

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

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

Demipulse 103 et Demipulse 104, générateurs 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 :	Autres boîtiers de stimulation du nerf vague déjà pris en charge sur la LPPR.
Amélioration du SR :	Chez l'adulte : ASR de niveau V par rapport aux boîtiers de VNS déjà pris en charge sur la LPPR. Chez l'enfant : ASR de niveau IV par rapport aux boîtiers de VNS déjà pris en charge sur la LPPR.
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 :	Au total, la population cible des générateurs DEMIPULSE modèles 103 et 104 ne peut être estimée avec précision. La population rejointe (primo-implantation et renouvellement) est estimée à environ 200 patients par an (en augmentation depuis 2012, liée aux renouvellements de générateurs).

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

Générateurs DEMIPULSE modèles 103 et 104.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

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 pharmacorésistantes 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.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Autres boîtiers de VNS déjà pris en charge sur la LPP.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

En 2004 la Commission a rendu un avis favorable à l'inscription du stimulateur du nerf vague NCP modèle 101 sur la LPPR¹, puis à l'inscription du stimulateur du nerf vague NCP modèle 102² (miniaturisation du modèle 101) le 1^{er} décembre 2004. Le stimulateur du nerf vague NCP et l'électrode VNS bipolaire ont été inscrits sur la LPPR par arrêté du 31 août 2004 paru au Journal Officiel du 15 septembre 2004.

En 2010³ la Commission s'est prononcée pour le renouvellement d'inscription du système pour 5 ans (JO du 3 février 2011), avec ajout de références (générateurs NCP modèles 102 et 102R ; électrode VNS bipolaire 302-20 et 302-30).

En 2012⁴ 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 2014⁵ 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 1^{er} décembre 2004 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398602/fr/neurocybernetic-prothesis-ncp-102?xtmc=&xtr=6

³ 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

⁴ 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

⁵ 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

En 2015⁶ la Commission a attribué un SA suffisant au générateur Aspire SR 106 (évolution du modèle 102), avec une ASA V par rapport aux modèles 102 / 102R.

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 LPPR.

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.

Par rapport aux versions 102, 102/R et ASPIRE SR 106, les générateurs 103 et 104 sont plus compacts et ont une pile de plus faible capacité (pile au monofluorure de carbone et au lithium d'une capacité maximum d'environ 1 A/h au lieu de 1,7 A/h).

Modèle	102/102R	Aspire 106 SR	103/104
Date de mise sur le marché	2003	2014	2012
Longueur (mm)	52/58	52	32/39
Epaisseur (mm)	6,9	6,9	6,9
Poids (g)	25/27	25	16/17
Volume (cm ³)	14/16	14	8/10
Capacité nominale de la pile (A/h)	1,7	1,7	1

La plus grande compacité est présentée comme un avantage pour des patients pédiatriques ou de petite corpulence. A titre d'information le demandeur a fourni les estimations de longévité suivantes en fonction de 3 types de réglages :

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

Le générateur 103 est compatible avec l'électrode 302 (déjà inscrite sur la LPPR) et les électrodes PerreniaFLEX (modèle 304) et PerreniaDURA (modèle 303) à simple broche. Il est conçu pour la primo implantation et pour le remplacement de générateurs en fin de vie.

⁶ Avis du 17 novembre 2015 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2573681/fr/aspiresr-modele-106?xtmc=&xtcr=4

Le générateur 104 est compatible avec l'électrode à double broche 300 (non commercialisée). Il permet de remplacer des générateurs d'ancienne génération (modèles 100, 101 ou 102R).

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 (E03⁷ et E05⁸) 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 »	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.

⁷ 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.

⁸ 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.

La sécurité et l'efficacité à long terme de la stimulation du nerf vague reposait sur les résultats à 3 ans d'une étude ouverte⁹ 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 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.

⁹ 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.

Une étude¹⁰ 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 résultats¹¹. 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.

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 enregistrés (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

¹⁰ 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.

¹¹ 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

complémentaire en sous-groupe chez les patients de moins de 18 ans (77 patients) rapporte un taux de réponse de 51% (39 répondants).

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 Cochrane¹², 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-analyse¹³ 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^{14 15 16 17 18} 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.

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%).

¹² Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AJ. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Cochrane Epilepsy Group, 2015.

¹³ 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

¹⁴ 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

¹⁵ 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

¹⁶ 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

¹⁷ 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

¹⁸ 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

Le registre français E104 a répertorié 317 évènements 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 évènements 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 évènements 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. MATERIOVIGILANCE

Les signalements de matériovigilance depuis 2012 concernant les générateurs 103 et 104 identifient principalement des cas d'augmentation de la fréquence des crises (17 cas européens et 86 cas cumulés dans le monde) et de stimulation douloureuse (11 cas dans le monde).

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.

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'ANAES¹⁹ 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.

¹⁹ 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.

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 de l'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.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique aux générateurs DEMIPULSE modèles 103 et 104.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique qui se caractérise par la répétition de crises d'épilepsie, liées à une décharge électrique excessive des neurones cérébraux. L'épilepsie peut être chronique, invalidante et évolutive. Sa gravité dépend de nombreux facteurs, comme son étiologie (type de syndrome épileptique), le type de crises (durée, fréquence des crises, altération de la conscience) ou la résistance au traitement. L'épilepsie constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune²⁰.

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. ÉPIDEMIOLOGIE 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).

²⁰ Haute Autorité de Santé. *Guide Affection de Longue Durée. Epilepsies graves*. Juillet 2007. Accessible sur : <http://www.has-sante.fr>

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 générateurs DEMIPULSE 103 et 104 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).

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.

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.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Autres boîtiers de VNS déjà pris en charge sur la LPPR.

06.2. NIVEAU D'ASR

Il n'y a pas de données comparant les générateurs modèles 103 et 104 aux autres boîtiers de VNS déjà pris en charge sur la LPPR. Leur intérêt est une meilleure acceptabilité chez l'enfant et l'adulte de faible corpulence, liée à la compacité et à la légèreté de ces

générateurs. Cette caractéristique nécessite cependant une pile de capacité réduite, obligeant à accepter une durée de vie du dispositif plus courte et un remplacement à plus court terme. Compte tenu de leur compacité, les générateurs 103 et 104 ont un intérêt particulier chez l'enfant.

La Commission s'est prononcée, par rapport aux autres boîtiers de VNS déjà pris en charge sur la LPPR, pour :

- une absence d'amélioration du Service Rendu (ASR V) chez l'adulte ;
- une amélioration du Service Rendu mineure (ASR IV) chez l'enfant.

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

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible des générateurs DEMIPULSE 103 et 104. A titre informatif, la population cible globale de la première génération inscrite à la LPP (modèle NCP 101) avait été estimée en 2004, sur avis d'expert, à 600 patients par an²¹. Par la suite, la population cible spécifiquement pédiatrique avait été estimée sur avis d'expert à 50 patients en 2014²².

D'autre part, 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

Tous modèles de générateurs confondus, les données du PMSI indiquent des primo-implantations stables à environ 250 cas annuels, et de l'ordre de 140 changements de générateurs par an (en hausse constante : 88 remplacements en 2012 et 136 en 2016).

Ainsi, la population rejointe de l'ensemble des patients bénéficiant d'un générateur pour système de stimulation du nerf vague est de l'ordre de 250 nouveaux cas par an. Par ailleurs les données de la base ATIH montrent une activité globale de pose (primo-implantation et remplacement) équilibrée entre les stimulateurs modèles 102/102R d'une part (189 unités en 2016), et les modèles 103/104 d'autre part (194 unités en 2016).

Ainsi, par extrapolation de ces données, la population rejointe des générateurs 103/104 (pédiatrique et d'adultes de faible corpulence) est estimée à :

– $250/2 = 125$ patients par an en primo-implantation (activité stable),

²¹ Avis de la Commission du 26 mai 2004. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398546/fr/neurocybernetic-prothesis-ncp-101?xtmc=&xtcr=7

²² Avis de la Commission 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=&xtcr=1

- $140/2 = 70$ patients par an en renouvellement de générateurs (activité en croissance).

Soit une population rejointe totale d'environ 200 patients par an en primo-implantation et en renouvellement.

Au total, la population cible des générateurs DEMIPULSE modèles 103 et 104 ne peut être estimée avec précision. La population rejointe (primo-implantation et renouvellement) est estimée à environ 200 patients par an (en augmentation depuis 2012, liée aux renouvellements de générateurs).