

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****ASPIRE SR 106**

Générateur d'impulsions pour système de stimulation du nerf vague

Renouvellement d'inscription

LPPR

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 20 janvier 2026

Faisant suite à l'examen du 20 janvier 2026, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 20 janvier 2026.

Demandeur : LivaNova SAS (France)

Fabricant : LivaNova USA, INC (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues	Enfant ou adulte atteint d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en électroencéphalogramme) invalidante et pharmacorésistante 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	Les générateurs de stimulation du nerf vague SENTIVA et SENTIVA DUO inscrits sur la LPPR.
Amélioration du Service Rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 07/04/2020, les données suivantes ont été analysées : Données non spécifiques :

- Registre norvégien / étude NORPulse : ce registre national avait notamment pour objectif d'évaluer le taux de réponse à long terme à la thérapie ; il a inclus 462 patients (53% d'adultes et 47% d'enfants), implantés entre 1993 et 2012. La durée de suivi médiane était de 75 mois et la cohorte représentait environ 90% des implantations en Norvège sur la période considérée. A 6 mois, 436 patients étaient toujours implantés et 428 avaient un suivi complet.
- Revue systématique avec méta-analyse Mao et al. 2021 : l'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité à court et long terme ainsi que la tolérance de la stimulation du nerf vague chez les patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante, par rapport à leur état initial ; la revue a inclus 61 études (5223 patients), comprenant 6 études contrôlées randomisées avec procédure de simple ou double insu, 2 études contrôlées randomisées ouvertes, 10 études prospectives et 43 études rétrospectives.
- Revue systématique avec méta-analyse Batson et al. 2022 : l'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la stimulation du nerf vague en complément des antiépileptiques chez les adultes atteints d'épilepsie pharmacorésistante, comparée à la poursuite du traitement médicamenteux seul ; la revue a inclus 10 études portant sur 736 patients, dont 4 études contrôlées randomisées (433 patients, suivi maximal de 3 à 12 mois) et 6 études observationnelles (303 patients, avec 3 à 32 mois de suivi).

Données spécifiques :

Aucune étude spécifique à ASPIRE SR 106 n'est fournie.

Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)

– Spécifications techniques

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

– Modalités de prescription et d'utilisation

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable ASPIRE SR 106 est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.

Études 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

La population cible ne peut être estimée, en l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication. À titre informatif, la population rejointe de l'ensemble des générateurs pour systèmes de stimulation du nerf vague est estimée à environ 600 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Actes associés	6
4. Service Rendu (SR)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	13
4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)	15
5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)	15
5.1 Spécifications techniques minimales	15
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	15
6. Amélioration du Service Rendu (ASR)	17
6.1 Comparateurs retenus	17
6.2 Niveau d'ASR	17
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	17
8. Durée d'inscription proposée	17
9. Population cible	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – janvier 2026

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Modèle	Descriptif du produit	Référence
Générateur ASPIRE SR	Système de stimulation du nerf vague gauche	Générateur Aspire SR modèle 106

Code IUD-ID : 542502575VNSIPGHL

1.3 Conditionnement

Unitaire stérile.

Le générateur (objet de la demande), la sonde/électrode, l'ensemble d'accessoires et l'outil de tunnelisation sont stérilisés au gaz plasma de peroxyde d'hydrogène.

Modalités d'élimination en fin de vie ou d'utilisation les dispositifs :

- Les produits à usage unique sont mis en décharge
- Les emballages en papier sont recyclés et les emballages en plastique sont mis en décharge.
- Le recyclage est recommandé pour les composants recyclés ou recyclables (métaux, plastiques, fibres), y compris pour le contenu des emballages.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

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 ».

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les générateurs de stimulation du nerf vague SENTIVA et SENTIVA DUO inscrits sur la LPPR

1.4.3 ASR revendiquée

ASR V (absence d'amélioration).

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la deuxième demande de renouvellement sur la LPPR de ASPIRE SR 106.

ASPIRE SR (modèle 106) a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 17/11/2015¹. La Commission avait émis un avis favorable avec une amélioration du service attendu (ASA) de niveau V. 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).

ASPIRE SR 106 a été évalué par la Commission en date du 7 avril 2020³ pour son premier renouvellement d'inscription. La Commission avait émis un avis favorable avec une amélioration du service rendu (ASR) de niveau V. La prise en charge du neurostimulateur par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 26/10/2020⁴ (Journal officiel du 28/10/2020).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Dispositif Médical Implantable Actif (DMIA), notification par DEKRA Certification B.V. (n° 0344), Pays-Bas. Marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CE ou directive 90/385/CEE (notification par DEKRA Certification B.V. (n°0344), Pays-Bas), dont l'échéance initiale était le 26 mai 2024. Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues au règlement (EU) 2017/745 modifié, sous réserve de respecter les conditions de l'article 120.3 quater du règlement (EU) 2017/745.

3.2 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.

Caractéristiques techniques	ASPIRE SR (modèle 106)	SENTIVA (1000) / SENTIVA DUO (1000 D)
Longueur (mm)	52	45
Hauteur (mm)	52	32/39
Epaisseur (mm)	6,9	6,9
Poids (g)	25	16/17
Capacité nominale de la pile (A/h)	1,7	1

¹ [Avis de la Commission du 15/11/2015 relatif à AspireSR modèle 106, stimulateur du nerf vague. HAS ; 2015.](#)

² [Arrêté 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 - Légifrance](#)

³ [Avis de la Commission du 07/04/2020 relatif à ASPIRESR 106, stimulateur du nerf vague gauche. HAS ; 2020.](#)

⁴ [Arrêté du 26 octobre 2020 portant renouvellement d'inscription et modification des conditions d'inscription du système de stimulation du nerf vague gauche ASPIRE SR 106 de la société LIVANOVA inscrit au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance](#)

Le générateur peut fonctionner en mode « *Normal* » (stimulation planifiée entre les moments d'utilisation et d'arrêt) et en mode « *Aimant* » (stimulation à la demande).

Par rapport aux versions précédentes (modèles 103 et 104), le générateur ASPIRE SR 106 ajoute le mode AutoStim, avec un algorithme de détection automatique de crise. Ce mode est fondé sur le monitoring du rythme cardiaque avec une sensibilité ajustable qui doit être définie pour chaque patient. La fonction AutoStim est contre-indiquée chez les patients sujets à des arythmies significatives du point de vue clinique ou dont les traitements interfèrent avec les réactions normales intrinsèques du rythme cardiaque.

Aucune estimation précise de la durée de vie de la batterie n'est disponible. Celle-ci varie en fonction des réglages choisis ainsi que d'autres paramètres tels que l'impédance de la sonde ou l'utilisation de la fonction AutoStim. Selon une fiche d'information patient publiée par le CHU du Québec⁵, la durée de vie des générateurs d'impulsions est cependant estimée entre 5 et 10 ans.

Le générateur ASPIRE SR 106 est compatible avec les électrodes modèles 302, 303 et 304.

3.3 Fonctions assurées

Stimulation du nerf vague avec déclenchement automatique fondé sur des variations de rythme cardiaque. La compréhension de l'effet antiépileptique de la stimulation demeure incomplète⁶.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), les actes associés à l'implantation / renouvellement / ablation d'un neurostimulateur du nerf vague figurent au chapitre 01.05.01.05 « *Actes thérapeutiques sur le nerf vague* ».

ADLA001	Implantation d'un stimulateur du nerf vague, par abord direct 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 Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale Environnement : équipe multidisciplinaire Recueil prospectif de données : nécessaire
ADKA001	Changement d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord Avec ou sans : changement d'électrode 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 Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale Environnement : équipe multidisciplinaire Recueil prospectif de données : nécessaire
ADGA001	Ablation d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct Avec ou sans : ablation d'électrode

⁵ [Stimulateur du nerf vague | CHU de Québec-Université Laval](#)

⁶ Carron R, Roncon P, Lagarde S, Dibué M, Zanello M, Bartolomei F. Latest views on the mechanisms of action of surgically implanted cervical vagal nerve stimulation in epilepsy. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2023, 26(3), 498-506.

4. Service Rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué le générateur ASPIRE SR 106 à deux reprises :

	Avis du 17/11/2015⁷:
Indications retenues	Enfant ou adulte atteint d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en électroencéphalogramme - EEG) invalidante et pharmacorésistante 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.
SA	Suffisant
ASA/Comparateurs	V par rapport aux modèles antérieurs 102 et 102R
Données analysées	– Une étude spécifique au générateur AspireSR 106, 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 avait inclus 35 patients (31 implantés). Le suivi consistait en 3 à 5 jours d'évaluation sous monitoring en unité spécialisée et un suivi post implantation de 2 ans. L'objectif principal était de s'assurer que l'utilisation de la fonction AutoStim avec une sensibilité de détection des crises > 80% pouvait être obtenue avec au moins un réglage lorsque les crises correspondent à la définition de la tachycardie ictale, ainsi que de chiffrer la fréquence horaire de faux positifs. – Une revue Cochrane publiée en 2015, fondée sur une recherche protocolisée des bases de données en septembre 2013, a retenu les conclusions suivantes : – Le traitement 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.
Conditions de renouvellement	Communication des résultats du registre national E104 (commencé avec es modèles 102 et 102R).

	Avis 07/04/2020⁸:
Indications retenues	Inchangée (cf. supra)

⁷ Avis de la Commission du 15/11/2015 relatif à AspireSR modèle 106, stimulateur du nerf vague. HAS ; 2015.

⁸ Avis de la Commission du 07/04/2020 relatif à ASPIRESR 106, stimulateur du nerf vague gauche. HAS ; 2020.

SR	Suffisant
ASR / Comparateurs	ASR V par rapport aux générateurs DEMIPULSE (modèles 103 et 104) actuellement pris en charge sur la LPP.
Données analysées	Données non spécifiques : – 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. Données spécifiques : – 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.
Conditions de renouvellement	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.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Un rapport de registre et deux méta-analyses sont retenues pour analyse. Une revue systématique et deux études rétrospectives concernant la stimulation du nerf vague dans l'indication n'ont pas été retenues.

Registre norvégien / étude NORPulse (Kostov et al 2022) ⁹

Ce registre national avait pour objectif d'évaluer sur le long terme l'efficacité de la stimulation du nerf vague et de déterminer les groupes de patients obtenant le plus de bénéfices cliniques. Le critère de jugement principal était la réduction du nombre de crises d'épilepsie après implantation. Pour les critères de jugement secondaires, les patients étaient stratifiés selon leur profil de réponse à la stimulation (répondeurs constants, répondeurs fluctuants et non-répondeurs).

Le registre a inclus 462 patients (53% d'adultes et 47% d'enfants) implantés entre 1993 et 2012¹⁰ (54% étaient atteints d'épilepsie focalisée, 43% d'épilepsie généralisée et 3% indéterminée). La durée de

⁹ Norwegian population-based study of long-term effects, safety, and predictors of response of vagus nerve stimulation treatment in drug-resistant epilepsy: The NORPulse study. Kostov KH, Kostov H, Larsson PG, Henning O, Eckmann CAC, Lossius MI, Peltola J. *Epilepsia*. 2022 Feb;63(2):414-425

¹⁰ Les données extraites correspondent aux enregistrements disponibles en 2017.

suivi médiane était de 75 mois et la cohorte représentait environ 90% des implantations en Norvège sur la période. A 6 mois, 436 patients étaient implantés, 13 étaient perdus de vue et 428 avaient un suivi complet ; à 60 mois le suivi était disponible pour 320 patients.

Critère de jugement principal : % de patients répondeurs par classe de réduction des crises (analyse en *per protocol* selon la classification modifiée de McHugh¹¹ ; *RC si répondeurs constants*) :

Classe de % réduction des crises	6 mois (n=428)	12 mois (n=424)	24 mois (n=398)	36 mois (n=354)	60 mois (n=320)
Classe III (≥ 50 % et < 75 %)	29,2%	41,8%	52,5%	55,9%	58,7%
<i>Classe III RC</i>	22,8%	31,3%	40,0%	41,6%	43,8%
Classe II (≥ 75%)	7,5%	17,1%	25,8%	30,6%	35,8%
<i>Classe II RC</i>	5,5%	13,7%	21,5%	25,8%	30,4%
Classe I (absence de crises)	1,6%	3,2%	5,5%	7,1%	10,5%
<i>Classe I RC</i>	0,9%	2,3%	4,6%	5,9%	8,9%

L'étude indique une progression générale du taux de réponse sur la durée du suivi ; ce résultat est à pondérer par le nombre de perdus de vue (13 entre l'inclusion et 6 mois ; 24 entre 6 et 60 mois), du nombre de décès (n=16) et de patients avec données manquantes (n=13) jusqu'à 60 mois de suivi.

L'analyse stratifiée du taux de réponse a montré que :

- Les étiologies post-AVC et post-traumatiques étaient associés à des résultats significativement plus favorables, de même que les patients n'ayant pas modifié leur traitement pharmacologique après implantation.
- Les patients sans déficience intellectuelle avaient plus souvent une réduction des crises ≥75%.
- Une réponse en classe IV (25 à 50%) à 6 mois apparaissait comme un facteur prédictif d'une réponse en classe III ou II à 2 ans.

Evènements indésirables : 72,4 % des patients avaient rapporté des effets indésirables pendant la première année d'observation (38,4 % rapportant plus d'un effet indésirable). La plupart des effets indésirables étaient bénins et se sont atténués avec le temps.

Revue systématique avec méta-analyse Mao et al. 2021¹²

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité à court et long terme ainsi que la tolérance de la stimulation du nerf vague chez les patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante, par rapport à leur état initial.

La recherche systématique a été effectuée dans les bases de données en ligne pour identifier les essais cliniques randomisés et les études observationnelles publiés jusqu'en décembre 2020.

Résultats :

Après suppression des doublons, un total de 1947 articles a été identifié, dont 165 ont été évalués en texte intégral et 61 inclus (5 223 patients). Ces 61 articles comprenaient 6 études contrôlées randomisées avec procédure de simple ou double insu, 2 études contrôlées randomisées ouvertes, 10 études

¹¹ Classe I : absence de crises ; Classe II : réduction ≥75% des crises ; Classe III : réduction de 50 % à < 75 % ; Classe IV : non-répondeurs mais un certain effet (25 à 50%) ; Classe V : aucun effet ou aggravation des crises.

¹² Mao H, Chen Y, Ge Q, Ye L, Cheng H. Short-and long-term response of vagus nerve stimulation therapy in drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2022, 25(3), 327-342.

prospectives et 43 études rétrospectives. Les études contrôlées randomisées, publiées entre 1992 et 2012 avaient inclus 563 patients, les études prospectives 927 patients et les études rétrospectives 3 733 patients.

Critère de jugement principal : taux de réponse (réduction du nombre de crises > 50%) jusqu'à 60 mois par méta-analyse.

Temps	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
% de réponse	42,1 %	45,5 %	40,1 %	45,1 %	48,2 %	50,2 %	50,8 %
IC 95 %	32–52%	31–60%	33–47%	37–53%	36–60 %	29–71%	20–82%
N répondeurs	776	512	2095	1437	985	192	170

NB : le nombre total de patients suivis à chaque terme n'est pas précisé

Suivant les études, les incidences suivantes étaient rapportées (par type d'évènement indésirable) :

Évènement indésirable (n patients suivis)	Incidence	IC95 %
Modification de la voix (n=3121)	27,4 %	22,0 – 32,7 %
Toux (n=2451)	13,3 %	10,2 – 16,4 %
Paresthésies (n=1132)	10,2 %	5,8 – 14,6 %
Céphalées (n=695)	10,1 %	4,5 – 15,6 %
Dyspnées (n=891)	9,9 %	4,5 – 15,4 %
Douleurs pharyngées (n=365)s	9,9 %	5,7 – 14,2 %
Douleurs musculaires (n=168)	6,2 %	2,5 – 9,8 %
Infection (n=2157)	4,0 %	2,9 – 5,2 %
Fracture de l'électrode (n=1621)	3,0 %	1,6 – 4,4 %
Dysfonctionnement du dispositif (n=556)	2,0 %	0,8 – 3,3 %
Paralysie des cordes vocales (n=1101)	1,9 %	1,1 – 2,7 %
Dysphagie (n=891)	1,5 %	0,4 – 2,7 %
Douleurs cervicales (n=345)	1,3 %	0,1 – 2,5 %

Au total, cette revue a inclus de données hétérogènes, avec une majorité d'études observationnelles rétrospectives et ne permettant pas une analyse approfondie des risques de biais.

Revue systématique avec méta-analyse Batson et al. 2022¹³

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la stimulation du nerf vague en complément des antiépileptiques chez les adultes atteints d'épilepsie pharmacorésistante, comparée à la poursuite du traitement médicamenteux seul.

La revue systématique a été réalisée en août 2020 sur les bases de données Medline, Embase et Cochrane, portant sur les études contrôlées randomisées et les études observationnelles

¹³ Batson S, Shankar R, Conry J, Boggs J, Radtke R, Mitchell S. et al. Efficacy and safety of VNS therapy or continued medication management for treatment of adults with drug-resistant epilepsy: systematic review and meta-analysis. Journal of neurology, 2022 269(6), 2874-2891.

comparatives. Le critère de jugement principal était une réduction de la fréquence des crises $\geq 50\%$. Les critères de jugement secondaires étaient la réduction de la fréquence des crises $\geq 75\%$ ou de 100% , la consommation médicamenteuse, les abandons de la thérapie et les événements indésirables graves.

Résultats :

La recherche bibliographique a identifié 48 publications et en a inclus 10, portant sur 736 patients (études publiées entre 1993 et 2015), dont 4 études contrôlées randomisées (433 patients, suivi maximal de 3 à 12 mois) et 6 études observationnelles (303 patients, 3 à 32 mois de suivi). Le niveau de preuve était considéré limité.

Par rapport aux groupes contrôles (stimulation faible ou meilleure pratique médicale), les patients traités avaient :

- Significativement plus de chances d'obtenir une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises (critère de jugement principal) : OR = 2,27 (IC95 % [1,47 ; 3,51] ; $p = 0,0002$).
- Significativement plus de chances d'obtenir une réduction $\geq 75\%$ de la fréquence des crises : OR = 3,56 (IC95 % [1,59 ; 7,98], $p = 0,002$).
- Un risque réduit d'augmenter la consommation médicamenteuse : RR = 0,36 (IC95 % [0,21 ; 0,62], $p = 0,0002$).
- Pas de différences significatives des probabilités concernant les autres critères de jugement secondaires.

Remarques :

- Forte hétérogénéité des études incluses.
- Manque de données détaillées par intervalle de suivi.
- Majorité d'études observationnelles.
- Risque de biais de publication et de sélection.

Revue Melese et al 2024 ¹⁴

Cette revue systématique de littérature réalisée en 2024 avait pour objectif d'évaluer l'effet de la stimulation du nerf vague sur le contrôle des crises, les fonctions cognitives et la qualité de vie chez les patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante.

La recherche bibliographique a porté sur les essais contrôlés randomisés les cohortes prospectives et rétrospectives et les études expérimentales. Après sélection parmi 392 articles, 11 études (dont 2 études contrôlées randomisées) publiées entre 2011 et 2022 ont été incluses (712 patients). La durée de suivi variait de 6 à 36 mois.

Les études étaient hétérogènes, avec des risques de biais importants et ne permettaient pas de réaliser une méta-analyse. *Compte tenu de cette limite, l'étude n'est pas retenue.*

Etude Martorell et al 2022 ¹⁵

L'objectif principal de cette étude rétrospective non randomisée bi-centrique espagnole était d'évaluer l'efficacité du système VNS sur la réduction de la fréquence, de l'intensité et de la durée des crises,

¹⁴ Melese DM, Aragaw A, Mekonen W. The effect of Vagus nerve stimulation (VNS) on seizure control, cognitive function, and quality of life in individuals with drug-resistant epilepsy: A systematic review article. *Epilepsia Open*, 2024, 9(6), 2101-2111.

¹⁵ Martorell-Llobregat C, González-López P, Luna E, Asensio-Asensio M, Jadraque-Rodríguez J, García-March G et al. The role of vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: clinical outcomes and impact on quality of life. *Neurología (English Edition)*. 2022, 37(6), 450-458.

sur la réduction de nombre de médicaments antiépileptiques administrés et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients. Le critère de jugement principal l'évolution du taux de répondeurs (réduction de fréquence de crises d'épilepsie $\geq 50\%$). L'étude a inclus 70 patients ayant un suivi d'un an. *Compte tenu de ses limites méthodologiques, liées notamment à son caractère rétrospectif et à la taille d'échantillon, l'étude n'est pas retenue.*

Etude Evans et al 2023 ¹⁶

Cette étude observationnelle rétrospective nord-américaine, basée sur une base de données de réclamations de soins de santé, avait pour but d'évaluer les aspects économiques du traitement par VNS de l'épilepsie pharmacorésistante. Elle portait sur un échantillon de 659 patients parmi plus de 20 000 patients implantés entre janvier 2012 et 2019. *Compte tenu de ses objectifs et de son contexte non transposable au système de santé français, l'étude n'est pas retenue.*

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Aucune étude spécifique à ASPIRE SR 106 n'est fournie.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables identifiés dans la revue Mao et al. 2021 sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur concernent la survenue, entre 2020 et 2024 et pour le monde entier, d'un total de 268 événements indésirables, et notamment 111 cas d'augmentation des crises, 26 cas de stimulation non perçue, 24 cas de migration du générateur, 11 cas de stimulation douloureuse et 11 cas de fibrose. Parmi les événements moins fréquents, les plus graves concernaient 3 cas d'infection, 3 cas de nouveau type de crise, 3 cas de migration d'électrode et 2 cas de mal épileptique.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, aucune nouvelle étude spécifique au générateur ASPIRE SR 106 n'a été fournie. Les données actualisées de matéiovigilance ne comportent pas d'élément d'alerte particulier.

Parmi les données non spécifiques, un rapport de registre et deux méta-analyses ont été retenues. L'ensemble des données n'est pas de nature à modifier les évaluations précédentes du rapport effet thérapeutique / effets indésirables et risques liés à l'utilisation du générateur ASPIRE SR 106.

¹⁶ Evans K, Stamas N, Li Q, Vincent T, Halchenko Y, Zhang L, Danielson V et al. Impact of vagus nerve stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy on patterns of use and cost of health care services and pharmacotherapy: comparisons of the 24-month periods before and after implantation. *Clinical Therapeutics*, 2023, 45(2), 136-150.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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 pharmacorésistantes.

Dans une conférence de consensus de l'ANAES¹⁷, les épilepsies pharmacorésistantes 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 pharmacorésistante 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 pharmacorésistante grave. La résection corticale envisagée ne doit pas créer de déficit neurologique ou cognitif inacceptable. La chirurgie palliative consiste à sectionner les voies de transmission de la propagation de la décharge épileptique (ex : callosotomie, transection sous piale). Elle s'adresse aux patients ayant une épilepsie généralisée ou une épilepsie partielle non-candidate à la chirurgie curative, ou après échec de la chirurgie de résection.

La stimulation du nerf vague est un traitement palliatif symptomatique, en association aux traitements pharmacologiques, qui peut être proposée à certains patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante 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.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au générateur ASPIRE SR 106.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité 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.

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.

La mortalité des patients ayant une épilepsie pharmacorésistante 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). Concernant les morts subites inattendues (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*), spécifiques de certaines formes d'épilepsie, elles restent rares (115 en 5 ans en France)¹⁸.

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.

À 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 du fait de 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 (mise en évidence 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 définitif et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 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.

4.2.3 Impact

La stimulation du nerf vague est une alternative thérapeutique utilisée en dernier recours chez des patients atteints d'épilepsies graves. ASPIRE SR 106 répondent à un besoin couvert par les précédentes générations de systèmes de VNS.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité de l'épilepsie pharmacorésistante et, lorsque l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue, de l'effet thérapeutique de la stimulation du nerf vague, le générateur ASPIRE SR 106 a un intérêt de santé publique.

¹⁸INSERM – Dossier Épilepsie 2018 [\[lien\]](#)

4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de ASPIRE SR 106 sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans les indications suivantes : Enfant ou adulte atteint d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en électroencéphalogramme) invalidante et pharmacorésistante 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.

5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

5.2 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 comme 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 préchirurgical 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.

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. La Commission souligne l'importance des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)¹⁹.

IRM compatibilité

¹⁹ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

Selon la notice du marquage CE et le livret « *Directives relatives à l'IRM pour le système VNS Therapy* » publié par le fabricant, le dispositif implantable NOM-DM est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

« 1) Bobine de corps d'émission

- Scanner cylindrique a champ horizontal fermé 1,5 T ou 3 T, gradient max $\leq 3\,000$ Gauss/cm, vitesse de balayage max 200 T/m/s
- La réalisation d'une IRM avec une bobine pour le corps est sans danger lorsque les conditions ci-dessous sont respectées.
- L'isocentre (centre du tunnel de l'IRM) doit se trouver en dehors de la zone d'exclusion C7 – L5.
- Conformément aux directives d'implantation de LivaNova le générateur doit se situer dans la partie supérieure gauche de la poitrine, au niveau ou au-dessus de l'aisselle (au-dessus de la 4e cote).
- Programmation du système : stimulation et détection désactivés
- Durée d'exposition (bobine d'émission corps) : ≤ 15 minutes de durée de balayage actif dans une fenêtre de 30 minutes

2) Bobine d'émission-réception locale

- Scanner cylindrique a champ horizontal fermé 1,5 T ou 3 T, gradient max $\leq 3\,000$ Gauss/cm, vitesse de balayage max 200 T/m/s
- La réalisation d'une IRM avec une bobine d'émission-réception est sans danger lorsque les conditions ci-dessous sont respectées.
- La zone balayée (position de la bobine en entier) doit être en dehors de la région C7-T8 (cf. schéma).
- Programmation du système : stimulation et détection désactivés
- Durée d'exposition (bobine d'émission-réception pour la tête ou les extrémités) : aucune restriction.

Instructions avant IRM

Un professionnel de sante qualifié ayant accès au système de programmation VNS Therapy doit préparer le générateur avant que le patient n'entre dans la salle d'IRM.

- Interroger le générateur Aspire SR et enregistrez les réglages du générateur.
- Effectuer un diagnostic du système pour vous assurer du bon fonctionnement du générateur.
- Reprogrammer les paramètres du courant de sortie en mode Normal, en mode Aimant et en mode AutoStim comme suit :
 1. Courant de sortie normal (mA) : 0,0
 2. Courant du mode Aimant (mA) : 0,0
 3. Détection « OFF », Courant de sortie en mode AutoStim : 0 mA
- Interroger le générateur pour vérifier que la programmation est effective.
- Vérifier que le générateur Aspire SR est placé entre les vertèbres C7 et T8.

Le dispositif a été soumis à une évaluation des risques dus aux IRM, dont la chauffe, la stimulation involontaire, la force, le couplage, les dysfonctionnements et vibrations de dispositifs, et a été estimé sûr dans les conditions spécifiées sur l'étiquetage ; toutefois, le patient peut percevoir des sensations de chaleur ou de vibrations sur la zone de l'implant au cours de l'IRM.

La Commission souligne l'importance des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)²⁰.

6. Amélioration du Service Rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Le générateur ASPIRE SR modèle 106, tout comme les générateurs SENTIVA et SENTIVA DUO actuellement inscrits sur la LPPR, sont des évolutions des générateurs DEMIPULSE 103 et DEMIPULSE 104 appartenant à la même gamme « *VNS Therapy* ». DEMIPULSE 103 et DEMIPULSE 104 n'étant plus commercialisés, SENTIVA et SENTIVA DUO sont les comparateurs choisis par la CNEDiMTS.

Comparateur : générateurs SENTIVA et SENTIVA DUO, déjà évalués.

6.2 Niveau d'ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison des différents générateurs pour systèmes de stimulation du nerf vague.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Rendu (ASR V) de ASPIRE SR 106 par rapport aux générateurs pour systèmes de stimulation du nerf vague SENTIVA et SENTIVA DUO inscrits à la LPP.

7. Études 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.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

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

²⁰ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

Une analyse des données du PMSI recense, sur la période 2016-2020 les actes suivants :

Libellé de l'acte (code CCAM)	2020	2021	2022	2023	2024
Implantation d'un stimulateur du nerf vague, par abord direct (ADLA001)	228	249	288	327	310
Changement d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct (ADKA001)	242	270	296	312	297
Ablation d'un générateur de stimulation du nerf vague, par abord direct (ADGA001)	65	71	92	127	100

Tous modèles de générateurs confondus, les données du PMSI indiquent que de l'ordre de 300 générateurs de VNS sont implantés chaque année, 300 remplacés et 100 explantés.

Ainsi les données de la base ATIH rapportent une activité globale de pose d'environ 600 unités en moyenne, incluant leur primo-implantation et leur remplacement.

La population cible ne peut être estimée, en l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication. À titre informatif, la population rejointe de l'ensemble des générateurs pour systèmes de stimulation du nerf vague est estimée à environ 600 patients par an.