 21 centres, Etats Unis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Produits étudiés                                           | VNS, modèle non précisé (étude financée par Cyberonics)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Critère de jugement principal                              | Obtention à 10 semaines d'une amélioration ≥50% du score HRSD <sub>24</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Critères de jugement secondaires                           | Mesure du taux de réponse au traitement par évaluation des scores MADRS, IDS-SR30, CGI-I et HRSD <sub>24</sub> à 3, 6, 9, 12 et 24 mois                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Taille de l'échantillon                                    | Calcul non précisé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Méthode de randomisation                                   | Non précisée, 235 patients randomisés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Méthode d'analyse des résultats                            | Comparaison directe avec le test du Chi-2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| RESULTATS                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Nombre de sujets analysés                                  | 222 en termes d'efficacité                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Durée du suivi                                             | Maximum 24 mois                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes | Absence de différence statistique en termes de caractéristiques des patients.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Résultats inhérents au critère de jugement principal       | Obtention d'une amélioration ≥50% du score total HAMD <sub>24</sub> entre le début et la sortie de la phase contrôlée de 15% dans le groupe de traitement actif et de 10% dans le groupe contrôle (p = 0,251, non significatif).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                         |       |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| Résultats inhérents aux critères secondaires               | <table><tr><td>A 3 mois</td><td>Groupe VNS (n=112)</td><td>Groupe contrôle (n=110)</td><td>p</td></tr><tr><td>HRSD<sub>24</sub> (taux de réponse)</td><td>15,2%</td><td>10,0%</td><td>NS</td></tr><tr><td>MADRS (taux de réponse)</td><td>15,2%</td><td>11,0%</td><td>NS</td></tr><tr><td>CGI-I (taux de réponse)</td><td>13,9%</td><td>11,8%</td><td>NS</td></tr><tr><td>IDS-SR<sub>30</sub> (taux de réponse)</td><td>17,0%</td><td>7,3%</td><td>0,032</td></tr><tr><td>HRSD<sub>24</sub> (amélioration vs T0)</td><td>16,3 ± 28,1</td><td>1,53 ± 25,5</td><td>NS</td></tr><tr><td>MADRS (amélioration vs T0)</td><td>17,1 ± 31,2</td><td>12,4 ± 27,1</td><td>NS</td></tr><tr><td>IDS-SR<sub>30</sub> (amélioration vs T0)</td><td>21,2 ± 25,4</td><td>16,3 ± 26,2</td><td>NS</td></tr></table> |                         |       |  | A 3 mois | Groupe VNS (n=112) | Groupe contrôle (n=110) | p | HRSD <sub>24</sub> (taux de réponse) | 15,2% | 10,0% | NS | MADRS (taux de réponse) | 15,2% | 11,0% | NS | CGI-I (taux de réponse) | 13,9% | 11,8% | NS | IDS-SR <sub>30</sub> (taux de réponse) | 17,0% | 7,3% | 0,032 | HRSD <sub>24</sub> (amélioration vs T0) | 16,3 ± 28,1 | 1,53 ± 25,5 | NS | MADRS (amélioration vs T0) | 17,1 ± 31,2 | 12,4 ± 27,1 | NS | IDS-SR <sub>30</sub> (amélioration vs T0) | 21,2 ± 25,4 | 16,3 ± 26,2 | NS |
| A 3 mois                                                   | Groupe VNS (n=112)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Groupe contrôle (n=110) | p     |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| HRSD <sub>24</sub> (taux de réponse)                       | 15,2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 10,0%                   | NS    |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| MADRS (taux de réponse)                                    | 15,2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 11,0%                   | NS    |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| CGI-I (taux de réponse)                                    | 13,9%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 11,8%                   | NS    |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| IDS-SR <sub>30</sub> (taux de réponse)                     | 17,0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7,3%                    | 0,032 |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| HRSD <sub>24</sub> (amélioration vs T0)                    | 16,3 ± 28,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1,53 ± 25,5             | NS    |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| MADRS (amélioration vs T0)                                 | 17,1 ± 31,2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 12,4 ± 27,1             | NS    |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |
| IDS-SR <sub>30</sub> (amélioration vs T0)                  | 21,2 ± 25,4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 16,3 ± 26,2             | NS    |  |          |                    |                         |   |                                      |       |       |    |                         |       |       |    |                         |       |       |    |                                        |       |      |       |                                         |             |             |    |                            |             |             |    |                                           |             |             |    |

| <b>Effets indésirables</b> |                       | Groupe VNS (n=119) | Groupe contrôle (n=116) |
|----------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------------|
|                            | Altération de la voix | 68%                | 38%                     |
|                            | Toux                  | 29%                | 9%                      |
|                            | Dyspnée               | 23%                | 14%                     |
|                            | Dysphagie             | 21%                | 11%                     |
|                            | Douleur au cou        | 21%                | 10%                     |
|                            | Paresthésie           | 16%                | 10%                     |
|                            | Vomissements          | 11%                | 5%                      |
|                            | Laryngospasme         | 11%                | 2%                      |
|                            | Dyspepsie             | 10%                | 5%                      |
|                            | Infection             | 8%                 | 2%                      |
|                            | Palpitations          | 5%                 | 3%                      |

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Références</b>                                                 | Etude D21<br>Aaronson ST, Carpenter LL, Conway CR, et al. Vagus nerve stimulation therapy randomized to different amounts of electrical charge for treatment-resistant depression: Acute and chronic effects. Brain Stimul 2013;6(4): p.631-640                                                                                                       |
| <b>Type de l'étude</b>                                            | Essai contrôlé randomisé en double aveugle                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Date et durée de l'étude</b>                                   | 2013, 12 mois                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Objectif de l'étude</b>                                        | Comparer l'évolution de 3 groupes de patients traités avec différentes intensités de stimulation.                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>METHODE</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Critères de sélection</b>                                      | Diagnostic DSM-IV de trouble unipolaire ou bipolaire de type I ou II ou de dépression chronique (au moins 2 ans), récurrente (au moins 2 épisodes) après échec d'au moins 4 traitements antidépresseurs, score $\geq 20$ sur l'échelle HAMD <sub>28</sub>                                                                                             |
| <b>Cadre et lieu de l'étude</b>                                   | 29 centres, Etats Unis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Produits étudiés</b>                                           | VNS, modèle non précisé (étude financée par Cyberonics)                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Critère de jugement principal</b>                              | Evolution de l'échelle IDS-C entre 2 et 22 semaines (phase aiguë), évaluation toutes les 4 semaines                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Critères de jugement secondaires</b>                           | Evolution moyenne, % de changement et % de répondeurs pour les échelles IDS-C, QIDSC, MADRS, IDS-SR et CGI                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Taille de l'échantillon</b>                                    | Calcul non précisé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Méthode de randomisation</b>                                   | Non précisée, 331 patients randomisés.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Méthode d'analyse des résultats</b>                            | En intention de traiter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>RESULTATS</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Nombre de sujets analysés</b>                                  | 310 patients analysés sur les 316 ayant atteint 22 semaines de suivi ; 298 patients suivis à 50 semaines                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Durée du suivi</b>                                             | 22 semaines (phase aiguë) et 50 semaines (long terme)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</b> | Absence de différence statistique en termes de caractéristiques des patients.                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Résultats inhérents au critère de jugement principal</b>       | Aucune différence significative n'a été trouvée entre les trois intensités de stimulation.<br>Seule a été notée une amélioration du score IDS-C médian par rapport à l'inclusion, de l'ordre de 10% lors des mesures effectuées entre 10 <sup>ème</sup> et la 22 <sup>ème</sup> semaine, pour chaque groupe et pour l'ensemble des patients stimulés. |



Résultats inhérents aux critères secondaires



Effets indésirables