

**COMMISSION NATIONALE D’ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ****AVIS DE LA CNEDiMTS**

29 mai 2018

Faisant suite à l'examen du 6 février 2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 20 février 2018.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 15 mai 2018 et a été adopté le 29 mai 2018.

CONCLUSIONS**PERENNIADURA 303 et PERENNIAFLEX 304, électrodes pour système de stimulation du nerf vague (VNS)**

Demandeur : Livanova France SAS (France)

Fabricant : CYBERONICS Inc. (USA)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

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 Rendu (SR) :	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 :	Electrode PERENNIADURA 302.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V par rapport à l'électrode PERENNIADURA 302.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Registre E 104 Le registre français, dénommé E104, réalisé dans 15 centres français, a suivi de manière prospective 181 patients inclus avec un diagnostic d'épilepsie réfractaire. Entre février 2013 et mars 2015, 179 patients âgés en moyenne de $24,1 \pm 14$ ans (extrêmes : 6 à 59 ans) ont été implantés avec un générateur modèle 102, 102R ou 103. Le suivi était assuré à 6, 12, 18 et 24 mois post implantation. Le critère principal était la proportion de patients ayant une réduction >50% de la fréquence des crises au cours du suivi. Revue Cochrane 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 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.
---------------------	---

Eléments conditionnant le SR:	
– 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 :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible des électrodes PERENNIADURA 303 et PERENNIAFLEX 304 ne peut être estimée avec précision. La population rejointe en primo-implantation, correspondant à celle des générateurs, est de l'ordre de 250 cas par an (stable sur 5 ans).

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Electrodes PERENIADURA 303 et PERENIAFLEX 304.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

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

Les épilepsies pharmaco-résistantes sont définies par la persistance de crises après 2 ans sous traitement adapté, c'est-à-dire ayant comporté au moins 2 antiépileptiques à dose efficace.

Les éléments pouvant conduire à ne pas retenir l'indication de chirurgie intracrânienne peuvent être d'ordre électro-clinique, neuro-radiologique, psychiatrique.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Modèle 302 antérieur dans la gamme.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Dans l'indication des épilepsies pharmaco-résistantes, la Commission a rendu en 2004¹ un avis favorable à l'inscription sur la LPPR du stimulateur du nerf vague NCP modèle 101, accompagné des électrodes bipolaires modèles 300-20 ou 300-30. L'électrode VNS bipolaire a été inscrite sur la LPPR par arrêté du 31 août 2004 (Journal Officiel du 15 /09/2004).

Le renouvellement d'inscription du système NCP a eu lieu en 2010² (JO du 3 février 2011), avec un ajout de références (électrodes VNS bipolaires 302-20 et 302-30).

En 2012³ la Commission a attribué un SA insuffisant aux générateurs 103 et 104 et aux électrodes 303 et 304, au motif de l'absence de données cliniques spécifiques aux dispositifs soumis, les besoins étant par ailleurs couverts par les dispositifs précédents, toujours commercialisés.

En 2014⁴ la Commission a attribué un SA suffisant aux générateurs 103 et 104 et aux électrodes 303 et 304, et une ASA V par rapport à la génération précédente. Dans l'attente des résultats du registre E104, la durée d'inscription proposée était alignée sur celle de la génération précédente, soit jusqu'au 28 février 2015.

¹ Avis du 26 mai 2004, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398546/fr/neurocybernetic-prothesis-ncp-101?xtmc=&xtr=7

² Avis du 5 mai 2010 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_950934/fr/neurocybernetic-prothesis-ncp-04-mai-2010-2380-avis?xtmc=&xtr=4

³³ Avis du 11 septembre 2012, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1252498/fr/demipulse-et-demipulse-duo-perreniadura-et-perreniaflex-11-septembre-2012-4256-avis?xtmc=&xtr=5

⁴ Avis du 22 avril 2014, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1744189/fr/demipulse-modele-103-et-demipulse-duo-modele-104-neurostimulateurs-du-nerf-vague?xtmc=&xtr=1

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif Médical Implantable Actif (DMIA), notification par KEMA Medical (n° 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.

PERENNIADURA 303 et PERENNIAFLEX 304 sont des électrodes à simple broche compatibles avec les générateurs modèles 102, 103 et 106. L'électrode PERENNIAFLEX s'utilise en primo implantation. PERENNIADURA est un complément de gamme destiné à remplacer des électrodes PERENNIAFLEX brisées.

PERENNIADURA 303 et PERENNIAFLEX 304 sont une évolution de l'électrode 302 conçues pour être plus résistantes.

03.3. 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.

03.4. ACTES ASSOCIES

Les actes correspondant à l'implantation d'un neurostimulateur du nerf vague figurent au chapitre 01.05.01.05 « Actes thérapeutiques sur le nerf vague » de la Classification Commune des Actes Médicaux :

ADLA001 :	Implantation d'un stimulateur du nerf vague, par abord direct
ADKA001 :	Changement d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct
ADGA001 :	Ablation d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct

04 SERVICE RENDU

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 DE L'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 (E03⁵ et E05⁶) 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 ouverte⁷ 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 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*

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ 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.

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, avait été mis en place en juin 2013, mais aucune information sur l'efficacité du traitement n'était encore disponible.

Une étude⁸ 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 avait constaté le faible niveau de preuve des études disponibles et la disparité des résultats⁹. 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).

Etudes examinées en 2015 (dossier Aspire SR106) :

Une étude spécifique au générateur Aspire SR 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. Cet objectif a été considéré atteint. Le taux de faux positifs était compris entre 0,5 et 7,2 détections / heure.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES

Registre E104

Le demandeur a fourni les résultats du registre E104, réalisé dans 15 centres français, ayant suivi de manière prospective 181 patients inclus avec un diagnostic d'épilepsie réfractaire. Entre février 2013 et mars 2015, 179 patients âgés en moyenne de 24,1 ± 14 ans (extrêmes : 6 à 59 ans) ont été implantés avec un générateur modèle 102, 102R ou 103. Rapportés au PMSI, environ 50% des patients implantés en France au cours de cette période ont été inclus dans le registre.

⁸ 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.

⁹ 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

Le suivi était assuré à 6, 12, 18 et 24 mois post implantation. Le critère principal était la proportion de patients ayant une réduction >50% de la fréquence des crises au cours du suivi. Les critères secondaires comprenaient l'évaluation de la sévérité des crises, de l'état de santé, de la qualité de vie et du profil de sécurité et tolérance de la stimulation VNS.

Au total, 157 patients ont été suivis à 2 ans et 24 sorties d'étude ont été enregistrées (8 sorties à la demande des patients, 4 sur initiative de l'investigateur, 3 pour violation du protocole, 2 pour effets indésirables, 1 cas de défaillance du dispositif et 6 pour d'autres raisons).

Au terme du registre 167 patients ont été évalués en per protocol à au moins une visite de contrôle, et une réduction >50% de la fréquence des crises lors du dernier contrôle disponible a été notée dans 72 cas (43% de répondeurs au traitement). Une analyse complémentaire en sous-groupe chez les patients de moins de 18 ans (77 patients) rapporte un taux de réponse de 51% (39 répondeurs).

La sévérité des crises évaluée selon l'échelle NHS-3 est interprétée par les promoteurs comme montrant une amélioration globale ainsi que dans certains sous-groupes, mais cette interprétation est critiquable du fait des faibles effectifs et de résultats variables dans le temps.

La qualité de vie évaluée selon le score QOLIE-31P indique une amélioration à 12, 18 et 24 mois de suivi pour les patients adultes. Le score QOLIE-48-AD utilisé chez les enfants de 11 à 17 ans indique, uniquement à 18 mois de suivi, une amélioration du score global et des composants fonctionnement physique, mémoire/concentration, comportement scolaire et perception de la santé. Les données de consommation médicamenteuse ne montrent aucune diminution des traitements au cours du suivi.

Revue Cochrane

Une revue Cochrane¹⁰, 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.

Le demandeur a également identifié une méta-analyse¹¹ publiée en 2015, incluant 4 études contrôlées randomisées parues entre 1995 et 2012, déjà analysées par la Commission et portant sur un total de 402 patients. Cette méta-analyse constate une amélioration significative de la réduction du nombre de crises des patients adultes recevant une stimulation « forte » par rapport à ceux recevant une stimulation « faible ». Cette différence n'est pas retrouvée chez l'enfant.

Enfin 5 études rétrospectives^{12 13 14 15 16} publiées entre 2014 et 2017 sont fournies, dont le critère principal était la réduction de $\geq 50\%$ de la fréquence des crises. Compte tenu de leur faible niveau de preuve ces études ne sont pas détaillées.

¹⁰ Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AJ. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Cochrane Epilepsy Group, 2015.

¹¹ Ghani et al. Meta-analysis of vagus nerve stimulation treatment for epilepsy: correlation between device setting parameters and acute response. Childs Nerv Syst. 2015 Dec;31(12):2291-304

¹² Gurbani et al. Neuromodulation Therapy with Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy: A 2-Year Efficacy Analysis Study in Patients under 12 Years of Age. Epilepsy Res Treat. 2016;2016:9709056

¹³ Serdaroglu et al. Long term effect of vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: an extended follow-up. Childs Nerv Syst. 2016 Apr;32(4):641-646

¹⁴ Champeaux et al. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: A retrospective bicentric cohort study of 101 patients operated on between 1999 and 2010. Neurochirurgie. 2016 Jun;62(3):146-150

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. 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%).

Le registre français E104 a répertorié 317 événements indésirables survenus chez 118 patients, dont 90 classés sérieux et survenus chez 52 patients (29%). Quatre patients ont été retirés de l'étude suite aux événements indésirables (cas : douleur au site de stimulation, perte d'appétit avec perte de poids, inflammation et infection autour du DM, extrusion du DM). Aucun décès n'est survenu.

Les événements sérieux et touchant plus de 3% de la population étaient les suivants :

<i>Nature de l'évènement indésirable</i>	<i>Nombre (fréquence)</i>
Aggravation des convulsions	40 (22,3 %)
Toux	14 (7,8 %)
Dysphonie	14 (7,8 %)
Fatigue	10 (5,6 %)
Perte de poids	9 (5 %)
Dyspnée	8 (4,5 %)
Etat de mal épileptique	7 (3,9 %)
Douleurs oropharyngées	6 (3,4 %)

Un cas de « *dislocation du DM* » a été signalé. Une réimplantation du dispositif, un remplacement et un repositionnement ont été nécessaires.

L'étude Orosz et al ayant suivi 347 patients pédiatriques sur 2 ans a identifié les événements indésirables suivants chez 77 enfants :

- convulsions, non considérées comme liées au dispositif (n=30 ; 8,5%),
- dommages sur la sonde (n=19; 5,4%),
- changement de dispositif médical (n=15; 4,2%),
- retrait de dispositif médical (n=13; 3,7%),
- infection liée au dispositif (n=9; 2,5%),
- complication liée au dispositif (n=6; 1,7%),
- problème lié à la sonde du dispositif (n=4; 1,1%),
- dysphonie (n=3 ; 0,8%).

4.1.1.3.2. MATÉRIOVIGILANCE

Les signalements de matériovigilance depuis 2012 concernant les électrodes 303 et 304 période identifient principalement des cas d'augmentation de la fréquence des crises (36 cas dans le monde) et de stimulation douloureuse (14 cas).

Au total, par rapport à la précédente évaluation, les résultats du registre français E104 et des données de tolérance (issues de notamment de la matériovigilance) ont été fournis. Les données d'efficacité à moyen 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 données fournies ne permettent pas d'identifier les patients répondeurs.

¹⁵ Kim et al. An interictal EEG can predict the outcome of vagus nerve stimulation therapy for children with intractable epilepsy. Childs Nerv Syst. 2017 Jan;33(1):145-151

¹⁶ Orosz et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. Epilepsia. 2014 Oct;55(10):1576-84

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'ANAES¹⁷ 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.

Un traitement neurochirurgical (curatif ou palliatif) peut être proposé aux patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante invalidante. La chirurgie curative consiste en l'exérèse d'un foyer épileptogène cortical, unique, limité et défini. Elle s'adresse aux patients ayant une épilepsie partielle pharmaco-résistante grave. La résection corticale envisagée ne doit pas créer de déficit neurologique ou cognitif inacceptable. La chirurgie palliative consiste à sectionner les voies de transmission de la propagation de la décharge épileptique (ex : callosotomie, transection sous piale). Elle s'adresse aux patients ayant une épilepsie généralisée ou une épilepsie partielle non candidate à la chirurgie curative, ou après échec de la chirurgie de résection.

La stimulation du nerf vague gauche est un traitement palliatif symptomatique, en association aux traitements pharmacologiques, qui peut être proposée à certains patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante invalidante et qui ne peuvent pas bénéficier d'une chirurgie. Les données disponibles ne permettent pas d'établir le profil-type du patient répondeur.

Au total, la Commission estime que la stimulation du nerf vague a un intérêt dans la stratégie thérapeutique, en tant que un traitement de dernière ligne dans la prise en charge de l'épilepsie, en cas de pharmaco-résistance et lorsque l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien ne peut être retenue.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique aux électrodes PERENNIADURA 303 et PERENNIAFLEX 304.

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,

¹⁷ 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.

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 jeune¹⁸.

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.

L'épilepsie est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence estimée de l'épilepsie est environ de 5 ‰ à 10 ‰. L'incidence annuelle estimée de l'épilepsie est environ de 50 cas pour 100 000 habitants. Elle varie selon l'âge (courbe d'incidence en U) avec une fréquence plus grande chez l'enfant et le sujet âgé (>100 cas pour 100 000) que chez l'adulte de 30 à 50 ans (< 30 cas pour 100 000).

L'épilepsie concerne environ 500 000 personnes en France, dont 20 à 30 % sont pharmaco-résistantes. Dans la conférence de consensus de l'ANAES² publiée en 2004, le nombre de patients épileptiques pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical serait de 1125 à 6000.

En termes d'incidence, il était estimé que 450 nouveaux patients par an pourraient bénéficier d'une intervention chirurgicale (indication non superposable à la stimulation du nerf vague).

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 les précédentes générations de systèmes de VNS.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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 rendu des électrodes PERENNIADURA 303 et PERENNIAFLEX 304 est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

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).

¹⁸ Haute Autorité de Santé. *Guide Affection de Longue Durée. Epilepsies graves*. Juillet 2007. Accessible sur : <http://www.has-sante.fr>

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 RENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

Electrode PERENNIADURA 302.

06.2. NIVEAU D'ASR

Il n'y a pas de données comparatives concernant les électrodes.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport à l'électrode PERENNIADURA modèle 302.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

D'après les données du PMSI (cf. épidémiologie), la population rejointe de l'ensemble des générateurs pour système de stimulation du nerf vague est de l'ordre de 250 nouveaux cas par an. Les électrodes références 303 et 304 étant compatibles avec l'ensemble des stimulateurs utilisés en primo-implantation, elles ont la même population rejointe.

Les données du PMSI recensent (hors CMD24) les actes suivants :

Libellé	Codage CCAM	Année				
		2012	2013	2014	2015	2016
Implantation d'un stimulateur du nerf vague, par abord direct	ADLA001	236	260	260	266	243
Changement d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct	ADKA001	88	105	115	124	136
Ablation d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct	ADGA001	25	32	42	42	50

Ainsi, tous modèles de générateurs confondus, les données du PMSI indiquent des primo-implantations stables à environ 250 cas annuels. Or l'implantation des électrodes se fait lors de la primo-implantation et le changement de générateur n'entraîne pas de renouvellement des électrodes.

Au total, la population cible des électrodes PERENNIADURA 303 et PERENNIAFLEX 304 ne peut être estimée avec précision. La population rejointe en primo-implantation, correspondant à celle des générateurs, est de l'ordre de 250 cas par an (stable sur 5 ans).