

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
03 décembre 2019

Faisant suite à l'examen du 24/09/2019, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 08/10/2019

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 19/11/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 03/12/2019

CONCLUSIONS**NEURX DPS RA/4, stimulateur phrénique intra-diaphragmatique**

Demandeur : SYNAPSE BIOMEDICAL EUROPE (France)

Fabricant : SYNAPSE BIOMEDICAL, INC (USA)

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

Indication retenue :	Traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans le cadre de la prise en charge des lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4)
Service Rendu (SR) :	Suffisant
Comparateur retenu :	Ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie
Amélioration du SR :	ASR de niveau II
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Par rapport à l'avis de la Commission du 5 avril 2016, les données spécifiques suivantes ont analysées : - une série de cas incluant 9 patients comparant le dispositif de stimulation phrénique intra-thoracique ATROSTIM (n=5) au dispositif de stimulation phrénique intra-diaphragmatique NEURX (n=4) (Morelot-Panzini <i>et al.</i> 2015) ; - une revue systématique portant sur 148 patients implantés par NEURX entre 2000 et 2015 (Garara <i>et al.</i> 2016) ; - un guide de procédure interventionnelle élaboré par le NICE (2017) ; - une étude observationnelle, monocentrique, avec recueil rétrospectif des données comparant les patients implantés par NEURX (n=40) et les patients sous ventilation mécanique externe (n=61) (Kerwin <i>et al.</i> 2018) ; - une étude observationnelle, monocentrique, non comparative avec analyse rétrospective des données portant sur 92 patients implantés par NEURX entre 2000 et 2017 (Onders <i>et al.</i> 2018) ; - un protocole national de diagnostic et de soins sur le syndrome d'Ondine (2018).
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles mentionnées au chapitre 05.02
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La Commission maintient sa demande de disposer des résultats du suivi exhaustif des patients implantés afin d'évaluer le retentissement de NEURX DPS RA/4 sur la qualité de vie des patients et la morbi-mortalité, via la présentation des résultats de la base de données mise en place par le demandeur.
Population cible :	La population cible ne peut être déterminée. A titre informatif, la population rejointe en France s'élève à 2 patients depuis février 2010.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription et de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document). La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'ajout d'une référence correspondant aux piles alcalines type C pour alimenter le stimulateur du patient.

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

Code LPPR	Nom	Descriptif	Référence Fabricant
3442951	Kit NEURX DPS RA/4	Système complet de stimulation du diaphragme, constitué des parties externes (kit patient, réf 20-0024) et des parties implantables (kit de chirurgie, réf 20-0018)	20-0030
Composants externes renouvelables			
3475608	NEURX DPS RA/4 <u>Stimulateur</u>	Stimulateur patient	23-0021
1447499	NEURX DPS RA/4 <u>Câble de connexion</u>	Câble de connexion entre le porte-connecteur et le stimulateur du patient	22-0011
1413922	NEURX DPS RA/4 <u>Porte-connecteur</u> <u>(boîte de 30)</u>	Bases de connexion auto-adhésives pour assurer la connexion électrique entre le connecteur d'électrodes et le câble patient	22-0004
1423850	NEURX DPS RA/4 <u>Pile au lithium (boîte de 3)</u>	Pile de remplacement pour le stimulateur du patient	29-0007
-	NEURX DPS RA/4 <u>Pile Alcaline, 1,5v type C</u>	Pile de remplacement pour le stimulateur du patient	29-0025

01.2. CONDITIONNEMENT

Le système complet NEURX DPS RA/4 (20-0030) comprend :

- des composants implantés (kit chirurgical stérile 20-0018):
 - 4 électrodes intramusculaires stériles ;
 - 1 électrode indifférente sous-cutanée stérile.
- des composants externes (kit patient 20-0024) :
 - 2 stimulateurs externes ;
 - 2 câbles patient ;
 - 1 porte-connecteur (boîte de 30) ;
 - 6 piles au lithium ou 6 piles alcaline ;
 - 1 fiche de test ;

- 1 tournevis.

Le conditionnement des **consommables** est unitaire.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

Traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans les indications suivantes :

- lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4) ;
- hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est la ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le dispositif NEURX DPS RA/4 a été évalué pour la première fois par la commission le **14 avril 2009**¹. Sa prise en charge par l'assurance maladie, sous nom de marque fait suite à l'arrêté du **23/02/2010**² (journal officiel du 12/03/2010).

Le **9 avril 2013**³, la Commission a attribué un service attendu insuffisant au système NEURX DPS RA/4 chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique ayant un diaphragme stimuable (à la fois du côté gauche et du côté droit) et qui sont atteints d'une hypoventilation alvéolaire, mais n'ayant pas atteint un seuil de capacité vitale forcée inférieur à 45% de la valeur prédite.

Le **05/04/2016**⁴, la commission a attribué un service rendu suffisant quant au renouvellement d'inscription de NEURX DPS RA/4 dans les indications retenues en 2009. Dans son avis du **20/09/2016**⁵, la commission s'est prononcée pour un changement de libellé de référence du stimulateur répercuté dans l'avis du 05/04/2016. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du **13/02/2017**⁶ portant modification des conditions d'inscription et renouvellement d'inscription du stimulateur phrénique NEURX DPS RA/4 (Journal officiel du 15/02/2017).

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission du 14 avril 2009 relatif à NEURX DPS RA/4, stimulateur phrénique intradiaphragmatique. 2009 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/cepp-1890_neurxdpsra-4.pdf

² Arrêté du 23 février 2010 relatif à l'inscription du stimulateur phrénique intradiaphragmatique NEURX DPS RA/4 de la société Synapse Biomedical Europe au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

³ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission du 9 avril 2013 relatif à NEURX DPS RA/4, stimulateur phrénique intradiaphragmatique.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/neurx_dps_ra-4_09_avril_2013_4236_avis.pdf

⁴ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission du 05 avril 2016 relatif à NEURX DPS RA/4, stimulateur phrénique intradiaphragmatique. 2016 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4884_NEURX_05_avril_2016_\(4884\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4884_NEURX_05_avril_2016_(4884)_avis.pdf)

⁵ Haute autorité de santé. Avis de la commission du 20 septembre 2016 relatif à NEURX DPS RA/4, stimulateur phrénique intradiaphragmatique. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5168_NeuRx%20DPS%20RA4_20_septembre_2016_%20\(5168\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5168_NeuRx%20DPS%20RA4_20_septembre_2016_%20(5168)_avis.pdf)

⁶ Arrêté du 13 février 2017 portant modification des conditions d'inscription et renouvellement d'inscription du stimulateur phrénique NEURX DPS RA/4 de la société SYNAPSE BIOMEDICAL EUROPE 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.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par BSI (0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

NEURX DPS/RA 4 est un dispositif intra-diaphragmatique de stimulation phrénique.

La stimulation est délivrée par 2 électrodes au niveau des points moteurs de chaque hémidiaphragme, à proximité des axones des nerfs phréniques. Chacune des 4 électrodes intramusculaires est reliée à un générateur externe qui fournit une stimulation biphasique couplée avec une cinquième électrode commune indifférente tunnalisée jusqu'au site de sortie percutanée.

Composants externes :

Le stimulateur externe est un appareil à 4 canaux alimenté sur pile qui contrôle les stimulations et le rythme respiratoire. Le stimulateur fournit une stimulation biphasique, à charge équilibrée, capacitivement couplée à chaque électrode avec une électrode commune indifférente placée sous la surface cutanée. Le stimulateur contrôle la charge délivrée selon des paramètres d'amplitude, de durée, de fréquence, de rampe et de temps d'inspiration, ainsi que de fréquences respiratoires programmées par le médecin. Pour utiliser le stimulateur, le patient doit simplement le connecter et le mettre en marche. Aucune autre commande n'est disponible ni nécessaire à son fonctionnement.

Le médecin utilise une station de réglage clinique pour caractériser la réponse des électrodes selon la stimulation et pour programmer le stimulateur externe avec les paramètres spécifiques du patient. Le stimulateur reçoit les actualisations des paramètres de stimulation après connexion à la station de réglage clinique grâce à une communication bidirectionnelle par un port d'interface série intégré.

Composants implantés :

L'électrode intramusculaire est une sonde à double hélice dotée d'une surface de stimulation exposée en acier inoxydable 316LVM, d'un nœud et de barbillons en polypropylène renforcé. Le corps de la sonde est isolé au moyen d'un revêtement en fluoropolymère PFA (perfluoroalkoxy) et se termine par une fiche en acier inoxydable 316L dotée d'un manchon en silicone renforcé. La sonde mesure de 50 à 60 cm de long, 0,75 mm

L'électrode indifférente fournit un chemin de retour de courant commun à l'ensemble des électrodes implantées dans le diaphragme. Elle est implantée dans le tissu sous-cutané de la région thoracique latérale et tunnalisée jusqu'au site de sortie percutané. La sonde est fabriquée dans le même acier inoxydable 316LVM que l'électrode intramusculaire et la sonde percutanée d'extension. Elle se termine également par une fiche en acier inoxydable 316L d'un côté et par une extrémité non isolée de 7 cm de l'autre, pour l'électrode de retour. Sa longueur totale est de 14 cm environ et son diamètre de 0,75 mm.

Alimentation :

Le générateur d'impulsion est alimenté par une seule pile principale. La capacité de la pile permet au générateur d'impulsion de fonctionner de façon continue pendant 2 à 3 semaines. Une pile interne rechargeable secondaire est fournie pour prolonger le temps de fonctionnement de 8 heures supplémentaires (sécurité en cas d'épuisement de la pile principale au cours du sommeil). Le stimulateur émet un signal sonore pour indiquer qu'il fonctionne sur la source d'alimentation secondaire et que la pile principale doit être remplacée.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les dispositifs de stimulation phrénique visent à assurer la contraction du diaphragme permettant la restauration d'une ventilation. Ils sont destinés aux patients dont la commande respiratoire est atteinte alors que le système neuromusculaire périphérique est intact.

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 59, 01/09/2019), les actes associés à l'implantation de NEURX sont référencés sous les chapitres « 12.01.01 Electromyographie du cou et du tronc ; 01.05.05.02 Actes thérapeutiques sur le nerf phrénique ; 14.04.02.03 Plastie du diaphragme pour éventration ; 12.01.02 Mesure de pression sur le tronc ».

Code	Libellé
AHQP007	Electromyographie du diaphragme par électrodes de surface avec épreuve de stimulation phrénique
AHQB031	Électromyographie du diaphragme par électrodes aiguilles, avec épreuve de stimulation du nerf phrénique
AHLA802 – 02*	Implantation d'électrode de stimulation du nerf phrénique par coelioscopie ou par laparotomie, avec pose d'un générateur externe
AHGA801 – 02*	Ablation d'électrode de stimulation du nerf phrénique par coelioscopie ou par laparotomie
AHKA001	Changement d'électrode de stimulation du nerf phrénique, par thoracotomie
LLMC019	Plastie d'une coupole du diaphragme pour éventration, par coelioscopie
LLQD001	Mesure de la pression transdiaphragmatique par double ballonnet, par voie œsophagienne

*Actes décrits dans la version du 07/05/2019 de la CCAM descriptive à usage PMSI V1 2019

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du **14/04/2009**, la commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant avec une ASA importante (niveau II) par rapport à la **ventilation mécanique externe** dans le traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans les indications suivantes :

- lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4) ;
- hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises.

L'évaluation du stimulateur phrénique intra-diaphragmatique NEURX RA/4 reposait sur les 80 premières implantations faites aux Etats-Unis, au Canada et en Islande dans le cadre de la procédure FDA Investigational Device Exemption (IDE) :

- une série prospective consécutive de 50 patients implantés entre 2000 et 2007 chez des patients atteints de lésion spinale haute traumatique (suivi moyen : 2 ans [0,5-8]) ;
- trois études chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique : i) étude de faisabilité sur 16 patients ; ii) étude compassionnelle sur 2 patients ; iii) étude pivot observationnelle.

La commission avait conditionné le renouvellement d'inscription à la « *présentation des résultats d'une étude permettant d'évaluer le retentissement du stimulateur NEURX RA/4 sur la qualité de vie et la morbi-mortalité.*

Les critères de suivi recommandés sont :

- *décès (leur cause devant être renseignée) ;*
- *qualité de vie ;*
- *épisodes d'infections respiratoires ;*
- *hospitalisations quels qu'en soient les motifs ;*
- *suivi quantifié de l'utilisation des ressources techniques ;*
- *pour les patients atteints d'hypoventilation centrale, enregistrement de sommeil, 3 mois après la mise en place, puis à l'occasion du bilan de surveillance annuel.*

Compte tenu de la faible population cible, un recueil exhaustif des patients implantés permettrait de compléter les données actuellement disponibles. »

Dans son avis du **05/04/2016**, la commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant dans les mêmes indications que celles retenues en 2009 avec une ASR de niveau II par rapport à la **ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie**, sur la base des éléments suivants : 7 études cliniques, dont 6 spécifiques de NEURX DPS RA/4. Il s'agissait de 3 études prospectives observationnelles et de 3 études rétrospectives. Aucun résultat relatif à l'étude post inscription demandée en 2009 n'avait été soumis. La commission avait réitéré la demande d'étude post-inscription suivante : « *d'un suivi exhaustif des patients implantés afin d'évaluer le retentissement de NEURX DPS RA/4 sur la qualité de vie des patients et la morbi-mortalité, via la présentation des résultats de la base de données mise en place par le demandeur.* »

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve s'appuient sur un guide de procédure interventionnelle du NICE (2017)⁷, un protocole national de diagnostic et de soins concernant le syndrome d'Ondine (2018)⁸ et 3 études publiées : l'étude de **Garara et al. 2016**⁹ ; l'étude de **Kerwin et al. 2018**¹⁰ et l'étude de **Onders et al. 2018**¹¹.

En complément, une série de cas a été identifiée, il s'agit de l'étude de **Morelot-Panzini et al.**¹² (2015).

Etude de Morelot-Panzini et al. (2015):

Cette étude est une série de cas monocentrique incluant 9 patients ayant des hypoventilations centrales et dépendant d'une ventilation mécanique externe. Ces patients ont été implantés par le stimulateur phrénique intra-diaphragmatique NEURX (n=4) ou par le stimulateur phrénique intra-thoracique ATROSTIM (n=5).

Ces patients ont eu un bilan pré-implantation diaphragmatique et avaient des voies sensitives préservées avant implantation.

Le délai d'implantation était de 15 ans.

⁷ Intramuscular diaphragm stimulation for ventilator-dependent chronic respiratory failure caused by high spinal cord injuries. Interventional procedures guidance. NICE. Septembre 2017

⁸ Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Syndrome d'Ondine. Centre de référence des maladies respiratoires rares de l'enfant. Hôpital Robert Debré & Centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris. Février 2018

⁹ Garara B, Wood A, Marcus HJ, Tsang K, Wilson MH, Khan M. Intramuscular diaphragmatic stimulation for patients with traumatic high cervical injuries and ventilator dependent respiratory failure: A systematic review of safety and effectiveness. Injury. 2016 ;47(3):539-44.

¹⁰ Kerwin AJ, Yorkgitis BK, Ebler DJ, Madbak FG, Hsu AT, Crandall ML. Utility of diaphragm pacing in the management of acute cervical spinal cord injury. J Trauma Acute Care Surg. 2018 Nov;85(5):928-931

¹¹ Onders RP, Elmo M, Kaplan C, Schilz R, Katirji B, Tinkoff G. Long-term experience with diaphragm pacing for traumatic spinal cord injury: Early implantation should be considered. Surgery. 2018 ;164(4):705-711

¹² Morélot-Panzini C, Le Pimpec-Barthes F, Menegaux F, Gonzalez-Bermejo J, Similowski T. Referred shoulder pain (C4 dermatome) can adversely impact diaphragm pacing with intramuscular electrodes. Eur Respir J. 2015 Jun;45(6):1751-4

Les caractéristiques des patients et les résultats relatifs à l'utilisation de NEURX et ATROSTIM sont présentés dans le tableau 1 suivant :

Caractéristiques initiales	Atrostim (n=5)	Neurx (n=4)
Age	14-59 ans	28-67 ans
Etiologies	Hypoventilation centrale d'origine congénitale (n=3) ; post-neurochirurgie (n=1) ; ischémie du tronc cérébral probable, cytopathie mitochondriale (n=1)	Hypoventilation centrale d'origine congénitale (n=1) ; post-neurochirurgie (n=) ; post-chirurgie cervicale (n=2)
Taux de patients sevrés de la ventilation mécanique externe 24/24h, % (n)	100% (5)	50% (2)

Seuls les patients du groupe NEURX ont eu des douleurs à l'épaule en lien avec la stimulation phrénique et ont eu recours à une baisse de l'intensité de stimulation et un traitement antalgique pour poursuivre leur stimulation. Selon les auteurs, les fibres afférentes nociceptives C diaphragmatiques du nerf phrénique sont dépolarisées par l'intensité de stimulation générée par l'électrode intra-diaphragmatique de NEURX et induisent une douleur (l'intensité de stimulation étant moindre pour l'électrode intra-thoracique).

Il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique. Le caractère prospectif ou rétrospectif et la consécutive des patients n'étaient pas rapportés.

Etude de Garara et al. 2016 :

La revue systématique de Garara et al. est fondée sur une recherche de la littérature sur les bases Cochrane et Pubmed entre 2000 et 2015 réalisée par 2 auteurs indépendants. Les études ont été poolées selon les critères suivants : patients adultes avec lésion médullaire haute traumatique, dépendant de la ventilation externe, implantés par un stimulateur phrénique intramusculaire et évalués sur des critères de tolérance et/ou d'efficacité. Les études les plus récentes ont été sélectionnées en cas de duplication de données.

Douze articles (2 études multicentriques rétrospectives, 8 séries de cas et 2 cases report) incluant 148 patients ont permis d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la stimulation phrénique intra-diaphragmatique.

Ces études non-randomisées ont été évaluées par l'indice MINORS (de 8/16 à 12/16)¹³.

L'ensemble de la population était âgée de 17 à 74 ans.

Les résultats inhérents aux critères d'efficacité sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous :

¹³ MINORS est un instrument validé pour évaluer la qualité méthodologique des études non randomisées comparatives ou non. Le score MINORS idéal est de 16 pour les études non comparatives (8 items avec des scores allant de 0 à 2 pour tous les items.)

Etudes	Efficacité n=148		
	Taux de succès de la procédure d'implantation	Taux de patients sevrés de la ventilation mécanique externe 24h/24	Délai moyen d'implantation du stimulateur phrénique
Posluszny et al. (2014) ¹⁴ Tedde et al. (2012) ^{15;16} Alshekhlee et al. ¹⁷ (2008) Onders et al. (2004-2010) ^{18 ;19 ;20 ;21 ;22 ;23} DiMarco et al. (2005) ²⁴ Cosendai et al. (2005) ²⁵	100% sauf 1 cas d'échec est rapporté et imputé à un résultat faussement positif lors de l'enregistrement électromyographique en pré-implantation.	40 à 72,7%	40 jours à 9,7 ans

Les évènements indésirables sont décrits dans la partie 4.1.1.3

Les limites de cette revue sont le possible chevauchement des patients entre les études, la faible qualité et l'hétérogénéité des études analysées (faible effectif, études non comparatives, biais d'évaluation et de sélection, pas de calcul de taille de l'échantillon, suivi à court terme des patients).

Evaluation de procédure interventionnelle sur la stimulation intramusculaire du diaphragme par le NICE (mars 2017) :

L'objectif de ce document est de constituer une aide à l'élaboration de recommandations sur l'efficacité et la sécurité de la technique.

Ce guide est fondé principalement sur deux publications : la revue systématique de Garara et al.⁹ décrite ci-dessus (n=148), 1 case report de Layashi et al.²⁶ (n=1) et l'avis d'expert (ABN Association of British Neurologists ; SBNS Society of British Neurological Surgeons ;

¹⁴ Posluszny JA Jr, Onders R, Kerwin AJ, Weinstein MS, Stein DM, Knight J, et al. Multicenter review of diaphragm pacing in spinal cord injury: Successful not only in weaning from ventilators but also in bridging to independent respiration. J Trauma Acute Care Surg. 2014;76(2):303-9

¹⁵ Tedde ML, Onders RP, Teixeira MJ, Lage SG, Ballester G, Brotto MW et al. Electric Ventilation: indications for and technical aspects of diaphragm pacing stimulation surgical implantation. J Bras Pneumol. 2012;38(5):566-72.

¹⁶ Tedde ML, Vasconcelos Filho P, Hajjar LA, de Almeida JP, Flora GF, Okumura EM, et al. Diaphragmatic pacing stimulation in spinal cord injury: anesthetic and perioperative management. Clinics 2012;67:1265-9.

¹⁷ Alshekhlee A, Onders RP, Syed TU, Elmo M, Katirji B. Phrenic nerve conduction studies in spinal cord injury: applications for diaphragmatic pacing. Muscle Nerve 2008;38:1546-52.

¹⁸ Onders RP, Dimarco AF, Ignagni AR, Aiyar H, Mortimer JT. Mapping the phrenic nerve motor point: the key to a successful laparoscopic diaphragm pacing system in the first human series. Surgery 2004;136:819-26.

¹⁹ Onders RP, DiMarco AF, Ignagni AR, Mortimer JT. The learning curve for investigational surgery: lessons learned from laparoscopic diaphragm pacing for chronic ventilator dependence. Surg Endosc 2005;19:633-7.

²⁰ Onders RP, Elmo MJ, Ignagni AR. Diaphragm pacing stimulation system for tetraplegia in individuals injured during childhood or adolescence. J Spinal Cord Med. 2007;30 Suppl 1:S25-9.

²¹ Onders RP, Elmo M, Khansarinia S, Bowman B, Yee J, Road J, et al. Complete worldwide operative experience in laparoscopic diaphragm pacing: results and differences in spinal cord injured patients and amyotrophic lateral sclerosis patients. Surg Endosc 2009;23:1433-40.

²² Onders RP, Khansarinia S, Weiser T, Chin C, Hungness E, Soper N, et al. Multicenter analysis of diaphragm pacing in tetraplegics with cardiac pacemakers: positive implications for ventilator weaning in intensive care units. Surgery. 2010;148(4):893-7

²³ Onders RP, Khansarinia S, Weiser T, Chin C, Hungness E, Soper N, et al. Multicenter analysis of diaphragm pacing in tetraplegics with cardiac pacemakers: positive implications for ventilator weaning in intensive care units. Surgery 2010;148:893-7 [discussion 897-898].

²⁴ DiMarco AF, Onders RP, Ignagni A, Kowalski KE. Inspiratory muscle pacing in spinal cord injury: case report and clinical commentary. J Spinal Cord Med 2006;29:95-108.

²⁵ Cosendai G, de Balthazar C, Ignagni AR, Onders RP, Bradley K, Purnell K, et al. A preliminary feasibility study of different implantable pulse generators technologies for diaphragm pacing system. Neuromodulation 2005;8:203-11.

²⁶ Diaphragm pacing failure secondary to deteriorated chest wall mechanics: When a good diaphragm does not suffice to take a good breath in. Layashi L, Georges M, Gonzalez-Bermejo J, Brun AL, Similowski T, Morélot-Panzini C. Respir Med Case Rep 2015

BASCIS British Association of Spinal Cord Injury Specialists ; ICS Intensive care society ; Faculty of Intensive Care Medicine).

En conclusion, le NICE fait état de « *données de sécurité graves mais identifiées et de données d'efficacité limitées en quantité et en qualité. Cette technique devrait être uniquement utilisée dans le domaine de la recherche.* »

Le NICE reste également dans l'attente de données de survie et de qualité de vie à long terme.

Ces conclusions sont issues principalement de la revue de Garara *et al.* (2016).

Etude de Kerwin *et al.* 2018 :

Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique (Floride, USA), comparative, avec recueil rétrospectif portant sur une cohorte de patients ayant des lésions médullaires cervicales dépendant d'une ventilation mécanique externe entre janvier 2005 et mai 2017.

L'objectif était de comparer l'efficacité de l'implantation du stimulateur phrénique NEURX par voie laparoscopique par rapport au traitement standard par ventilation mécanique, pendant la période initiale d'hospitalisation.

Les critères de jugement principaux étaient l'incidence de pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) et le nombre de jours sous ventilation mécanique.

Compte tenu d'une différence arbitraire du taux de PAVM de 20%, d'une durée de ventilation moyenne et d'une puissance de 80%, la taille d'échantillon s'élevait à 100 patients.

Les critères de jugement secondaires regroupaient le nombre de jours sous ventilation mécanique, les durées d'hospitalisation, les durées de séjour en unité de soin intensif, le recours à une trachéotomie et la mortalité.

La comparaison des 2 groupes a été réalisée par appariement (matching 2:1) sur score de propension.

Résultats

Entre 01/2005 et 05/2017, 649 patients ont été hospitalisés pour lésion médullaire haute. A partir de juillet 2011 (date de début d'implantation de NEURX), tous les patients ont été évalués pour l'implantation de NEURX. Entre 07/2011 et 05/2017, 40 patients implantés par le stimulateur phrénique NEURX ont été jumelés avec 61 patients du groupe contrôle.

Concernant les caractéristiques initiales, les patients du groupe NEURX étaient plus âgés (45 ± 16 ans vs 39 ± 16 ans) que dans le groupe contrôle. L'origine lésionnelle était principalement liée à une collision entre voitures dans les 2 groupes. Plus de deux tiers des patients avaient une localisation cervicale lésionnelle <C4 dans les 2 groupes.

Le délai moyen d'implantation du stimulateur phrénique était de 14 jours.

Les résultats inhérents aux critères de jugement principaux sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous :

Critères de jugement principaux	Groupe NEURX (n=40)	Groupe Contrôle (n=61)	p
Pneumonies acquises sous ventilation mécanique, n (%)	26 (65%)	39 (64%)	NS
Nombre de jours sous ventilation mécanique, n $\pm$ E.T	27 $\pm$ 16	32 $\pm$ 24	NS

Une analyse de régression multivariée n'a pas montré d'amélioration en faveur de la stimulation phrénique concernant les durées d'hospitalisation, les durées de séjour en unité de soins intensifs, le nombre de jours sous ventilation mécanique et les PAVM (OR : 0,13 IC95% [0,01-1,1])

Les résultats doivent être interprétés au regard des limites d'une étude rétrospective et monocentrique. Aucune méthode de hiérarchisation du critère de jugement principal n'a été appliquée. Les patients concernés n'ont pas tous été implantés dans le cadre d'une lésion supérieure à C4 (indication revendiquée).

Etude d'Onders et al. 2018

Méthode :

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique (Ohio, USA) avec recueil rétrospectif portant sur une cohorte de patients ayant des lésions médullaires haute d'origine traumatique et un diaphragme stimuable implantés par le stimulateur phrénique NEURX entre 2000 et 2017.

L'objectif était d'évaluer à long terme l'efficacité de l'implantation du stimulateur phrénique NEURX par voie laparoscopique.

Les critères de jugement regroupaient notamment le taux de succès de la procédure d'implantation, la durée d'utilisation du stimulateur, le taux de sevrage de la ventilation mécanique externe.

Résultats :

Entre mars 2000 et juin 2017, 92 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 27 ans (médiane 23 ans) et 80% (74/92) étaient des hommes. Le délai moyen entre la ventilation mécanique et l'implantation était de 47,5 mois (médiane 1,6 ans).

L'utilisation de la stimulation phrénique à plein temps 24h/24 était de 60,8% (56/92) et 88% (81/92) des patients étaient sevrés de la ventilation mécanique pendant au moins 4h. Cinq patients (5,4%) avaient une récupération complète de la ventilation spontanée et 5 patients (5,4%) ont eu un échec de sevrage de la ventilation mécanique.

La médiane de survie était de 22,2 ans [IC95 14-NR].

Trente et un décès ont été rapportés dont 14 pour lesquels la cause n'était pas identifiée.

Les résultats doivent être interprétés au regard des limites d'une étude rétrospective et monocentrique. Les patients n'étaient pas tous implantés dans le cadre d'une lésion supérieure à C4 (indication revendiquée).

Protocole national de diagnostic et de soins concernant le syndrome d'Ondine (PNDS) :

Ce protocole a été rédigé par le Centre de référence des maladies respiratoires rares de l'enfant à l'hôpital Robert Debré à Paris et le Centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte à l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris en Février 2018.

Ce protocole a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012.

L'objectif de ce protocole est d'explicitier notamment la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome d'ondine.

La prise en charge thérapeutique est fondée sur 2 techniques : la ventilation mécanique externe et la stimulation phrénique implantée, faisant référence à l'arrêté du 23 février 2010 relatif à l'inscription du dispositif NEURX².

Aucun résultat concernant l'étude post-inscription demandée par la Commission dans son avis du 14 avril 2009 et du 05 avril 2016 n'a été fourni.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

L'étude de **Garara et al.** rapporte :

- un capnothorax chez 42% (21/50) des patients et un cas de pneumothorax asymptomatique en phase post-opératoire. Les cas de capnothorax ont été tous résolus sous surveillance, aspiration simple ou drainage thoracique ;
- 2 cas d'infections post-opératoire ;
- 1 cas d'interaction entre le stimulateur phrénique NEURX et un pacemaker cardiaque ;
- 1 cas de douleur à l'épaule ;
- 1 cas de fièvre ;
- 1 épisode de fausse route alimentaire attribuée à la contraction du diaphragme causant une pression négative des voies respiratoires, résolue avec l'utilisation de valve type Passy Muir dans 3,4% des cas.

L'étude de **Morelot-Panzini et al.** rapporte des douleurs à l'épaule chez les 5 patients du groupe NEURX.

L'étude de **Kerwin et al.** rapporte :

- un taux de pneumonie acquise sous ventilation mécanique de 65% dans le groupe implanté vs 64% dans le groupe contrôlé sous ventilation mécanique externe ;
- un décès suite à un épisode de sepsis.

L'étude de **Onders et al.** rapporte :

- 31 décès (cause non connue (n=17), homicide (n=1), mastocytose systémique (n=1), embolie pulmonaire (n=2), overdose (n=1), infarctus du myocarde (n=2), syndrome de Guillain-Barré (n=1), déconnexion de la ventilation (n=1), arrêt cardiaque (n=1), ostéomyélite infectieuse (n=1), AVC (n=1), pneumonie (n=1), hyperthermie maligne (n=1), retrait de traitement (n=2).

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Sur la période 2014-2018, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent la survenue d'aucun événement indésirable en France. Sur cette même période, 11 événements de matériovigilance sont rapportés sur plus de 600 unités vendues aux Etats-Unis. Ces événements sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Evènements indésirables	N=11
Saignement après révision de l'électrode	1
Décès non lié à Neurx	1
Hémothorax non apparenté à Neurx	1
Infection au point de sortie du fil percutané	2
Erosion cutanée	1
Tachyarythmie liée à Neurx	1
Tachycardie ventriculaire	1
Remplacement des sondes suite à une fibrillation ventriculaire	1
EPG (stimulateur) éteint	1
Retrait des sondes de stimulation du diaphragme dans le traitement d'une infection abdominale	1

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Des données sur l'évaluation de la qualité de vie et de la morbi-mortalité des patients utilisant le dispositif de stimulation phrénique intra-diaphragmatique en vie réelle restent manquantes.

Au total par rapport à la précédente évaluation, ont été analysés :

- *trois études cliniques spécifiques de NEURX portant sur des patients ayant des lésions médullaires hautes (pas toujours au-dessus de C4) et dépendant d'une ventilation mécanique externe ;*
- *une série de cas étudiant des patients implantés par NEURX et ATROSTIM ;*
- *une évaluation de procédure interventionnelle réalisée sur la stimulation phrénique intra-diaphragmatique par le NICE.*

Les études fournies sont de faible qualité méthodologique en raison du caractère rétrospectif du recueil des données.

Sur l'ensemble des études, le taux de patients implantés avec le stimulateur NEURX et sevrés de la ventilation mécanique 24h/24h était compris entre 40 à 73%. L'étude comparative rétrospective de Kerwin et al. ne montrait pas de différence en termes de pneumonie acquise sous ventilation mécanique et de jours sous ventilation mécanique entre le groupe implanté par NEURX et le groupe contrôle sous ventilation mécanique en période initiale d'hospitalisation. Dans ces études, l'implantation de NEURX est associée à des événements indésirables, dont des capnothorax et des douleurs à l'épaule notamment chez les patients ayant des voies phrénico-diaphragmatiques sensibles préservées.

Le rapport du NICE souligne le manque de preuve de l'efficacité de la stimulation phrénique intra-diaphragmatique et recommande son utilisation dans le cadre de la recherche clinique.

Les résultats de l'EPI demandés par la commission en 2009 puis en 2016 ne sont pas fournis.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les patients ayant des lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4) ou des hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises sont dépendants, totalement ou partiellement, d'une ventilation mécanique externe (généralement en pression positive intermittente via une trachéotomie). La stimulation phrénique constitue une alternative à cette ventilation externe. Il s'agit d'un traitement palliatif.

Les patients implantés en France n'utilisent généralement que partiellement le stimulateur (utilisation diurne), principalement en raison de l'absence d'alarme d'efficacité. En pratique, le choix d'une ventilation mécanique externe nocturne est laissé au patient.

La Commission estime que NEURX DPS RA/4 a un intérêt dans la stratégie thérapeutique des patients ayant des lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4).

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au dispositif de stimulation phrénique intra-diaphragmatique NEURX DPS RA/4 chez les patients dépendants, totalement ou partiellement, d'une ventilation mécanique externe, dans le cadre de la prise en charge des lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4).

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les dispositifs de stimulation phrénique sont des dispositifs d'assistance respiratoire implantée définitive, destinés aux patients dont la commande respiratoire est atteinte alors que le système neuromusculaire périphérique est intact. Il s'agit notamment des patients ayant subi un traumatisme médullaire haut, quelle qu'en soit la cause (accident, chirurgie...), tétraplégiques et dépendants d'une ventilation artificielle sous trachéotomie.

Les lésions médullaires hautes traumatiques engagent le pronostic vital. Elles rendent les patients totalement ou partiellement dépendants d'une ventilation mécanique externe, ce qui engendre une altération majeure de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Lésions médullaires hautes traumatiques

En 1999, le CEDIT estimait à 1 pour 3 millions d'habitants par an en France le nombre de patients susceptibles de bénéficier de ces techniques, soit une vingtaine de patients par an.

En 2007 en France, l'incidence des lésions médullaires traumatiques est de l'ordre de 1 200 nouveaux cas par an (environ 20 nouveaux cas par an et par million d'habitants), leur prévalence se situant autour de 50 000²⁷. Parmi les blessés médullaires, 50% deviennent tétraplégiques²⁸, et parmi ceux-ci il existe une dépendance ventilatoire dans environ la moitié des cas (soit 7,5 % du total) en raison d'une atteinte cervicale haute²⁹.

04.2.3. IMPACT

Le seul traitement actuellement proposé aux patients ayant une altération centrale de la fonction respiratoire est la substitution à la fonction physiologique par un ventilateur mécanique externe, altérant la qualité de vie chez ces patients ayant déjà un handicap lourd. La stimulation phrénique implantée permet d'élargir l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des patients dépendants d'une ventilation mécanique externe.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu du caractère de gravité des lésions médullaires hautes traumatiques et du handicap lourd engendré par cette pathologie, le dispositif de stimulation phrénique intra-diaphragmatique NEURX DPS RA/4 a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu de NEURX DPS RA/4 est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante :

« Traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans le cadre de la prise en charge des lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4)»

La Commission ne retient pas l'indication « hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises » compte tenu de l'absence de démonstration de l'intérêt du dispositif NEURX DPS RA/4 dans cette indication.

²⁷ Haute Autorité de Santé. Paraplégie (lésions médullaires). Guides ALD. Saint Denis La Plaine: HAS; 2007.

²⁸ Évolution épidémiologique des lésions médullaires (2012) B. Perrouin-Verbe. CHU de Nantes. Revue d'épidémiologie et de santé publique.

²⁹ Enquête sur le devenir des tétraplégiques depuis la première entrée en service ou centre de rééducation 1997. <<http://moteurline.apf.asso.fr>>.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La Commission maintient les recommandations relatives aux conditions de prescription et d'utilisation telles qu'elles sont décrites sur la LPPR :

« La prise en charge est assurée pour les patients :

- âgés d'au moins 1 an dépendant au moins partiellement d'une ventilation mécanique externe ;
- ayant une réponse diaphragmatique à la stimulation phrénique démontrant l'intégrité du motoneurone C4 ;
- indemnes d'une pathologie pulmonaire intrinsèque altérant les échanges gazeux ;
- indemnes de troubles psychiatriques significatifs, y compris de tout état dépressif sévère ;
- ayant un état nutritionnel correct.

Une coordination dans les centres planteurs est nécessaire pour le bilan pré-implantation, l'implantation et le suivi.

La décision de l'implantation est pluridisciplinaire et prend en compte les résultats des tests électrophysiologiques, l'état clinique du patient et le contexte psychosocial.

L'équipe pluridisciplinaire intervenant dans la décision de l'implantation doit comprendre un pneumologue et/ou physiologiste, un psychologue, une assistante sociale, un chirurgien, un anesthésiste-réanimateur, un médecin traitant et, selon les indications, un médecin de médecine physique et de réadaptation pour les lésions spinales hautes traumatiques et un médecin du centre de référence pour les hypoventilations alvéolaires congénitales.

Le bilan pré-implantation repose sur l'analyse de la réponse diaphragmatique à la stimulation phrénique :

- électromyographie diaphragmatique de surface pour vérifier l'intégrité de la conduction phrénique ;
- mesure mécanique attestant de l'origine diaphragmatique de l'EMG recueilli, idéalement, par la mesure de la pression transdiaphragmatique, à défaut, par la mesure concomitante de la dépression intrathoracique, mesurable via la pression œsophagienne ou la pression trachéale et de la circonférence abdominale.

Dans le cas d'une hypoventilation alvéolaire centrale, une polysomnographie doit également être faite.

Après l'hospitalisation, il est recommandé de mettre en place un environnement technique à domicile identique à celui des patients trachéotomisés et ventilés moins de 12 heures par jour.

Un seul ventilateur mécanique est nécessaire, ainsi qu'un ballon de ventilation manuelle autogonflable.

La mise à disposition du patient d'un saturomètre et d'un spiromètre mesurant le volume courant cycle à cycle est recommandée.

Pendant la période de garantie, en cas de survenue de panne, l'entreprise doit remplacer en urgence le stimulateur phrénique.

Après le délai de garantie, les réparations doivent être prises en charge par l'entreprise.

Lorsque l'hypoventilation est due à une lésion spinale, un délai de 6 mois après la survenue de la lésion doit être respecté avant l'implantation, visant à confirmer l'absence de perspective de récupération d'une ventilation spontanée ou l'absence de signes d'aggravation (absence d'altération de la conduction phrénique témoignant d'une dégénérescence nerveuse).

L'implantation peut être réalisée par tout chirurgien viscéral ayant des compétences en coelioscopie et formé à l'implantation intradiaphragmatique des électrodes par compagnonnage. La cartographie per-opératoire doit être réalisée par le chirurgien, assisté d'un opérateur formé (pour délivrer les stimuli et annoncer la valeur de pression). Cet opérateur peut être un technicien de la firme commercialisant le dispositif, ou un personnel médical ou non médical formé.

L'implantation des électrodes est faite par coelioscopie à l'aide d'un kit d'implantation spécifique proposé par l'industriel. Ce kit permet d'effectuer une cartographie per-opératoire pour repérer les meilleurs sites de stimulation, c'est-à-dire ceux au niveau desquels la stimulation provoque l'augmentation de pression la plus importante. Ces sites sont repérés par marquage au crayon chirurgical, puis les électrodes (deux électrodes filaires par hémidiaphragme) sont accrochées au diaphragme par leur structure en harpon. Aucune dissection du nerf phrénique n'est donc nécessaire.

En cas de contre-indication (exceptionnelle) à une coelioscopie, la mise en place des électrodes est réalisable par laparotomie. »

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le compareur retenu est la ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie.

06.2. NIVEAU D'ASR

Malgré les limites des études fournies et l'absence de comparaison de haut niveau de preuve par rapport à la ventilation mécanique externe, la Commission considère que NEURX DPS RA/4 est susceptible d'apporter un bénéfice clinique en termes de plages de sevrage ventilatoire. Les pathologies concernées sont rares et graves, engendrant un handicap lourd.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration importante du service rendu (ASR II) par rapport à la ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie dans le cadre de la prise en charge des lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4).

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

La Commission maintient sa demande de disposer des résultats du suivi exhaustif des patients implantés afin d'évaluer le retentissement de NEURX DPS RA/4 sur la qualité de vie

des patients et la morbi-mortalité, via la présentation des résultats de la base de données mise en place par le demandeur.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

La proportion de patients éligibles au dispositif NEURX DPS RA/4 ne peut être déterminée en l'absence d'étude épidémiologique. La population cible qui avait été évaluée par les experts à moins de 50 nouveaux patients par an en 2009¹, serait actuellement inférieure. Deux patients ont bénéficié du dispositif NEURX DPS RA/4 depuis l'obtention du remboursement en février 2010.

La population cible ne peut être déterminée. A titre informatif, la population rejointe en France s'élève à 2 patients depuis février 2010.