

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

AVIS DE LA CNEDiMts  
28 juin 2016

*Faisant suite à l'examen du 5 avril 2016, la CNEDiMts a adopté le projet d'avis le 19 avril 2016.  
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 28 juin 2016.*

## CONCLUSIONS

### **INSPIRE II UAS, thérapie par stimulation des voies aériennes supérieures**

Demandeur : Inspire Medical Systems, Inc (USA)

Fabricant : Inspire Medical Systems, Inc (USA)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 2)

<b>Indications revendiquées :</b>	Traitement de l'apnée du sommeil ou du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) modéré à sévère ( $15 \leq \text{IAH} \leq 65$ ) non-répondant ou intolérant au traitement par pression positive continu (PPC) et/ou par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM).
<b>Service Attendu (SA) :</b>	<b>Insuffisant.</b> Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt du dispositif INSPIRE II UAS dans les indications revendiquées.

<b>Données analysées :</b>	<p>Quatre études spécifiques ayant évalué le dispositif INSPIRE (différentes versions du dispositif) sont disponibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trois études de faisabilité : INSPIRE 1 (8 patients), INSPIRE 2 et INSPIRE 3 (28 patients au total pour les deux études).</li> <li>- 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).</li> </ul> <p><i>La Commission considère que les résultats de l'étude STAR ne sont pas suffisants pour démontrer le bénéfice thérapeutique du dispositif INSPIRE II UAS par rapport aux événements indésirables ou risques liés à son utilisation.</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

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivantes :

- un générateur d'impulsions implantable (modèle 3024),
- une sonde de stimulation implantable (modèle 4063),
- un capteur de pression à électrode unique implantable (modèle 4323),
- une commande manuelle pour utilisation patient (modèle 3032).

### 01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire stérile pour chaque élément.

Contenu pour chaque élément :

Générateur d'impulsions implantable GII :

- un générateur d'impulsions implantable muni de piles et du circuit électronique qui fournissent la stimulation ;
- une clé hexagonale ;
- une documentation du produit (manuel du système et de l'implant, manuel patient, formulaire d'enregistrement du patient et carte d'identification du patient).

Electrode de détection :

- une électrode de détection munie d'un manchon qui fournit les données du cycle respiratoire en temps réel durant la nuit (25, 35 ou 45 cm);
- une documentation du produit.

Electrode de stimulation :

- une électrode de stimulation du nerf grand hypoglosse (25, 35 ou 45 cm) munie d'une commande manuelle de mise en marche et d'amplitude de la stimulation pour le patient ;
- une documentation du produit.

### 01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement de l'apnée du sommeil ou du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) modéré à sévère ( $15 \leq \text{IAH} \leq 65$ ) non-répondant ou intolérant au traitement par pression positive continu (PPC) et/ou par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM). »

Les contre-indications au dispositif INSPIRE II UAS sont les suivantes :

- Patients avec collapsus concentrique complet au niveau du voile du palais ou toute malformation anatomique/réssection chirurgicale qui pourrait compromettre la performance du dispositif
- Patients avec atteintes neurologiques sévères compromettantes (Maladie neuromusculaire intrinsèque ou autres atteintes neurologiques)
- Patients ne pouvant ou n'ayant pas l'assistance nécessaire pour la commande manuelle

- Patientes enceintes ou songeant à le devenir
- Patients qui devront effectuer des examens en imagerie par résonance magnétique (IRM)
- Intervention chirurgicale pratiquée sur le tissu mou du palais au cours des 3 derniers mois
- Hypersensibilité à un composant du système

## 01.4. COMPARATEURS REVENDIQUÉS

Deux comparateurs sont revendiqués :

- le traitement chirurgical du SAHOS,
- l'absence de traitement alternatif.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR pour INSPIRE II UAS.

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

### 03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMIA), notification par l'organisme BSI (*British Standards Institution*) (n° 0086), Royaume-Uni.

### 03.2. DESCRIPTION

Le système INSPIRE comprend des :

- composants implantables :
  - o **Electrode de stimulation** : administre la stimulation électrique au nerf grand hypoglosse. L'électrode comporte un manchon souple, isolé et auto-ajustable. Les plots de stimulation se trouvent sur la surface interne du manchon.
  - o **Générateur d'impulsions GII** : contient la pile et le circuit électronique qui fournissent la stimulation électrique et enregistrent les paramètres programmés du système. Le GII comporte deux ports de connexion bas de 3,2 mm, compatibles avec les connecteurs IS-1 de l'électrode de stimulation et de l'électrode de détection.
  - o **Electrode de pression** : détecte des variations de pression. L'électrode comporte un diaphragme sensible à la pression, qui convertit l'énergie mécanique de la variation de pression due à la respiration en un signal électrique.
- composants externes :
  - o **Programmateur du patient** : Il permet au patient d'activer la thérapie avant le sommeil, de la désactiver pendant les heures d'éveil et de suspendre temporairement la stimulation (en cas de réveil nocturne afin de se rendormir avant que ne reprenne la stimulation). Certains patients peuvent choisir d'utiliser le programmeur patient pour régler l'amplitude de la stimulation (force de stimulation) dans une plage programmée. Le programmeur patient permet également de vérifier le statut de la pile du GII.
  - o **Programmateur du médecin** : disponible dans chaque centre implanteur. Non concerné par la demande de remboursement.

### **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. ACTE ASSOCIE**

Il n'existe pas d'acte sur la CCAM pour l'implantation du système INSPIRE. Une évaluation conjointe des actes et du dispositif a été effectuée.

L'implantation du système INSPIRE, par un chirurgien ORL, nécessite trois incisions :

- au niveau infra-claviculaire pour l'implantation du générateur d'impulsions
- le long d'un pli cutané cervical pour l'implantation de l'électrode de stimulation
- sous la 4ème côte et au-dessus de la 5ème côte pour l'implantation du capteur de détection.

L'implantation comprend les étapes suivantes :

- Implantation de l'électrode de stimulation
- Test de stimulation péri-opératoire (vérification du bon positionnement de l'électrode de stimulation)
- Immobilisation de l'électrode de stimulation
- Formation de la poche du générateur d'impulsions
- Tunnellisation de l'électrode
- Implantation de l'électrode de détection soit dans l'espace extrapleurale
- Connexion des électrodes au générateur d'impulsions
- Implantation du générateur d'impulsions

## **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. DONNEES SPECIFIQUES**

Le demandeur rapporte 4 études spécifiques ayant évalué le dispositif INSPIRE (différentes versions du dispositif) :

- 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).

INSPIRE 1 est une étude de faisabilité ayant inclus 8 patients avec un SAHOS. Ils ont bénéficié de l'implantation d'un système de stimulation de première génération INSPIRE I. L'étude a montré une réduction de l'indice d'apnées-hypopnées (IAH) et identifié des problèmes techniques qui ont conduit à une modification du dispositif INSPIRE I et une évolution vers le système INSPIRE II UAS.

Les études INSPIRE 2 et 3 avaient des schémas similaires. Ces études ont été conduites en deux phases. Un premier groupe de 22 patients ayant un SAHOS a été implanté avec le dispositif INSPIRE II UAS. L'objectif de cette première partie de l'étude était d'identifier les

patients répondeurs. Elle a permis de définir les caractéristiques des patients pouvant prédire la réponse au traitement et de les appliquer pour le recrutement des patients dans la seconde partie de l'étude. Ces critères étaient les suivants : IAH < 50 événements/heure ; IMC ≤ 32 kg/m<sup>2</sup> ; absence de collapsus concentrique complet du voile du palais. Un second groupe de 8 patients a été implanté avec le dispositif INSPIRE II UAS. Chez ces patients le dispositif a réduit l'IAH.

L'étude STAR<sup>1</sup> a été mise en œuvre afin de démontrer la sécurité et l'efficacité du traitement par stimulation des voies aériennes supérieures du système INSPIRE II UAS chez les patients ayant un syndrome des apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) modéré à sévère et non-répondeurs ou intolérants au traitement par pression positive continu (PPC). Son schéma est de type multicentrique, prospectif, avec un seul bras de traitement.

Pour être inclus dans l'étude les patients devaient, notamment :

- être âgés 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 de 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 supérieur à 32 kg/m<sup>2</sup> 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 UAS 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

Le critère de jugement principal de l'étude STAR a associé la mesure de l'indice d'apnées-hypopnées (IAH) et la mesure de l'index de désaturation (IDO).

- Sur l'IAH, l'objectif était de démontrer un taux de répondeurs d'au moins 50 % à 12 mois postopératoires. 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.
- Sur l'IDO, l'objectif était de démontrer un taux de répondeurs d'au moins 50 % à 12 mois postopératoires. Un répondeur était défini comme un sujet ayant une réduction d'au moins 25 % de son IDO.

Parmi 929 patients inclus, 724 patients ont eu un bilan préimplantatoire et 126 patients ont été implantés.

---

<sup>1</sup> 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.

A l'inclusion, les patients étaient majoritairement des hommes (83%), d'origine caucasienne (97%), d'âge moyen  $54,5 \pm 10,2$  ans, et d'IMC moyen  $28,4 \pm 2,6$  kg/m<sup>2</sup>. Parmi les comorbidités associées, on peut noter une hypertension (38%), un diabète (9%) ou une insuffisance cardiaque (2%).

Les résultats à 12 mois, pour 124 patients des 126 patients implantés, sont résumés dans le tableau suivant :

Critère	À l'inclusion (moyenne $\pm$ écart-type)	À 12 mois (moyenne $\pm$ écart-type)
IAH (critère principal) – <b>p &lt; 0,001</b>	32,0 $\pm$ 11,8	15,3 $\pm$ 16,1
IDO (critère principal associé)	28,9 $\pm$ 12,0	13,9 $\pm$ 15,7
FOSQ score (critère secondaire)	14,3 $\pm$ 3,2	17,3 $\pm$ 2,9
ESS score (critère secondaire)	11,6 $\pm$ 5,0	7,0 $\pm$ 4,2
% sommeil avec SpO <sub>2</sub> <90% (critère secondaire)	8,7 $\pm$ 10,2	5,9 $\pm$ 12,4

FOSQ : Functional Outcomes of Sleep Questionnaire

ESS : Epworth Sleepiness Scale

À 12 mois, 66% des patients étaient en succès thérapeutique sur le critère IAH et 75% des patients étaient en succès thérapeutique sur le critère IDO.

Une étude ancillaire à l'étude STAR a été réalisée dans un sous-groupe de patients répondeurs après 12 mois de thérapie. Son objectif était de démontrer que la réduction de l'IAH, observée chez les patients répondeurs, était bien liée à l'activation du système INSPIRE. Ainsi les 46 premiers patients répondeurs à 12 mois ont été randomisés en deux bras (thérapie ON/OFF) pendant au moins 5 jours. Les patients sous thérapie active avaient un IAH de 7,2 événements/h avant randomisation et de 8,9 après. Les patients sous thérapie inactive avaient un IAH de 8,9 événements/h avant randomisation et de 25,8 après.

*Les données disponibles montrent que la stimulation du nerf grand hypoglosse permet d'obtenir une réduction de l'indice d'apnées-hypopnées (IAH).*

*La Commission considère néanmoins qu'en l'absence de bras contrôle, l'étude STAR 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.*

*Par ailleurs étant donné que 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, les résultats de l'étude STAR ne sont pas transposables au contexte de prise en charge du SAHOS en France.*

#### 04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

##### 4.1.1.2.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables suivants ont été décrits dans l'étude STAR :

- Deux événements indésirables, considérés comme sévères, ont été décrits. Une ré-intervention a été nécessaire chez 2 patients qui se plaignaient d'une gêne. Le générateur d'impulsions a dû être repositionné et refixé et la gêne a été résolue.
- Des événements indésirables liés à la procédure chirurgicale ont été décrits : mal de gorge liée à l'intubation, douleur liée à l'incision, douleur musculaire. 98% de ces événements ont été traités sans intervention.

- Des événements indésirables liés au dispositif ont été également décrits. Ils étaient principalement associés à la stimulation et ont été résolus après l'acclimatation à la thérapie ou la configuration du dispositif : 18% des patients ont eu une faiblesse de langue mais résolue après quelques jours ou semaines. Aucune faiblesse de langue permanente n'a été recensée durant toute l'étude.

#### 4.1.1.2.1. MATERIOVIGILANCE

Le fabricant a rapporté un incident de matériovigilance ayant concerné une sonde de stimulation. Un patient s'est plaint d'une douleur dans le cou et a subi une ré-intervention chirurgicale. Le tissu cicatriciel avait provoqué une fibrose recouvrant la sonde de stimulation dans la poche contenant le générateur d'impulsions. L'ablation de la fibrose a résolu le problème et le patient a conservé le système implanté.

*La Commission considère que les résultats de l'étude STAR ne sont pas suffisants pour démontrer le bénéfice thérapeutique du dispositif INSPIRE II UAS par rapport aux événements indésirables ou risques liés à son utilisation :*

- *L'étude STAR n'est pas transposable au contexte de prise en charge du SAHOS en France : 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.*
- *En l'absence de bras contrôle, l'étude STAR 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 critères de sélection des patients les plus susceptibles de tirer un bénéfice de cette nouvelle technique chirurgicale doivent être affinés.*

## 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<sup>2</sup>.

En cas d'échec de la PPC et des OAM, les données disponibles sur le traitement chirurgical du SAHOS sont limitées. La Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) a émis les recommandations suivantes, basées sur un accord professionnel<sup>3</sup> :

- En cas de SAHOS sévère, la chirurgie d'avancée des maxillaires est recommandée chez les patients refusant ou ne tolérant pas la PPC et l'OAM, en l'absence d'obésité et de comorbidité sévère (accord professionnel).
- En cas de SAHOS léger à modéré, la chirurgie vélaire ou linguale selon le site obstructif n'est recommandée 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).

<sup>2</sup> 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 médico-technique et évaluation clinique. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2014.

<sup>3</sup> 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.

*Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place du dispositif INSPIRE II UAS 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 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.**

## **04.2. 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...

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 travail.<sup>4</sup>

*De par ses conséquences médicales et sa prévalence, le SAHOS constitue une problématique de santé publique.*

### **04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE**

Chez l'adulte, la prévalence du SAHOS a été estimée entre 3 à 7% des hommes et entre 2 à 5% des femmes selon les études<sup>5</sup>.

En France, en 2015, le nombre de patients traités par PPC s'élevait à plus de 828 000 patients en 2015 et le nombre de patients traités par OAM était de l'ordre de 9 400 patients<sup>6</sup>. Ainsi, la prévalence du SAHOS traité reste inférieure à la prévalence attendue selon les données de la littérature.

---

<sup>4</sup> 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 médico-technique et évaluation clinique. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2014.

<sup>5</sup> Fuhrman C, Nguyễn XL, Fleury B, Boussac-Zarebska M, Druet C, Delmas MC. Le syndrome d'apnées du sommeil en France : un syndrome fréquent et sous-diagnostiqué. BEH 2012(44 - 45):510-4.

<sup>6</sup> Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - 2 juillet 2015 – Propositions de l'Assurance Maladie pour 2016 - Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance Maladie au titre de 2016 (loi du 13 août 2004), disponible sur <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/rapport-charges-et-produits-pour-l-annee-2016.php>

### **04.2.3. IMPACT**

INSPIRE II UAS est destiné aux patients ayant un 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 bénéfiques/risques dans les indications revendiquées.

### **04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

**L'intérêt thérapeutique de INSPIRE II UAS 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 II UAS est insuffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.**