

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 Juillet 2020

Faisant suite à l'examen du 19/05/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 02/06/2020.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 21/07/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 21/07/2020.

CONCLUSIONS**INSPIRE IV, système de stimulation des voies aériennes supérieures**

Demandeur : INSPIRE MEDICAL SYSTEMS Inc. (Etats-Unis)

Fabricant : INSPIRE MEDICAL SYSTEMS Inc. (Etats-Unis)

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

**Indication
revendiquée :**

Traitement du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) modéré à sévère ($15 \leq \text{IAH} \leq 65$) chez les patients répondant à chacun des critères suivants :

- En échec de traitement (non répondeurs ou non-observants) par pression positive continue (PPC) et/ou par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) ;
- Présentant au moins trois symptômes parmi somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffements ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue, nycturie, céphalées matinales ;
- Se trouvant dans l'une des situations cliniques suivantes :
 - Indice d'apnées-hypopnées compris entre 15 et 30 événements par heure chez les patients ayant au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil ;
Ou
 - Indice d'apnées-hypopnées compris entre 15 et 30 événements par heure chez les patients ayant au moins un signe de gravité associée ;
Ou
 - Indice d'apnées-hypopnées compris entre 30 et 65 événements par heure.

Service Attendu (SA) :	Insuffisant
------------------------	--------------------

Données analysées :	<p><u>Données non spécifiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude STAR (Woodson et al. (2015 - 2018)) : étude de cohorte prospective multicentrique, mono-bras ayant inclus 126 patients atteints d'un syndrome d'apnée-hypopnée obstructives du sommeil (SAHOS) modéré à sévère. Les critères de jugement de l'étude étaient l'indice d'apnées/hypopnées (IAH) et l'index de désaturation en oxygène (IDO). Les résultats à 12 mois ayant déjà été évalués par la Commission dans son avis du 28 juin 2016, seuls les résultats à 36 et 60 mois ont été analysés ; - Etude post-commercialisation allemande (Steffen et al. (2017 - 2019)) : étude prospective multicentrique mono-bras ayant inclus 60 patients avec un SAHOS modéré à sévère. Les critères de jugement, évalués à 12 mois, étaient : l'IAH, l'IDO, le score de l'échelle de somnolence d'Epworth et le score FOSQ (<i>Functional Outcome Sleep Questionnaire</i>). <p><u>Données spécifiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Registre ADHERE (Boon et al. (2018), Thaler et al. (2019)) : registre prospectif multicentrique observationnel international ayant inclus 1017 patients (résultats intermédiaires). Les critères de jugement, évalués à 6 et 12 mois, étaient : l'IAH, le score ESS, la durée d'utilisation du système de stimulation des voies aériennes supérieures et la satisfaction des praticiens et des patients.
---------------------	--

Informations relatives aux données personnelles	<p><u>Protection des données à caractère personnel</u> Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.</p> <p><u>Hébergement des données de santé</u> Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical INSPIRE IV n'implique pas un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article n'a donc pas été produit.</p> <p><i>L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMITS. L'avis de la CNEDiMITS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.</i></p>
---	--

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

La demande d'inscription concerne 3 composants implantables ainsi que la télécommande patient (composant externe) :

Composants implantables :

Description	Modèles
Générateur d'impulsion	3028
Électrode de stimulation	4063
Électrode de détection respiratoire	4340

Composant externe :

Description	Modèles
Télécommande patient (<i>INSPIRE Sleep Remote</i>)	2500

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire

Les électrodes et le générateur sont fournis dans des emballages stériles séparés.

Le contenu de l'emballage stérile du générateur d'impulsion est le suivant :

- un générateur d'impulsion ;
- une clé hexagonale à limitation de couple.

Cet emballage stérile est accompagné d'une documentation du produit (manuel du patient, formulaire d'enregistrement du patient, carte d'identification du patient et étiquette électronique).

Le contenu de l'emballage de la télécommande du patient est le suivant :

- la télécommande patient ;
- deux piles AAA ou LR03 alcalines ;
- un manuel et un guide de référence rapide *Sleep Remote*.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) modéré à sévère ($15 \leq \text{IAH} \leq 65$) chez les patients répondant à chacun des critères suivants :

- En échec de traitement (non répondeurs ou non-observants) par pression positive continue (PPC) et/ou par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) ;
- Présentant au moins trois symptômes parmi somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffements ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue, nycturie, céphalées matinales ;

- Se trouvant dans l'une des situations cliniques suivantes :
 - Indice d'apnées-hypopnées compris entre 15 et 30 événements par heure chez les patients ayant au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil ;
Ou
 - Indice d'apnées-hypopnées compris entre 15 et 30 événements par heure chez les patients ayant au moins un signe de gravité associée¹ ;
Ou
 - Indice d'apnées-hypopnées compris entre 30 et 65 événements par heure. »

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUÉ

Le comparateur revendiqué par le demandeur est l'absence d'alternative non lourde.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du système INSPIRE IV.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif Médical Implantable Actif (DMIA), BSI (n°2797), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

Le système INSPIRE IV est un dispositif de stimulation du nerf hypoglosse composé de :

- Trois éléments implantables :

Générateur d'impulsion : contient la pile et les composants électroniques qui fournissent la stimulation. Le générateur permet également le stockage des données d'utilisation du patient.

Electrode de détection respiratoire : détecte l'effort respiratoire. L'électrode convertit l'énergie mécanique de la respiration en un signal électrique.

Electrode de stimulation : stimule le nerf grand hypoglosse. Les 3 électrodes situées sur la surface intérieure du manchon induisent la stimulation du nerf.

- Deux éléments externes :

Télécommande (INSPIRE Sleep Remote) : communique avec le générateur d'impulsion à l'aide de signaux radio à courte portée.

La télécommande permet au patient d'activer le système avant le coucher et de le désactiver au réveil. Elle permet également un arrêt temporaire de la thérapie durant la nuit ainsi que l'ajustement de l'amplitude dans l'intervalle prédéfini par le médecin.

Programmeur-médecin : permet la configuration de la thérapie par le médecin, à travers une communication en radiofréquence sans fil avec le générateur *via* un câble de télémétrie. La période de garantie des éléments implantables est de 3 ans. Tous les autres produits sont garantis pendant une période de 2 ans.

¹ Signe de gravité associée : au moins 10 micro-éveils par heure et/ou signe de comorbidité cardio-vasculaire (à savoir : hypertension artérielle réfractaire, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral).

Le dispositif INSPIRE IV est une évolution du dispositif INSPIRE II. Les principales différences techniques sont présentées dans le tableau suivant :

	Système INSPIRE II	Système INSPIRE IV
Générateur d'impulsion	Modèle 3024	Modèle 3028
	Volume : 23 cm ³	Volume : 15 cm ³
Électrode de stimulation	Modèle 4063	
	Modèle identique	
Électrode de détection respiratoire	Modèle 4323	Modèle 4340
	Longueur d'insertion : 5 cm	Longueur d'insertion : 4 cm Zone de préhension : bleue
Télécommande du patient	Modèle 3032	Modèle 2500
	Communique avec le générateur de modèle 3024	Communique avec le générateur de modèle 3028
Compatibilité IRM	Non	Oui

Informations relatives aux données personnelles :

- Protection des données à caractère personnel :

Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.

- Hébergement des données de santé :

Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical INSPIRE IV n'implique pas un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article n'a donc pas été produit.

L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMITS. L'avis de la CNEDiMITS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Stimulation du nerf grand hypoglosse, de façon synchrone avec la respiration, afin de susciter une réponse neuromusculaire à la base de la langue et d'augmenter la perméabilité des voies aériennes supérieures.

03.4. ACTES ASSOCIES

Les actes d'implantation, de remplacement et d'ablation du dispositif INSPIRE IV ne sont pas référencés dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

Une demande de création des actes suivants a été formulée par le demandeur :

Libellés des actes
Implantation d'un système de stimulation des voies aériennes supérieures
Remplacement d'un générateur d'impulsion (pour stimulation du nerf hypoglosse), avec deux connexions ou plus à des réseaux d'électrode
Remplacement d'électrode de stimulation du nerf hypoglosse, y compris sa connexion avec un générateur existant
Remplacement d'électrode de détection respiratoire, y compris sa connexion avec un générateur existant
Ablation d'un générateur d'impulsion (pour stimulation du nerf hypoglosse)
Ablation d'électrode de stimulation du nerf hypoglosse
Ablation d'électrode de détection respiratoire au niveau de la cage thoracique

- **Acte d'implantation du système INSPIRE IV**

La phase préparatoire nécessite la réalisation des examens diagnostiques suivants :

- Analyse polysomnographique pour évaluer l'indice d'apnées-hypopnées (IAH) ;
- Endoscopie sous sommeil induit par médicaments pour confirmer l'absence de collapsus concentrique du palais.

L'implantation du système comprend les étapes suivantes :

- Implantation de l'électrode de stimulation ;
- Formation de la poche sous-cutanée pour le générateur d'impulsion ;
- Tunnélisation de l'électrode ;
- Implantation de l'électrode de détection dans l'espace extrapleurale ;
- Connexion des électrodes au générateur d'impulsion ;
- Implantation du générateur d'impulsion.

- **Actes d'ablation/remplacement du générateur**

L'ablation ou le remplacement du générateur comprend les étapes communes suivantes :

- Imagerie radiographique pour planifier l'approche chirurgicale ;
- Exposition du générateur par incision de 4 à 5 cm ;
- Retrait des sutures et des vis de fixation.

Dans le cadre d'un remplacement du générateur les étapes supplémentaires suivantes sont nécessaires :

- Rupture de la capsule fibreuse ;
- Connexion des électrodes au nouveau générateur et implantation ;
- Test du nouveau système.

- **Actes d'ablation/remplacement de l'électrode de stimulation et de l'électrode de détection respiratoire**

L'ablation des électrodes comprend les étapes suivantes :

- Sortir le générateur de sa poche et le placer sur la poitrine du patient ;
- Incision et dissection jusqu'à la « colonne vertébrale » du manchon de l'électrode de stimulation puis retrait de ce manchon ;
- Incision et dissection jusqu'au niveau du 4^{ème} espace intercostal au niveau du grand pectoral puis retrait du capteur de l'électrode de détection respiratoire ;
- Retrait des corps des électrodes des tunnels et tissus cicatriciels ;
- Réalisation d'une fermeture multicouche des incisions.

La procédure de remplacement des électrodes consiste en l'ablation des électrodes à remplacer puis en la procédure d'implantation de nouvelles électrodes.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Concernant le dispositif INSPIRE II, dans son avis du 28 juin 2016², la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant sur la base des éléments suivants :

« *Quatre études spécifiques ayant évalué le dispositif INSPIRE (différentes versions du dispositif) sont disponibles :*

- *Trois études de faisabilité : INSPIRE 1 (8 patients), INSPIRE 2 et INSPIRE 3 (28 patients au total pour les deux études).*
- *Une étude visant à démontrer la sécurité et l'efficacité du système INSPIRE : l'étude STAR (126 patients). L'étude STAR est de type multicentrique, prospectif, avec un seul bras de traitement. Le critère de jugement principal associe la mesure de l'indice d'apnées-hypopnées (IAH) et la mesure de l'index de désaturation (IDO). »*

Sur la base de ces données, la Commission a considéré que « *les données cliniques soumises étaient insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt du système INSPIRE II UAS dans le traitement du SAHOS chez les patients ayant un IAH compris entre 15 et 65, non répondant ou intolérant au traitement par pression positive continue et/ou par orthèse d'avancée mandibulaire* ».

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Cinq publications non spécifiques au système INSPIRE IV ont été fournies. Quatre publications, issues de 2 études, ont été retenues :

- **L'étude STAR :**
 - o Woodson et al.³ (2015) présentant les résultats à 36 mois de suivi ;
 - o Woodson et al.⁴ (2018) présentant les résultats à 60 mois de suivi ;
- **L'étude post-commercialisation allemande :**
 - o Steffen et al.⁵ (2017) présentant les résultats à 6 et 12 mois de suivi ;
 - o Steffen et al.⁶ (2019) présentant les résultats à 24 et 36 mois de suivi.

L'étude de Strollo et al.⁷, présentant les résultats de l'étude STAR à 12 mois, ayant déjà été analysée par la Commission dans son avis du 28 juin 2016² relatif au dispositif INSPIRE II, ne sera pas détaillée dans cet avis.

² Avis de la CNEDIMTS, du 28 juin 2016. INSPIRE II UAS, thérapie par stimulation des voies aériennes supérieures. [\[lien\]](#)

³ Woodson B.T. et al. Three-Year Outcomes of Cranial Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: The STAR Trial. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2016 ; 154(1) : 181-8.

⁴ Woodson B.T. et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2018 ; 159(1) : 194-202.

⁵ Steffen A. et al. Outcome after one year of upper airway stimulation for obstructive sleep apnea in a multicenter German post-market study. *The Laryngoscope*. 2018 ; 128(2) : 509-15.

⁶ Steffen A. et al. Long-term follow-up of the German post-market study for upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2019

⁷ Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O et al. "Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea". *N Engl J Med*. 2014;370(2):139-49.

Etude STAR^{3 4}

Méthode

L'étude STAR est une étude de cohorte prospective, multicentrique, mono-bras. Son objectif était de démontrer la sécurité et l'efficacité du traitement par stimulation des voies aériennes supérieures du système INSPIRE II chez des patients ayant un syndrome d'apnée-hypopnée obstructives du sommeil (SAHOS) modéré à sévère et non-répondeurs ou intolérants au traitement par pression positive continu (PPC).

Le critère de jugement principal était composite et associait la mesure de l'indice d'apnées/hypopnées (IAH) et la mesure de l'index de désaturation en oxygène (IDO) évalués à 12 mois de traitement. La finalité était d'observer une variation de la sévérité du SAHOS.

- Pour l'IAH, l'objectif était de démontrer un taux de répondeurs d'au moins 50% à 12 mois de suivi. Un répondeur était défini comme un patient ayant une réduction d'au moins 50% de son IAH et une valeur absolue de l'indice IAH à 12 mois postopératoires inférieure à 20 événements par heure.
- Pour l'IDO, l'objectif était de démontrer un taux de répondeurs d'au moins 50% à 12 mois de suivi. Un répondeur était défini comme un sujet ayant une réduction d'au moins 25% de son IDO.

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- L'évaluation de la somnolence diurne mesurée par l'échelle de somnolence Epworth (ESS)⁸ ;
- L'évaluation de la qualité de vie spécifique au syndrome de l'apnée par le questionnaire *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)*⁹ ;
- Le pourcentage du temps de sommeil avec un taux de saturation en oxygène < 90%.

Les principaux critères d'inclusion des patients étaient :

- Être âgé d'au moins 22 ans,
- Avoir un SAHOS modéré à sévère (probable ou ayant été diagnostiqué par polysomnographie dans les 12 mois précédents),
- Être en échec d'un traitement par PPC (IAH > 20 événements/heure malgré l'utilisation de la PPC) ou non-observant à la PPC (utilisation inférieure à 5 nuits par semaine et 4 heures par nuit) ou en refus de PPC.

Un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 32 kg/m² constituait un critère d'exclusion.

Après inclusion dans l'étude, les patients ont bénéficié d'un bilan pré-implantatoire. Pour être implantés avec le dispositif INSPIRE II et poursuivre l'étude, les patients devaient respecter, notamment, les critères suivants :

- Suite à l'analyse polysomnographique :
 - o IAH compris entre 20 et 50,
 - o Diagnostic de SAHOS positionnel éliminé,
 - o Pourcentage d'apnées mixtes/centrales ≤ 25 % des apnées totales.
- Suite à la consultation chirurgicale :
 - o Taille des amygdales < 3
 - o Absence d'anomalie anatomique des voies aériennes supérieures
- Suite à l'endoscopie sous sommeil induit par médicaments :
 - o Absence de collapsus concentrique du palais

⁸ *Epworth Sleepiness Scale (ESS)* : score de 0 à 24. Les valeurs normales d'un patient sain sont comprises dans l'intervalle [1 ; 10], un score supérieur mettant en évidence une hypersomnolence.

⁹ Le score FOSQ est noté de 5 à 20. Plus un score est élevé plus il reflète une bonne qualité de vie liée au sommeil ressentie par le patient.

Résultats

Entre novembre 2010 et mars 2013, 929 patients ont été inclus. Parmi ces patients, 724 ont eu un bilan préimplantatoire et 126 patients ont été implantés avec le système INSPIRE II.

A l'inclusion, les patients étaient majoritairement des hommes (83%), d'origine caucasienne (97%), d'âge moyen $54,5 \pm 10,2$ ans, et avec un IMC moyen de $28,4 \pm 2,6$ kg/m².

Parmi les comorbidités associées, on retrouvait une hypertension artérielle (38%), un diabète (9%) ou une insuffisance cardiaque (2%).

Suivi à 12 mois

Les résultats à 12 mois, pour 124 patients des 126 patients implantés, ont été analysés dans le cadre de l'avis du 28 juin 2016².

Suivi à 36 et 60 mois

Les critères de jugement principaux ont été évalués à 12 mois de suivi selon le protocole, mais les patients pouvaient participer à un suivi additionnel volontaire par polysomnographie jusqu'à 60 mois de suivi.

Les résultats du suivi ont été rapportés à 36 et 60 mois au travers de 2 analyses :

- l'étude de Woodson et *al.*³ (2015) : il s'agit d'une analyse des patients de l'étude STAR à 36 mois de suivi. Parmi les 126 patients initialement inclus, 116 ont complété le suivi à 36 mois et les données ont pu être complétées pour 98 d'entre eux.
- l'étude de Woodson et *al.*⁴ (2018) : il s'agit d'une analyse des patients de l'étude STAR à 60 mois de suivi. Parmi les 126 patients de l'étude ayant été implantés avec le dispositif, 97 ont complété le suivi à 60 mois. Parmi ces 97 patients, 71 ont été volontaires pour une évaluation par une polysomnographie.

Ces résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement	Suivi à 36 mois (moyenne \pm écart-type)	Suivi à 60 mois (moyenne \pm écart-type)
	N = 98	N = 71
IAH (événements/h)	11,5 \pm 14,0	12,4 \pm 16,3
IDO (événements/h)	9,1 \pm 11,7	9,9 \pm 14,5
	N = 98	N = 92
Score FOSQ	17,4 \pm 3,5	18,0 \pm 2,2
Score ESS	7,0 \pm 5,0	6,9 \pm 4,7
% sommeil avec SpO₂<90%	5,7 \pm 10,2	7,4 \pm 13,3*

* effectifs non rapportés

Commentaires

Les résultats rapportés lors du suivi à 36 et 60 mois présentent les mêmes faiblesses méthodologiques que celles décrites pour les résultats à 12 mois :

- l'absence de bras contrôle ne permet pas de comparer objectivement la réduction de l'IAH liée à la stimulation du nerf hypoglosse par rapport à celle obtenue avec un autre traitement chirurgical du SAHOS ou par rapport à celle observée chez des patients non traités.
- les patients inclus dans l'étude n'ont pas bénéficié d'un traitement par orthèse d'avancée mandibulaire en seconde intention après échec ou refus de la PPC, comme le prévoit la stratégie de prise en charge en France. De ce fait, les résultats ne sont toujours pas transposables au contexte de prise en charge du SAHOS en France.

Étude post-commercialisation allemande^{5 6}

Méthode

Cette étude prospective multicentrique mono-bras vise à démontrer la sécurité et l'efficacité de l'utilisation du système de stimulation des voies aériennes supérieures INSPIRE II, à 12 mois, chez des patients traités pour un SAHOS modéré à sévère et ayant des difficultés d'observance au traitement par PPC. Un suivi optionnel a été réalisé à 24 et 36 mois.

Les critères de jugement pour cette étude étaient multiples :

- Critères évalués par polysomnographie :
 - o l'indice d'apnées/hypopnées (IAH) :
 - o la mesure de l'index de désaturation en oxygène (IDO) :
- Critères évalués par le patient lui-même :
 - o le score ESS⁸ ;
 - o le score FOSQ⁹.

Les analyses statistiques ont comparé les résultats obtenus à 6 et 12 mois avec ceux obtenus à l'inclusion en utilisant un test *t* de Student bilatéral avec un seuil de significativité à 5%.

Les principaux critères d'inclusion des patients étaient :

- un diagnostic de SAHOS modéré ou sévère ($15 \leq \text{IAH} \leq 65$ événements/heure) ;
- être en échec ou intolérance d'un traitement par PPC.

Les patients avec un IMC > 35 kg/m² n'étaient pas éligibles à l'inclusion.

Résultats

Entre novembre 2014 et 2016, 60 patients ont été inclus dans 3 centres en Allemagne (Mannheim, Munich, Lübeck). La moyenne d'âge des patients était de 57 ans avec une majorité d'hommes (58/60). L'IMC moyen était de 29 kg/m².

Tous les patients avaient été précédemment traités par PPC et n'ont pas pu continuer le traitement pour des raisons d'observance. Parmi eux, 15 patients étaient également en échec de traitement par OAM, 6 avaient subi une uvulo-palato-pharyngoplastie et 8 avaient eu une chirurgie de la base de la langue.

Pour les patients ayant accepté le suivi à 24 mois (n=41) et le suivi à 36 mois (n=38), il n'y avait pas de différence par rapport aux patients n'ayant pas complété ce suivi optionnel pour les caractéristiques suivantes : caractéristiques à l'inclusion en termes d'âge, d'IMC, de ratio homme/femme, d'IAH, d'IDO et de score ESS.

Pour les patients n'ayant pas accepté le suivi, les principales raisons étaient : patients perdus de vue (n=12), la distance par rapport au centre d'étude (n=6 à 24 mois, n=9 à 36 mois) ou explantation du dispositif (n=1). Un patient est mort d'une crise cardiaque au cours de la troisième année suivant l'implantation.

Les résultats du suivi à 12, 24 et 36 mois sont rapportés dans le tableau suivant :

Critères de jugement	À l'inclusion (moyenne ± écart-type) N = 60	À 6 mois (moyenne ± écart-type) N = 56	À 12 mois (moyenne ± écart-type) N = 56	A 24 mois (moyenne ± écart-type) N = 41	A 36 mois (moyenne ± écart-type) N = 38
IAH, événements/h	31,2 ± 13,2	12,0 ± 9,8	13,8 ± 14,8	10,9 ± 8,3	13,1 ± 14,1
IDO, événements/h	27,6 ± 16,4	13,5 ± 10,7	13,7 ± 14,9	11,4 ± 11,5	11,6 ± 14,0
Score ESS	12,8 ± 5,3	7,0 ± 4,5	6,5 ± 4,5	5,3 ± 4,6	6,0 ± 3,2
Score FOSQ	13,7 ± 3,6	17,5 ± 2,8	17,5 ± 3	Non rapporté	Non rapporté

Des caractéristiques sur l'utilisation du système INSPIRE II ont été analysées. Lors de la visite des patients à 12 mois : une utilisation moyenne de 43 heures par semaine a été rapportée (la durée d'utilisation s'est maintenue à 24 et 36 mois). Parmi les patients, 89% ont utilisé la thérapie au moins 20 heures par semaine (92,5% à 24 mois et 89,5% à 36 mois).

Commentaires

L'absence de bras contrôle ne permet pas de comparer objectivement les valeurs des critères de jugement évalués (IAH, IDO, ESS et FOSQ) liées à la stimulation du nerf hypoglosse par rapport à celles obtenues avec un autre traitement chirurgical du SAHOS ou par rapport à celles observées chez des patients non traités.

Seuls 15 patients sur les 60 inclus ont été traités auparavant par PPC et OAM comme le prévoit la stratégie de prise en charge du SAHOS en France. De plus, les résultats de ces patients n'étaient pas individualisés. Ainsi, les résultats rapportés dans cette étude ne correspondent pas à la stratégie de prise en charge du SAHOS en France.

Enfin, l'absence de critère de jugement principal unique entraîne un potentiel biais d'interprétation pour l'évaluation de la sécurité et l'efficacité de l'utilisation du système de stimulation des voies aériennes supérieures INSPIRE II.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Deux publications spécifiques au système INSPIRE IV ont été fournies. Il s'agit de 2 publications issues du registre ADHERE :

- Boon et al.¹⁰ (2018) ;
- Thaler et al.¹¹ (2019).

Registre ADHERE^{10 11}

Méthode

Il s'agit d'un registre prospectif multicentrique observationnel international initié en septembre 2016. Les principaux objectifs étaient de recueillir des données d'utilisation dans le cadre de la pratique clinique et des informations supplémentaires sur l'efficacité, l'utilisation et la sécurité du dispositif INSPIRE.

Certaines données pouvaient être collectées rétrospectivement chez les patients déjà implantés (implantés avant l'inclusion) pendant la période de suivi de 12 mois.

Les patients sélectionnés dans ce registre étaient implantés avec les dispositifs INSPIRE II et INSPIRE IV.

¹⁰ Boon M. et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Results from the ADHERE Registry. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2018 ; 159(2) : 379-85.

¹¹ Thaler E. et al. Results of the ADHERE upper airway stimulation registry and predictors of therapy efficacy. *The Laryngoscope*. 2019;

Les critères de jugement évalués étaient :

- l'IAH à l'inclusion (avant l'implantation du dispositif) puis lors des visites post-implantation (à 6 et 12 mois) ;
- le score ESS⁸ ;
- l'utilisation du dispositif par le patient, rapportée en nombre d'heures par nuit ;
- Satisfactions perçues par le praticien et le patient :
 - o Amélioration du SAHOS perçue par le praticien ;
 - o Du point de vue du patient : satisfaction globale liée à l'utilisation du dispositif, préférence de la thérapie de stimulation des voies aériennes supérieures par rapport à la PPC et recommandations de la thérapie à leurs proches.

Les critères d'inclusion des patients dans le registre étaient :

- Un diagnostic de SAHOS modéré ou sévère ($15 \leq \text{IAH} \leq 65$ événements/heure) ;
- Échec ou intolérance vis-à-vis du traitement par PPC ;
- Une absence de collapsus concentrique du palais, confirmée par endoscopie.

Résultats

Entre octobre 2016 et février 2019, 1017 patients ont été inclus. Parmi eux, 640 ont complété le suivi à 6 mois et 382 le suivi à 12 mois.

Tous les patients n'ayant pas encore complété le suivi à 12 mois, les résultats présentés sont donc des résultats intermédiaires.

L'âge moyen des patients était de 60 ± 11 ans avec une IMC moyenne de $29,3 \pm 3,9$ kg/m², et 74% d'entre eux étaient des hommes. La comorbidité la plus fréquemment retrouvée était l'hypertension artérielle (48%).

Les résultats à 6 et 12 mois, en termes d'IAH et de score ESS, des patients inclus dans le registre ADHERE sont présentés dans le tableau suivant :

Critères de jugement	A l'inclusion (moyenne \pm écart-type) N = 1 017	A 6 mois (moyenne \pm écart-type) N = 640	A 12 mois (moyenne \pm écart-type) N = 382
IAH, événements/h	35,8 \pm 15,4	11,0 \pm 13,5	14,2 \pm 15,00
Score ESS	11,4 \pm 5,6	7,7 \pm 4,8	7,7 \pm 4,8

Concernant la durée d'utilisation, les résultats à 12 mois montrent une utilisation moyenne de $5,6 \pm 2,1$ heures par nuit.

Les résultats en termes de satisfaction perçue par le praticien et par le patient sont les suivants :

- 92% des investigateurs ont rapportés une amélioration après traitement chez les patients implantés ;
- 93% ont rapporté une satisfaction globale liée à l'utilisation du système UAS ;
- 95% ont préféré la thérapie UAS au traitement par PPC ;
- 96% recommanderaient la thérapie UAS à leur famille et à leurs proches.

Commentaires

Ces études, issues du registre ADHERE, présentent des résultats intermédiaires du dispositif INSPIRE sur l'IAH à 12 mois de traitement.

L'interprétation des résultats est limitée au regard des faiblesses méthodologiques de cette étude dont :

- l'absence de description des hypothèses et de calcul du nombre de sujets décrits dans l'étude *a priori* ;
- la multiplicité des critères de jugement entraînant une perte de puissance pour l'interprétation des résultats.

De plus, les critères d'inclusion ne prennent pas en compte les patients ayant été traités par OAM en seconde intention après échec ou refus de la PPC. Ainsi, les résultats de cette étude ne sont pas transposables à la stratégie de prise en charge du SAHOS en France.

Enfin, l'interprétation des résultats à 6 et 12 mois est limitée par le taux de patients non analysés à 12 mois : 40% à 6 mois et 63% à 12 mois.

En conclusion, 2 nouvelles études (étude post-commercialisation allemande et registre ADHERE) ont été fournies, par rapport à la précédente évaluation du dispositif INSPIRE II, ainsi qu'un suivi à long terme des patients de l'étude STAR :

- l'étude post-commercialisation allemande rapporte un IAH moyen de $13,8 \pm 14,8$ événements/h et un IDO moyen $13,5 \pm 10,7$ événements/h à 12 mois pour 56 patients ;
- les résultats intermédiaires du registre ADHERE rapporte un IAH moyen de $14,2 \pm 15$ événements/h à 12 mois pour 382 patients.

Toutefois, ces études présentent les limites suivantes :

- les résultats des études ne sont pas transposables à la stratégie de prise en charge du SAHOS en France étant donné que :
 - o les critères d'inclusion des patients du registre ADHERE et de l'étude STAR ne prennent pas en compte les antécédents de traitement par OAM ;
 - o seuls 15 des 60 patients inclus de l'étude post-commercialisation allemande ont été traités auparavant par PPC et OAM, comme le prévoit la stratégie de prise en charge du SAHOS en France, et leurs résultats n'étaient pas individualisés.
- l'absence de bras contrôle ne permet pas de comparer objectivement l'effet lié à la stimulation du nerf hypoglosse par rapport à celui obtenu avec un autre traitement chirurgical du SAHOS ou par rapport à celui observé chez des patients non traités ;
- un nombre de patients perdus de vue important lors des suivis à long terme (>12 mois).

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Etude STAR^{3 4} : A 5 ans, 8 patients (6%) ont présenté 9 événements indésirables sévères liés au dispositif, nécessitant un repositionnement ou un remplacement du stimulateur ou des électrodes implantées (inconfort, mouvement de langue non satisfaisant, défaut d'isolation de l'électrode de détection et section de l'électrode de stimulation par inadvertance).

Etude post-commercialisation allemande^{5 6} : A 6 mois de suivi, aucun événement indésirable lié au dispositif n'a été relevé. A 12 mois de suivi, un patient a souhaité le retrait du dispositif pour des raisons esthétiques et personnelles. Entre le suivi à 12 et celui à 36 mois, deux retraits de dispositifs ont été effectués.

Registre ADHERE^{10 11} : l'évènement indésirable le plus fréquent est un inconfort lié à la stimulation, rapporté chez 12% des patients à 6 mois et 6% à 12 mois.

Une intervention chirurgicale a été requise dans 3 cas : 1 en raison d'un déplacement de l'électrode de stimulation à 6 mois de suivi et 2 pour un repositionnement de l'électrode de stimulation au suivi à 12 mois.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance rapportées pour le système INSPIRE IV sur la période 2014-2019 sont décrites ci-dessous :

- **France** : aucun évènement ;
- **Europe** : 23 évènements dont 6 cas de traction du dispositif nécessitant une révision, 3 cas d'infection, 2 cas d'hématome, 2 cas de douleurs associées à un repositionnement ;
- **Monde** : 209 évènements dont 47 cas d'infection (27 résolus), 13 cas de traction du dispositif nécessitant une révision, 11 cas de pneumothorax, 11 cas d'érosion d'électrode de stimulation, 9 cas de dysarthrie, 9 cas d'hématome.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La ventilation nasale par pression positive continue (PPC) est le traitement de référence du SAHOS.

Les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) peuvent être proposées à certains patients en deuxième intention après refus ou intolérance de la PPC ou en première intention.

Lors de son évaluation clinique et économique publiée en 2014¹², la HAS a précisé la place respective de la PPC et des OAM¹³ :

- Chez les patients ayant des apnées/hypopnées obstructives du sommeil et au moins trois des symptômes suivants : somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie, céphalées matinales, la Commission recommande la PPC en première intention dans les situations cliniques suivantes :
 - o Indice d'apnées-hypopnées supérieur à 30 événements par heure. Chez ces patients, les études cliniques ont montré un bénéfice de la PPC ;
 - o Indice d'apnées-hypopnées compris entre 15 et 30 événements par heure chez les patients ayant au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil, évocateurs d'un sommeil de mauvaise qualité ;
 - o Indice d'apnées-hypopnées compris entre 15 et 30 événements de type apnée/hypopnée par heure chez les patients ayant une comorbidité cardiovasculaire grave (hypertension artérielle résistante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral), susceptible d'être aggravée par le SAHOS.Dans ces situations cliniques, les OAM doivent être proposées en seconde intention en cas de refus ou d'intolérance de la PPC.
- Chez les patients ayant des apnées/hypopnées obstructives du sommeil et au moins trois des symptômes suivants : somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne,

¹² Haute Autorité de Santé. Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux – Volet 1 médico-technique et évaluation clinique, 2014. [\[Lien\]](#)

¹³ Haute Autorité de Santé. Comment prescrire les dispositifs médicaux de traitement du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil chez l'adulte - Bon usage des technologies de santé, 2014. [\[Lien\]](#)

nycturie, céphalées matinales, la Commission recommande les OAM lorsque l'indice d'apnées-hypopnées est compris entre 15 et 30 événements par heure en l'absence de signe de gravité associé (i.e. présence de, au moins, 10 micro-éveils par heure de sommeil ou présence d'une comorbidité cardiovasculaire grave). Le bénéfice attendu pour le patient est une correction de l'IAH et une amélioration de sa symptomatologie clinique (notamment somnolence).

En cas d'échec à ces traitements, il peut être proposé aux patients une chirurgie vélaire ou linguale selon le site obstructif. Celle-ci n'est recommandée¹⁴ que chez les patients refusant ou ne tolérant pas la PPC et l'OAM, en l'absence d'obésité et de comorbidité sévère (accord professionnel).

Le fabricant revendique un positionnement de la stimulation des voies aériennes supérieures, en troisième ligne de traitement chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère (à l'exception des patients ayant un IAH compris entre 15 et 30 et ne présentant aucun signe de gravité associée), en tant qu'alternative non lourde

Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place du dispositif INSPIRE IV dans la stratégie thérapeutique du SAHOS modéré à sévère après échec ou intolérance à la pression positive continue et/ou aux orthèses d'avancée mandibulaire.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt du système INSPIRE IV dans le traitement du SAHOS chez les patients ayant un IAH compris entre 15 et 65, non répondants ou intolérants au traitement par pression positive continue et/ou par orthèse d'avancée mandibulaire.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) se caractérise par la survenue, pendant le sommeil, d'épisodes anormalement fréquents d'interruptions de la ventilation (apnées), ou de réductions significatives de la ventilation (hypopnées). Il est lié à un collapsus répété des voies aériennes supérieures au cours du sommeil. Les épisodes d'apnées et d'hypopnées entraînent une hypoxémie et des micro-éveils.

Les principaux symptômes du SAHOS sont la somnolence diurne (causée par la déstructuration du sommeil) et le ronflement nocturne ; éventuellement accompagnés des symptômes suivants : sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, sommeil non réparateur, difficultés de concentration, nycturie (plus d'une miction par nuit), troubles de la libido, etc.

Le SAHOS est associé à des complications cardiovasculaires, métaboliques, cognitives. Il est décrit comme un facteur indépendant prédictif de mortalité. Les troubles de la vigilance entraînés par le SAHOS sont responsables d'accidents de la route et d'accidents de travail¹².

Du fait de ses conséquences médicales et de sa prévalence, le SAHOS constitue une problématique de santé publique.

¹⁴ Société de pneumologie de langue française, Société française d'anesthésie réanimation, Société française de cardiologie, Société française de médecine du travail, Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou, Société de physiologie, et al. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte [version longue]. Rev Mal Respir 2010;27(Supplément 3):S113-S178.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Chez l'adulte, la prévalence du SAHOS a été estimée entre 4 à 8% des hommes et entre 2 à 6% des femmes selon les études dans la tranche d'âge 30-60 ans¹².

La plupart des études retiennent comme définition du SAHOS après 65-70 ans un IAH ≥ 15 événements/heures, ce qui correspond à un SAHOS modéré à sévère. A niveau de gravité équivalent, la fréquence des SAHOS est deux fois plus importante dans la tranche d'âge 60-99 que dans la tranche d'âge 30-60 ans.

En appliquant ces données de prévalence à la population française au 1er janvier 2020¹⁵, on estime entre 800 000 et 1 800 000 le nombre de patients, entre 30 et 60 ans, avec SAHOS tous stades confondus en France.

Pour information, en France, en 2018, le nombre de patients traités par PPC s'élevait à plus de 1 200 000 et le nombre de patients traités par OAM était de l'ordre de 23 000 patients¹⁶.

Ainsi, la prévalence du SAHOS traité reste inférieure à la prévalence attendue selon les données de la littérature.

04.2.3. IMPACT

Le dispositif INSPIRE IV est destiné aux patients atteints de SAHOS en échec de PPC et OAM. A ce titre, il pourrait constituer une alternative thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge du SAHOS sous réserve qu'il fasse la démonstration de son rapport bénéfices/risques dans les indications revendiquées.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de INSPIRE IV ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du dispositif INSPIRE IV est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

¹⁵ Données INSEE au 1er janvier 2020 (population entre 30 et 60 ans) [Lien](#)

¹⁶ LPP AM 2006-2019 - Présentation, pour chaque dispositif médical, par code affiné, des dénombrements, bases de remboursements et montants remboursés annuels 2006-2019 - Édition 2020 [Lien](#)