

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

7 avril 2020

Faisant suite à l'examen du 11/02/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 25/02/2020.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 07/04/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 07/04/2020.

CONCLUSIONS

ASPIRESR 106, système de stimulation du nerf vague gauche

Demandeur : LIVANOVA SAS (France)

Fabricant : LIVANOVA USA, INC (Etats-Unis)

Générateur ASPIRESR modèle 106

Indication retenue :	Enfant ou adulte atteint d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en électroencéphalogramme) 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.
Service Rendu (SR) :	Suffisant
Comparateurs retenus :	Générateurs DEMIPULSE (modèles 103 et 104) actuellement pris en charge sur la LPP.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<p>Données non spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wang et al. 2018 : méta-analyse de 16 études (n=1080 patients) ayant évalué le taux de patients répondeurs à la stimulation du nerf vague (VNS). - Kawai et al. 2017 : registre prospectif multicentrique observationnel incluant 385 patients. Les critères de jugement analysés à 3, 6, 12, 24 et 36 mois étaient la variation de la fréquence des crises et le taux de patients répondeurs à la VNS. - Registre E-104 : étude post-inscription ayant suivi de manière prospective 181 patients avec un diagnostic d'épilepsie réfractaire avec un générateur modèle 102, 102R ou 103. Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une réduction >50% de la fréquence des crises à 2 ans. <p>Données spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fisher et al. 2016 : étude prospective multicentrique en ouvert ayant inclus 20 patients. Les critères évalués à 3, 6 et 12 mois de suivi étaient la fréquence et la sévérité des crises, les événements indésirables, la médication antiépileptique et la qualité de vie. - Hamilton et al. 2018 : étude de cohorte monocentrique rétrospective ayant inclus 151 patients répartis en 2 groupes (primo-implantation et renouvellement). Le critère évalué était la variation de la fréquence de crises avant par rapport à après l'implantation du générateur ASPIRESR. - Kulju et al. 2018, Tzadok et al. 2019 : registres rétrospectifs monocentriques (n=14 patients et 46 patients respectivement) ayant évalué le taux de patients répondeurs implantés avec le générateur ASPIRESR.
----------------------------	--

Éléments conditionnant le SR :	<p>- Spécifications techniques :</p> <p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>- Modalités de prescription et d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 monitorage vidéo-EEG permettant des enregistrements de longue durée (24 heures) ; - Ce spécialiste (neurologue ou pédiatre qualifié comme ci-dessus) doit : <ol style="list-style-type: none"> 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 d'un traitement par 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 l'acte de pose du stimulateur. <p>Le dispositif doit être implanté par un neurochirurgien, ou un chirurgien spécialisé en ORL et chirurgie cervico-faciale. Celui-ci doit avoir reçu une formation spécifique de pose de stimulateur du nerf vague auprès d'une équipe ayant l'expérience dans la pose de ce dispositif.</p> <p>Le suivi du patient doit être assuré par un neurologue ou un pédiatre ayant les compétences définies pour poser l'indication.</p>
---------------------------------------	--

Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Au total, la population cible du générateur ASPIRESR modèle 106 ne peut être estimée avec précision. La population rejointe (primo-implantation et renouvellement) est estimée à environ 500 patients par an (en augmentation depuis 2017).

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription et de 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 (LPPR dans la suite du document).

La demande de modification des conditions d'inscription concerne la possibilité d'implantation de ASPIRESR 106 par un chirurgien ORL.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Générateur ASPIRESR, modèle 106.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante : « Enfant ou adulte atteint d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en électroencéphalogramme) 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

Générateurs DEMIPULSE (modèles 103 et 104) actuellement pris en charge sur la LPP.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande de renouvellement d'inscription du générateur ASPIRESR, modèle 106.

Pour rappel, la Commission avait octroyé au dispositif ASPIRESR (modèle 106) un service attendu (SA) suffisant avec une amélioration de service attendu (ASA) de niveau V dans son avis du 17 novembre 2015¹.

La prise en charge du neurostimulateur par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 23/03/2017² (Journal officiel du 28/03/2017) : Neurostimulateur du nerf vague gauche, LIVANOVA, ASPIRE SR 106 (code LPP 3402756).

¹Avis de la CNEDiMTS du 17 novembre 2015. ASPIRE SR 106, système de stimulation du nerf vague. [[lien](#)]

²Arrêté du 23 mars 2017 portant inscription du neurostimulateur du nerf vague ASPIRE SR 106 de la société LIVANOVA France SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. Publié au Journal Officiel de la République Française le 28/03/2017 [[lien](#)]

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif Médical Implantable Actif (DMIA), DEKRA (n°0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

Le générateur d'impulsions est un dispositif implantable multi-programmable qui transmet des signaux électriques au nerf vague gauche. Il est placé dans une poche sous-cutanée, dans la région sous-claviculaire gauche. Ce générateur est un boîtier en titane hermétiquement scellé et ayant subi des tests d'étanchéité.

Les signaux électriques émis par le générateur d'impulsions sont transmis au nerf vague gauche via l'électrode, qui est reliée au générateur après tunnelisation sous-cutanée depuis le cou jusqu'à la poitrine. Le générateur d'impulsions est doté de circuits intégrés reliés à des semi-conducteurs en oxyde métallique complémentaires, notamment un microprocesseur. Le générateur peut être identifié par radiographie.

Tableau 1 : Caractéristiques techniques du générateur ASPIRESR

Caractéristiques	Modèle 106
Longueur (mm)	52
Hauteur (mm)	52
Epaisseur (mm)	6,9
Poids (g)	25
Capacité nominale de la pile (A/h)	1,7

Le générateur ASPIRESR peut fonctionner en mode Normal : une stimulation de cycle planifiée entre les moments d'utilisation et d'arrêt programmables et en mode Aimant : stimulation à la demande.

Par rapport aux versions précédentes (modèles 103 et 104), le générateur ASPIRESR ajoute un algorithme de détection automatique de crise : AutoStim. Ce mode est fondé sur le monitoring du rythme cardiaque avec une sensibilité ajustable qui doit être définie pour chaque patient.

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 / renouvellement / ablation 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 (CCAM version 60 applicable au 1^{er} janvier 2020)³.

³ CNAMTS - CCAM version 60 applicable au 01.01.2020 [[lien](#)]

Il s'agit des actes suivants :

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

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

Dans son avis du 17 novembre 2015¹, la Commission avait octroyé au dispositif ASPIRESR (modèle 106) un SA suffisant avec une ASA de niveau V, par rapport aux modèles 102 et 102R, pour une durée d'inscription de 3 ans.

La Commission s'était basée sur les éléments suivants :

- Une étude spécifique, non comparative, ayant 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.
- Une revue Cochrane publiée en 2015, fondée sur une recherche protocolisée des bases de données en septembre 2013.

La Commission avait conditionné le renouvellement du dispositif ASPIRESR à la « Communication des résultats du registre national E104 ».

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Quatre publications non spécifiques ont été fournies par le demandeur.

Les 3 publications suivantes ont été retenues :

- Une méta-analyse (Wang et al.⁴) ;
- Un registre prospectif multicentrique (Kawai et al.⁵) ;
- Le rapport de synthèse et le protocole du registre post-inscription E-104.

Une revue systématique (Dibué-Adjei et al.⁶), évaluant la stimulation du nerf vague (VNS) sur les patients atteints de *status epilepticus* réfractaire et super-réfractaire, n'a pas été retenue en raison des nombreuses limites méthodologiques de l'analyse (absence de description des hypothèses et du calcul du nombre de sujets décrits dans l'étude *a priori*).

Wang et al.⁴ (2018)

Méthode

Il s'agit d'une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la thérapie VNS sur la fréquence des crises de patients atteints d'épilepsies pharmacorésistantes. Les systèmes de VNS implantés n'étaient pas précisés dans cette méta-analyse.

Résultats

Seize études, totalisant 1080 patients, ont été retenues. Les caractéristiques des études sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des études sélectionnées

Etude	Année	Patients (N)	Femmes/ Hommes	Age (années)	Suivi (années)
Liu	2018	63	42/21	5-60	1
Chrastina	2018	103	56/47	>18	1
Fujimoto	2017	56	20/36	24	>2
Hilderink	2017	39	24/15	>18	1,67 (0,67-2)
Liu	2017	32	11/21	19±9	1
Maria	2016	85	36/49	33	1,5
Kim	2016	58	17/41	10,9±4,6	8,4±3,9
Ching	2013	100	39/61	44,21±12,46	12
Menascu	2013	36	NA	36,4 ± 21,6	1,5
Burakgazi	2011	46	23/23	45,35±12,73	5,20 (4,78)
Qiabi	2011	34	20/14	29,9 (16-57)	>1
Ghaemi	2010	144	77/67	23,7±13,4	1
Kabir	2009	69	24/45	10,69 (3-16)	3,81 (2,46)
Kossoff	2007	30	18/12	9,5 (4-24)	1 (0,04-8)
Herdt	2006	138	71/67	30 (4-59)	>1
Janszky	2004	47	25/22	22,7±11,6	>1

Le critère de jugement principal était le **taux de patients répondeurs** à la VNS défini par une réduction de la fréquence des crises d'épilepsie d'au moins 50 % par rapport au taux initial. Sur les 16 publications retenues, 53,5% des patients (568/1061) ont été considérés comme répondeurs.

⁴ Wang HJ, Tan G, Zhu LN, Chen D, Xu D, Chu SS et al. Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. Seizure. 2019 Mar;66:53-60. doi: 10.1016/j.seizure.2019.02.010. Epub 2019 Feb 15.

⁵ Kawai K, Tanaka T, Baba H, Bunker M, Ikeda A, Inoue Y et al. Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry. Epileptic Disord. 2017 Sep 1;19(3):327-338.

⁶ Dibué-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T, Vonck K, Trinka E. Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus - A systematic review. Brain Stimul. 2019 Sep - Oct;12(5):1101-1110.

Le taux de patients répondeurs à la VNS a été analysé en fonction de la durée de suivi :

- 33,99% à 6 mois ;
- 43,42% à 12 mois ;
- 46,50% à 2 ans ;
- 63,31% à 3 ans ;
- 54,64% à 4 ans ;
- 70,37% à 6 ans ;
- 82,90% à 12 ans.

Les effectifs des patients analysés ne sont pas rapportés.

Des critères de jugement secondaires ont été définis comme suit :

- Durée des crises d'épilepsie ;
- Age à l'implantation de la VNS ;
- Type de crises ;
- Etiologie ;
- Antécédents de chirurgie antiépileptique.

L'âge d'implantation a été rapporté dans 14 études (n=906 patients), à l'exception de Menascu et al. et Herdt et al. La différence moyenne standardisée de l'âge des patients au moment de l'implantation entre les patients répondeurs et les non répondeurs était de -0,075 (IC_{95%} : [0,220 ; 0,069]). Aucune hétérogénéité n'a été retrouvée pour ce critère ($I_2=0\%$).

Pour les autres critères de jugement secondaires, l'analyse des résultats a été réalisée avec moins de 50% des études retenues. Ces résultats ne sont pas décrits.

Commentaires

Cette méta-analyse rapporte un taux de réponse à la VNS au travers de 16 études. Il s'agit d'un résultat observationnel ne permettant pas de comparer l'efficacité de la VNS par rapport à la stratégie thérapeutique optimale sans VNS.

De plus, les plans expérimentaux des 16 études retenues diffèrent entre eux, limitant l'interprétation possible des résultats. Parmi les études incluses, il n'y avait pas d'essai contrôlé randomisé et la plupart étaient des études rétrospectives.

Kawai et al.⁵ (2017)

Méthode

Il s'agit d'un registre prospectif observationnel multicentrique ayant inclus 385 patients, entre 2010 et 2012, au Japon. L'objectif de ce registre était d'évaluer l'efficacité à long terme de la VNS chez des patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante.

Les critères de jugement analysés à 3, 6, 12, 24 et 36 mois étaient les suivants :

- La variation de la fréquence des crises (tous types confondus) exprimée en pourcentage de variation par rapport à la fréquence de base ;
- Le taux de patients répondeurs défini par un taux de réduction des crises ≥ 50 %.

Aucun critère d'inclusion des patients n'a été défini. Les systèmes VNS implantés étaient les modèles DEMIPULSE (103) et ASPIRE HC (105).

Résultats

Sur les 385 patients inclus, 23 ont été exclus de l'analyse pour les raisons suivantes : changement du générateur d'impulsions (n=15), sortie d'étude (n=5), arythmie (n=2), échec des tests post-implantation (n=1).

Parmi les 362 patients ayant complété le suivi, l'âge médian était de 23 ans avec une majorité d'hommes (59%). La fréquence médiane des crises à l'inclusion était de 10,3 par semaine.

Concernant la variation de la fréquence des crises par rapport à l'inclusion, les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois	36 mois
Pourcentage de variation des fréquences des crises (médiane), %	25	41	53,3	60	66,7

La proportion de patients répondeurs a été rapportée à 12, 24 et 36 mois. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	12 mois	24 mois	36 mois
Pourcentage de patients répondeurs, %	55,8	57,7	58,8

Concernant les critères de jugement secondaires analysés :

- Aucune valeur numérique n'a été rapportée pour l'évaluation de la déficience cognitive, des troubles comportementaux ou mentaux ou de statut social. Ces critères de jugement ne sont donc pas rapportés ;
- Les résultats de qualité de vie ont été auto-évalués ou évalués par la famille du patient. Une « amélioration » ou une « nette amélioration » ont été rapportées après 3, 6, 12, 24 et 36 mois de traitement pour respectivement 35,9%, 37,9%, 44,3%, 51,1% et 54,7% des patients. Cependant, aucune méthodologie pour l'analyse statistique de ces résultats n'ayant été définie *a priori*, un risque de biais d'interprétation ne peut être écarté ;
- Le nombre médian d'antiépileptiques pris par patients était de 3 ;
- Le fardeau global de la médication antiépileptique (somme totale des doses d'antiépileptiques utilisés / dose standard) était respectivement de 2,40, 2,35, 2,39, 2,51, et 2,49 à 3, 6, 12, 24 et 36 mois de suivi.

Commentaires

L'interprétation des résultats de cette étude doit prendre en compte les limites suivantes :

- L'absence de critères de sélection des patients induisant un biais de sélection ;
- L'absence de bras contrôle ;
- Les patients traités en ouvert.

Registre E-104

Il s'agit de l'étude post-inscription demandée par la Commission dans son avis du 1^{er} décembre 2004⁷ comme suit :

« *La Commission demande la réalisation, sous le contrôle d'une structure scientifique indépendante, d'un registre portant sur les systèmes 101 et 102, apportant des données épidémiologiques sur la population implantée (documentant notamment les caractéristiques du syndrome épileptique en cause) et les résultats de la stimulation (efficacité, effets secondaires, incidents/accidents, taux de réintervention, etc...).*

Ce registre a été mis en place en juin 2013. Des résultats intermédiaires ont été analysés par la Commission dans son avis du 17 novembre 2015¹. Aucune conclusion sur l'efficacité du système n'était disponible dans ce rapport intermédiaire.

⁷ Avis de la CEPP du 1^{er} décembre 2004. Stimulateur du nerf vague NeuroCybernetic Prothesis (NCP) 102 et 102R et électrode VNS bipolaire. [\[lien\]](#)

Les données complètes de ce registre ont déjà été analysées dans le cadre de l'avis du renouvellement d'inscription des générateurs DEMIPULSE⁸ (modèles 103 et 104) :

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 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 NHS3⁹ 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-31P¹⁰ indique une amélioration à 12, 18 et 24 mois de suivi pour les patients adultes. Le score QOLIE-48-AD¹¹ 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.

⁸ Avis de la CNEDiMTS du 29 mai 2018. Demipulse 103 et Demipulse 104, générateurs pour système de stimulation du nerf vague (VNS). [[lien](#)]

⁹ NHS3 (*National Hospital Seizure Severity Scale*) : évaluation par un médecin lors d'un entretien avec un témoin des crises du patient. Sept facteurs liés aux crises sont évalués et un score de 1 à 27 est établi. Plus ce score est élevé, plus les crises sont considérées comme sévères.

¹⁰ Quality of Life in Epilepsy (ages 18 and over)

¹¹ Quality of Life in Epilepsy (ages 12 – 17)

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Six nouvelles publications spécifiques ont été fournies par le demandeur.

Les 4 études suivantes ont été retenues

- L'étude prospective multicentrique de Fisher et al.¹² ;
- Les 3 études de cohorte rétrospective monocentrique de Hamilton et al.¹³, de Kulju et al.¹⁴ et de Tzadok et al.¹⁵.

Les 2 publications de Ravan et al.^{16,17} n'ont pas été retenues. Il s'agit d'analyses exploratoires à partir de 2 études (Fisher et al.¹² et Boon et al.¹⁸) visant à évaluer la sévérité des crises chez des patients traités par ASPIRESR. L'aspect rétrospectif et monocentrique de ces 2 analyses rend l'interprétation des résultats très limitée. De plus, les critères de jugement analysés sont des critères non cliniques ne permettant pas d'évaluer, avec la puissance nécessaire, l'intérêt du générateur ASPIRESR et de l'apport de la fonction AutoStim dans la prise en charge des patients atteints d'épilepsie.

Fisher et al.¹² (2016)

Méthode

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique réalisée en ouvert. L'objectif était d'évaluer la performance et la sécurité de la fonction AutoStim pendant 3 à 5 jours en unité de surveillance d'épilepsie.

Les critères de jugement définis pour cette étude étaient la fréquence et la sévérité des crises (tous types confondus), les événements indésirables, la médication antiépileptique et la qualité de vie. Ces critères ont été évalués à 3, 6 et 12 mois de suivi.

Les patients ont été inclus selon les critère suivants :

- Age ≥ 12 ans ;
- Profil épileptique pharmaco-résistant ;
- Présenter des crises partielles.

Résultats

L'étude a inclus 20 patients implantés avec le générateur ASPIRESR. L'âge moyen de ces patients était de $35,6 \pm 14,1$ ans [21 ; 69] avec une répartition homme/femme de 12/8. Concernant l'étiologie des crises d'épilepsie, elle était partielle idiopathie (n=8), partielle symptomatique (n=10) ou cryptogénique (n=2).

Le taux de patients répondeurs a été défini comme étant le nombre de patients avec une réduction d'au moins 50 % des crises par rapport au niveau basal. Ce taux était de 20% (4/20) à 3 mois, 35% (7/20) à 6 mois et 50% (10/20) à 12 mois.

La sévérité des crises d'épilepsie a été évaluée via le score SSQ¹⁹ et l'échelle NHS3⁹. Aucune valeur numérique n'a été rapportée pour le score SSQ. Concernant le score NHS3, l'analyse

¹² Fisher RS, Afra P, Macken M, Minecan DN, Bagić A, Benbadis SR, et al. Automatic Vagus Nerve Stimulation Triggered by Ictal Tachycardia: Clinical Outcomes and Device Performance--The U.S. E-37 Trial. Neuromodulation. 2016 Feb;19(2):188-95.

¹³ Hamilton P, Soryal I, Dhahri P, Wimalachandra W, Leat A, Hughes D et al. Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR® (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. Seizure. 2018 May;58:120-126

¹⁴ Kulju T, Haapasalo J, Rainesalo S, Lehtimäki K, Peltola J. Autostimulation in Vagus Nerve Stimulator Treatment: Modulating Neuromodulation. Neuromodulation. 2019 Jul;22(5):630-637.

¹⁵ Tzadok M, Harush A, Nissenkorn A, Zauberman Y, Feldman Z, Ben-Ze'ev B. Clinical outcomes of closed-loop vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. Seizure. 2019 Oct;71:140-144.

¹⁶ Ravan M, Sabesan S, D'Cruz O. On Quantitative Biomarkers of VNS Therapy Using EEG and ECG Signals. IEEE Trans Biomed Eng. 2017 Feb;64(2):419-428.

¹⁷ Ravan M. Investigating the correlation between short-term effectiveness of VNS Therapy in reducing the severity of seizures and long-term responsiveness. Epilepsy Res. 2017 Jul;133:46-53.

¹⁸ Boon P, Vonck K, van Rijckevorsel K, El Tahry R, Elger CE, Mullatti Net al. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. Seizure 2015, 32 p. 52-61.

¹⁹ SSQ : Seizure Severity Questionnaire

montre une réduction médiane de la sévérité pour les crises partielles complexes avec une réduction de -2 points à 3 mois, -0,5 points à 6 mois et -1 point à 12 mois de suivi

La qualité de vie des patients a été évaluée ave l'échelle QOLIE-31P mais aucune valeur numérique n'a été rapportée dans l'étude.

Une analyse de l'interaction potentielle des médicaments antiépileptiques sur les résultats cliniques a été réalisée. Ainsi, le pourcentage médian d'implication des médicaments dans l'amélioration des résultats était nul (0%) lors du suivi à 3 et 6 mois et de 3% lors de la visite à 12 mois.

Commentaires

Cette étude présente des faiblesses méthodologiques avec comme principale limite l'absence de description des hypothèses et de calcul du nombre de sujets décrits dans l'étude *a priori*. Une autre limite concerne la multiplicité des critères de jugement qui entraîne une perte de puissance pour l'interprétation des résultats. Enfin, le faible nombre de patients inclus et l'absence de randomisation ne permettent pas de conclure sur la performance et la sécurité de la fonction AutoStim.

Kulju et al.¹⁴ (2018)

Méthode

L'objectif de cette étude était d'évaluer rétrospectivement l'efficacité du système AutoStim sur la fréquence de crises d'épilepsie et de mesurer la consommation d'énergie du générateur ASPIRESR.

Résultats

Quatorze patients ont été inclus et suivis sur une période moyenne de $18,1 \pm 8,1$ mois [7 ; 32]. Ces patients étaient déjà traités avec un système VNS, mais de génération antérieure (modèles 102 ou 103) sans la fonction AutoStim. Ces patients étaient considérés comme répondeurs (réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises d'épilepsie). Ils ont tous eu un renouvellement de générateur avec le modèle 106, intégrant la fonction AutoStim.

La fréquence des crises d'épilepsie a été comptabilisée en moyenne mensuelle pendant 6 mois consécutifs, avec pour référence la fréquence moyenne mensuelle des crises épilepsie pendant 12 mois avec l'ancien modèle du VNS.

Les résultats sont rapportés pour 11 des 14 patients inclus. Cinq patients ne présentaient aucun changement dans la fréquence des crises, 4 patients présentant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises et 2 patients déclarant une réduction de la gravité des crises.

Commentaires

Dans ce contexte d'étude monocentrique rétrospective, il existe un risque important de biais de sélection des patients. De plus, le faible nombre de patients inclus et leurs profils cliniques hétérogènes limitent l'interprétation des résultats obtenus. Cette étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité de la fonction AutoStim du générateur ASPIRESR en termes de réduction de la fréquence des crises.

Hamilton et al.¹³ (2018)

Méthode

Cette étude de cohorte monocentrique rétrospective avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du générateur ASPIRESR en comparant 2 cohortes : des patients primo-implantés avec le générateur ASPISER et des patients recevant un générateur ASPIRESR en remplacement d'une version de générateur de VNS antérieure.

Pour chaque cohorte, la variation de la fréquence de crises a été comparée avant et après l'implantation du générateur ASPIRESR.

Résultats

Sur les 151 patients traités par ASPIRESR au cours des trois années de recrutement :

- 77 patients ont été inclus dans la cohorte primo-implantation ;
- 71 patients ont été inclus dans la cohorte renouvellement.

A la fin du suivi, 26 patients (34%) de la cohorte primo-implantation étaient encore en phase de titration et 9 patients (13%) de la cohorte renouvellement ont fait ajuster leurs paramètres AutoStim. Après exclusion de ces patients, un total de 113 patients a été analysé dans l'étude :

- 51 patients pour la cohorte primo implantation avec une durée de suivi moyenne de 13 mois ;
- 62 patients pour la cohorte renouvellement avec une durée de suivi moyenne de 21 mois.

Les résultats concernant la variation de la fréquence des crises pour chaque cohorte sont présentés dans le tableau suivant :

Cohorte	Période	Nombre médian de crises/ans, (Intervalle)
Primo-implantation	Pré-implantation (n=51)	192 (48 ; 720)
	Post-implantation ASPIRESR (n=49)	64 (18 ; 216)
	Variation fréquence de crises (n=49)	-30 (-348 ; -8)
Renouvellement	Pré-implantation VNS (n=61)	336 (84 ; 1680)
	Post-implantation VNS (n=61)	90 (12 ; 672)
	Variation fréquence de crises (n=60)	-114 (-579 ; -10)
Renouvellement	Post-implantation ASPIRESR (n=59)	72 (12 ; 480)
	Variation fréquence de crises entre les périodes « post-implantation VNS » vs. « post-implantation ASPIRESR » (n=59)	0 (-42 ; 0)

Commentaires

L'aspect rétrospectif, non randomisé de cette analyse est l'une des principales limites pour l'analyse des résultats en introduisant un potentiel biais de sélection des patients. Ce biais est accentué par l'absence de randomisation entre les patients des 2 cohortes. De plus, les patients ont été inclus par un seul centre ce qui représente une perte de puissance pour l'analyse. L'étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité du générateur ASPIRESR.

Tzadok et al.¹⁵ (2019)

Méthode

Cette étude rétrospective monocentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du générateur ASPIRESR dans une population de patients suivis dans une unité de neurologie pédiatrique. L'évaluation s'est fondée sur le taux de patients répondeurs (réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises) suite à l'implantation du générateur ASPIRESR.

Résultats

Entre 2015 et 2017, 46 patients ont été inclus pour cette analyse avec 29 patients primo-implantés et 17 patients implantés dans le cadre d'un renouvellement du générateur de VNS. L'âge moyen de ces patients était de $15,7 \pm 5,8$ ans [5 ; 31], avec un âge moyen à l'implantation de $14 \pm 5,8$ ans [4 ; 29]. Ces patients ont été suivis pendant, en moyenne, $13 \pm 7,5$ mois. A l'issue de ce suivi, le taux de patients répondeurs était de 60,9% (28/46).

Commentaires

Les résultats du critère « taux de patients répondeurs » sont difficilement interprétables en raison du caractère rétrospectif et monocentrique de l'étude. De plus, le recueil des données patients est biaisé car il reposait sur les visites de routine dont la fréquence et la programmation différaient pour chaque patient. Cette étude ne permet donc pas de conclure avec précision sur l'efficacité du générateur ASPIRESR.

En conclusion, les données fournies par le demandeur ne remettent pas en cause l'efficacité du générateur ASPIRESR modèle 106 dans la prise en charge de patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante.

Néanmoins, les études cliniques impliquant l'évaluation de la fonction AutoStim ne permettent pas de démontrer l'intérêt supplémentaire apporté par cette fonction dans la prise en charge de l'épilepsie étant donné les nombreuses limites soulevées.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Dans l'étude **Kawai et al.⁵**, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient un changement dans la voix ou enrouement (n=58 ; 15,1%) et la toux (n=50 ; 13,0%). Ces événements se sont produits le plus souvent au début de la stimulation, puis moins fréquemment au cours du traitement. Quatorze patients sont décédés durant l'étude et pour 6 d'entre eux la cause du décès était due à la mort subite et inexpliquée en épilepsie (MSIE).

Dans le registre français **E104**, 317 événements indésirables ont été rapportés chez 118 patients, dont 90, classés sérieux, sont 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.

Dans l'étude de **Fisher et al.¹²**, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la dysphonie (n=7 ; 35%), les convulsions (n=6 ; 30%) et la douleur oropharyngée (n=3 ; 15%). Deux événements indésirables sévères liés à l'implantation ont été relevés par les investigateurs : cellulite de plaies d'incision et hématomes postopératoires.

Dans l'étude de **Hamilton et al.¹³**, les événements indésirables rapportés étaient une parésie transitoire des cordes vocales (n=4 ; 2,6%) et un cas de migration de la sonde (0,7%).

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Le nombre d'événements déclarés par le demandeur, en France, pour le stimulateur ASPIRESR modèle 106 depuis sa commercialisation en 2017 est de 16.

La description de ces événements est présentée dans le tableau suivant :

Type d'événements rapportés en France	N
Toux	3
Dysphagie	2
Dyspnée	1
Infection	1
Spasme musculaire	1
Nausées	1
Douleur	1
Stimulation douloureuse	1
Protrusion de générateur	1
Paralysie des cordes vocales	1

Type d'événements rapportés en France	N
Vomissements	1
Fibrose	1
Nécessité d'acte chirurgical	1

Dans le monde, le fabricant a rapporté 6738 d'événements indésirables depuis le début de la commercialisation de ASPIRESR, en 2014. Les évènements les plus fréquemment rapportés ($n > 900$) sont des stimulations douloureuses, des douleurs ou encore une augmentation de la fréquence des crises.

La Commission, tenant compte de la gravité de la pathologie, estime que le rapport effet thérapeutique / effets indésirables du générateur ASPIRESR modèle 106 est favorable à son utilisation dans le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante et invalidante.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de première intention de l'épilepsie repose sur les médicaments antiépileptiques, utilisés en monothérapie ou en association. Les épilepsies non contrôlées par des moyens pharmacologiques sont dites réfractaires ou pharmaco-résistantes.

Dans une conférence de consensus de l'ANAES²⁰ 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 pharmacorésistantes, 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, transsection sous piale). Elle s'adresse aux patients ayant une épilepsie généralisée ou une épilepsie partielle non candidate à la chirurgie curative, ou après échec de la chirurgie de résection.

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

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

²⁰ 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.

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 au générateur ASPIRESR modèle 106.

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 jeune.

La mortalité des patients ayant une épilepsie pharmaco-résistante est 5 fois supérieure à celle de la population générale.

Globalement, la durée de vie moyenne d'un patient épileptique est légèrement inférieure à celle de la population générale, principalement du fait du risque de décès accidentel au décours d'une crise (noyade, chute, accident). Quant aux morts subites inattendues (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*), spécifiques de certaines formes d'épilepsie, elles restent rares (30 000 par an dans le monde, 115 en 5 ans en France)²¹.

Les autres manifestations de l'épilepsie sont les troubles cognitifs (troubles de la mémoire, du langage, de l'attention...), troubles de l'humeur (dont la dépression) ou troubles du comportement. Lorsqu'elles surviennent durant l'enfance et l'adolescence, période de maturation cérébrale, les crises à répétition peuvent engendrer des troubles neuropsychologiques et neurodéveloppementaux parfois sévères.

A mentionner également, la gravité du *status epilepticus* (ou état de mal épileptique), qui correspond à la complication médicale la plus redoutée de l'épilepsie, constitue une urgence thérapeutique pour le neurologue car engageant le pronostic vital et fonctionnel du patient de par l'augmentation du risque de séquelles neurologiques définitives. L'état de mal épileptique est défini comme une crise épileptique qui persiste de manière prolongée (au-delà de dix minutes) ou qui se répète suffisamment (constatation de trois crises successives) pour empêcher une reprise de conscience entre les épisodes. Les enfants ont plus de risques d'avoir un *status epilepticus*.

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

²¹INSERM – Dossier Epilepsie 2018 [[lien](#)]

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 pharmacorésistantes. Dans la conférence de consensus de l'ANAES²⁰, 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

Le générateur ASPIRESR modèle 106 a un intérêt pour la santé publique compte tenu de la gravité, du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par l'épilepsie pharmaco-résistante lorsque l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu du générateur ASPIRESR modèle 106 est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient l'indication suivante :

Enfant ou adulte atteint d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en électroencéphalogramme) 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.

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 monitorage vidéo-EEG permettant des enregistrements de longue durée (24 heures).

Ce spécialiste (neurologue ou pédiatre qualifié comme ci-dessus) doit :

4. S'être assuré du caractère invalidant et pharmaco-résistant de l'épilepsie ;
5. Avoir discuté le dossier du patient avec une équipe ayant l'expérience du bilan préchirurgical de l'épilepsie, cette discussion conduisant à ne pas retenir l'indication d'un traitement par chirurgie intracrânienne de son épilepsie ;
6. Avoir pris l'avis du chirurgien et de l'anesthésiste pour s'assurer de l'absence de contre-indication à l'acte de pose du stimulateur.

Le dispositif doit être implanté par un neurochirurgien, ou un chirurgien spécialisé en ORL et chirurgie cervico-faciale. Celui-ci doit avoir reçu une formation spécifique de pose de stimulateur du nerf vague auprès d'une équipe ayant l'expérience dans la pose de ce 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

Le générateur ASPIRESR modèle 106 étant une évolution des générateurs DEMIPULSE (modèles 103 et 104), les comparateurs retenus par la CNEDiMTS sont les générateurs DEMIPULSE (modèles 103 et 104).

Comparateurs : Générateurs DEMIPULSE (modèles 103 et 104) actuellement pris en charge sur la LPP.

06.2. NIVEAU D'ASR

Les études fournies ne permettent pas d'évaluer la supériorité du générateur ASPIRESR modèle 106 par rapport aux générateurs DEMIPULSE (modèles 103 et 104).

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux générateurs DEMIPULSE (modèles 103 et 104) actuellement pris en charge sur la LPP.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUVELLEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible du générateur ASPIRESR modèle 106.

Une analyse des données du PMSI recensent (hors CMD24) les actes suivants :

Libellé de l'acte	Codage CCAM	Année				
		2014	2015	2016	2017	2018
Implantation d'un stimulateur du nerf vague, par abord direct	ADLA001	260	266	243	323	381
Changement d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct	ADKA001	115	124	136	182	212
Ablation d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct	ADGA001	42	42	50	58	56

Tous modèles de générateurs confondus, les données du PMSI indiquent une augmentation des primo-implantations en 2017 et 2018. Le nombre moyen de générateurs implantés par an en 2017 et 2018 est de 350. En parallèle, le nombre de remplacements de générateurs a également augmenté depuis 2017 (de l'ordre de 200 changements de générateurs par an actuellement).

Par ailleurs les données de la base ATIH rapporte une activité globale de pose (primo-implantation et remplacement) du générateur ASPIRESR modèle 106 d'environ 500 unités en 2018 et en 2019.

Ainsi, par extrapolation de ces données, la population rejoints du générateur ASPIRESR modèle 106 est estimée à :

- $500 \times (350/550) \approx 320$ patients par an en primo-implantation,
- $500 \times (200/550) \approx 180$ patients par an en renouvellement de générateurs

Au total, la population cible du générateur ASPIRESR modèle 106 ne peut être estimée avec précision.

La population rejoints (primo-implantation et renouvellement) est estimée à environ 500 patients par an (en augmentation depuis 2017).