

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****ATROSTIM****Stimulateur phrénique intrathoracique**

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 5 octobre 2021**Faisant suite à l'examen du 21 septembre 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 5 octobre 2021.****Demandeur** : NEURORESP (France)**Fabricant** : ATROTECH OY (Finlande)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

Indications retenues	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
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateur retenu	Ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie
Amélioration du service rendu (ASR)	ASR de niveau II
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées**Données non spécifiques :**

Une série de cas réalisée au Danemark visant à comparer neuf patients tétraplégiques implantés avec un stimulateur phrénique (ATROSTIM ou AVERY) à seize patients tétraplégiques dépendants d'une ventilation mécanique (Andersen *et al.* 2017)

Données spécifiques :

Une étude de recueil rétrospectif, multicentrique, en ouvert, portant sur des patients implantés avec ATROSTIM entre 2002 et 2017 principalement en France et en Allemagne. Son objectif est d'évaluer les performances cliniques et la sécurité d'ATROSTIM dans le cadre d'un suivi annuel post-commercialisation (rapport annuel de 2019 fourni)

Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, en sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, la Commission prendra connaissance des données de l'étude observationnelle en cours promue par l'APHP visant à suivre les patients ayant une stimulation phrénique implantée en termes de qualité de vie et de complications médicales (NCT03659019)
Population cible	La population cible ne peut être estimée, en l'absence de donnée épidémiologique spécifiques aux indications retenues. À titre informatif, la population rejointe en France est de 8 patients entre 2016 et 2020.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	6
2. Historique du remboursement	7
3. Caractéristiques du produit	7
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	8
3.4 Actes et prestations associés	8
4. Service rendu (SR)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	15
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	17
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	17
5.1 Spécifications techniques minimales	17
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	17
6. Amélioration du service rendu (ASR)	18
6.1 Comparateur retenu	18
6.2 Niveau d'ASR	18
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	19
8. Durée d'inscription proposée	19
9. Population cible	19

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – octobre 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Les modèles et références proposés par le demandeur correspondent soit à des composants implantés (titre III de la LPPR) soit à des composants externes (titre I de la LPPR) :

Libellé des produits	Conditions de prise en charge	Références Fabricant	Code LPPR
Références prise en charge au titre III de la LPPR			
Système complet de stimulation intrathoracique pour adulte ATROSTIM	-	PNS-V2.0A	3403359
Système complet de stimulation intrathoracique pour enfant ATROSTIM	-	PNS-V2.0P	3400728
Système complet de stimulation intrathoracique ATROSTIM pour patients avec syndrome d'Ondine	Prise en charge spécifique pour les patients atteints d'un syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale (SHACC) ou syndrome d'Ondine	PNS-CCHS	3429086
Électrode de neurostimulation pour stimulateur ATROSTIM Adulte	Remplacement en cas de défaillance	TF-4A	3409563
Électrode de neurostimulation pour stimulateur ATROSTIM Enfant		TF-4BR	3419580
Extension ou câble de raccordement de 15 cm ou 30 cm pour électrode pédiatrique de neurostimulation pour stimulateur ATROSTIM		EL1.5 / EL3.0	3438458
Récepteur interne sous-cutané pour stimulateur ATROSTIM		RX-44-27-2-CL	3414357
Bouchon protecteur de connecteur pour trajet sous-cutané pour stimulateur ATROSTIM		SC	3497917
Maintenance préventive annuelle : elle impose le passage sous ventilation externe pour le patient. Elle est habituellement faite lors de la visite hospitalière annuelle du patient. Elle prévoit le contrôle des éléments externes : antennes, câble, stimulateurs, batteries			3455221
Références prise en charge au titre I de la LPPR			
Antenne de transfert d'énergie	La prise en charge est assurée pour une antenne d'énergie/câble d'énergie par an/ Pour les patients atteints du syndrome d'Ondine, la prise en charge est assurée pour une paire d'antennes/câbles d'énergie par an	TCL27	1461950
Câble de transfert d'énergie		PCL80	1449860
Batterie 12 V	La prise en charge est assurée pour une batterie tous les 2 ans	N12V	1451390
Batterie 9 V		B9V	1424647
Contrôleur de stimuli	La prise en charge est assurée pour un boîtier tous les 8 ans	PX-244L	1428970
Module de programmation et câble de raccordement		PHS-240+	1444236
Chargeur de batterie V12	La prise en charge est assurée pour un chargeur tous les 5 ans	NBE-12	1445891
Chargeur de batterie V9		BE-9	1453146

1.3 Conditionnement

Les conditionnements des composants implantés sont unitaires et stériles. Les conditionnements des composants externes sont unitaires et non stériles.

Le système complet pour adulte (tétraplégique) se compose :

- Des composants implantés suivants :
 - deux récepteurs internes
 - deux électrodes adultes
- Des composants externes suivants :
 - un stimulateur (boîtier de contrôle de la stimulation)
 - un câble de raccordement boîtier/stimulateur
 - trois antennes de transfert d'énergie
 - trois câbles de transfert d'énergie
 - une sacoche en cuir
 - deux batteries rechargeables 12 V externes utilisées comme source d'énergie principale ;
 - un chargeur de batterie 12 V
 - une batterie rechargeable 9 V utilisée comme source d'énergie de secours lors des déplacements

Le système complet pour enfant (tétraplégique) se compose :

- Des composants implantés suivants :
 - deux récepteurs internes
 - deux électrodes pédiatriques
 - deux extensions pour électrode pédiatrique (pour la croissance de l'enfant)
- Des composants externes suivants :
 - un stimulateur (boîtier de contrôle de la stimulation)
 - un câble de raccordement boîtier/stimulateur
 - trois antennes de transfert d'énergie
 - trois câbles de transfert d'énergie
 - une sacoche en cuir
 - deux batteries rechargeables 12 V externes utilisées comme source d'énergie principale ;
 - un chargeur de batterie 12 V
 - une batterie rechargeable 9 V utilisée comme source d'énergie de secours lors des déplacements
 - un chargeur de batterie 9 V

Le système complet pour les patients atteints du syndrome d'Ondine se compose :

- Des composants implantés suivants :
 - deux récepteurs internes
 - deux électrodes adultes/pédiatriques
 - deux extensions pour électrodes pédiatriques exclusivement pour les patients pédiatriques (pour la croissance de l'enfant)
- Des composants externes suivants :
 - **deux stimulateurs** (boîtiers de contrôle de la stimulation)

- un câble de raccordement boîtier/stimulateur
- un module de programmation du stimulateur
- trois antennes de transfert d'énergie
- trois câbles de transfert d'énergie
- une sacoche en cuir
- deux batteries rechargeables 12 V externes utilisées comme source d'énergie principale
- un chargeur de batterie 12 V
- **deux batteries rechargeables 9 V** utilisée comme source d'énergie de secours lors des déplacements
- un chargeur de batterie 9 V

La particularité du système à destination des patients avec syndrome d'Ondine réside dans la mise à disposition de deux stimulateurs et de deux batteries internes 9 V.

Le conditionnement des consommables tels que le stimulateur externe (générateur de stimulation), le câble de connexion, l'antenne de transfert d'énergie, le câble de transfert d'énergie et la batterie doit être individuel.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

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

- *Paralysies ventilatoires consécutives aux lésions médullaires hautes (au-dessus de C4)*
- *Hypoventilations centrales congénitales ou acquises, nocturnes, partielles ou permanentes, unilatérales ou bilatérales*

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le demandeur revendique comme comparateur « *la ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie* ».

1.4.3 ASR revendiqué

Le demandeur revendique une amélioration importante du service rendu (ASR II) pour l'ensemble des indications revendiquées.

2. Historique du remboursement

Le stimulateur phrénique intrathoracique ATROSTIM a été évalué pour la première fois par la Commission le 14/04/2009¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 09/05/2011 (Journal officiel du 12/05/2011).

Dans son avis du 05/04/2016³, la Commission a donné un avis favorable quant au renouvellement d'inscription de ce dispositif dans les indications déjà prises en charge sur la LPPR. En mai 2017⁴, elle a donné un avis favorable notamment pour l'ajout de références spécifiques aux patients avec syndrome d'Ondine et la modification de fréquence de renouvellement des composants externes. L'arrêté⁵ relatif à ce renouvellement et à cette modification des conditions d'inscription date du 25/10/2017 (Journal officiel du 27/10/2017). La date de fin de prise en charge sur la LPPR était le 15/05/2021.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

DMIA, notification par TÜV SÜD (0123), Allemagne.

3.2 Description

ATROSTIM est un dispositif intrathoracique de stimulation phrénique utilisant une stimulation quadripolaire alternée.

Pour chaque héli-diaphragme, une antenne placée en contact avec la peau transmet, par radiofréquence, un signal fourni par un générateur externe (boîtier de contrôle de la stimulation) vers un récepteur implanté. Le récepteur convertit le signal en ondes électriques transmises à des électrodes quadripolaires implantées sur les nerfs phréniques.

ATROSTIM est fourni avec un système de contrôle (module de programmation) qui permet au médecin d'avoir accès à certains réglages (soupir, temps inspiratoire, pente de l'inspiration, fréquence inter-impulsions).

ATROSTIM comprend des :

➔ Composants implantés :

- deux récepteurs sous-cutanés (un de chaque côté)
- deux électrodes quadripolaires (une pour chaque nerf phrénique)
 - TF4A pour un patient adulte ou TF4BR avec rallonges EL pour un enfant

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission du 14/04/2009 relatif à ATROSTIM, stimulateur phrénique intrathoracique. HAS ; 2009. [Lien](#)

² Arrêté du 09/05/2011 relatif à l'inscription du stimulateur phrénique intradiaphragmatique ATROSTIM de la société Medwin Medical Group France au chapitre 4 du titre Ier et 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, publié au Journal Officiel de la République Française le 12-05-2011. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 24/06/2021]

³ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission du 05/04/2016 relatif à ATROSTIM, stimulateur phrénique intrathoracique. HAS ; 2016 [Lien](#)

⁴ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission du 02/05/2017 complétant l'avis du 05/04/2016 relatif à ATROSTIM, stimulateur phrénique intrathoracique. HAS ; 2017 [Lien](#)

⁵ Arrêté du 25/10/2017 portant renouvellement et modification des conditions d'inscription du stimulateur phrénique ATROSTIM inscrit au titre III et I sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale et portant changement de raison sociale de la société MEDWIN MEDICAL GROUP France

→ Composants externes :

- boîtier de contrôle de la stimulation⁶ (trois préréglages de l'intensité sélectionnables par le patient pour s'adapter à son activité)
- antennes de transfert d'énergie⁷ : elles sont fixées à la peau par bande adhésive, en regard des récepteurs implantés. Elles peuvent également être placées dans des poches spécialement aménagées dans un vêtement bien ajusté ou dans la sangle abdominale. Le signal est codé pour éviter les interférences.
- câbles de transfert d'énergie reliant les antennes au boîtier de stimulation
- module de programmation avec son câble de connexion au boîtier de stimulation (non porté par le patient)

→ Alimentation :

- batteries rechargeables :
 - batteries NiMH 12V externes utilisées comme source d'énergie principale
 - batterie interne de 9V (NiCd ou NiMH) : utilisée lors des déplacements ou comme source d'énergie de secours. Cette pile de 9V se recharge automatiquement lorsque la pile principale externe de 12V est en fonction
- chargeurs de batterie 12V et 9V (deux unités)

Compatibilité IRM

Selon le manuel utilisateur fourni, « *l'imagerie par résonnance magnétique est prohibée chez les patients porteurs de stimulateurs implantés en général, et donc chez les porteurs de stimulateurs phréniques, indépendamment de la masse de métal que comporte le stimulateur.* »

Néanmoins, le système est protégé contre les interférences provenant de sources électromagnétiques faibles (radio, télévision, lecteurs de compact-disc, ordinateurs personnels, dispositifs d'électrocoagulation) par un code qui est transmis au début de chaque train d'impulsion.

Un addendum au manuel utilisateur précise qu'une distance minimale de sécurité de 20 cm doit être maintenue entre un téléphone mobile et les diverses parties du stimulateur ATROSTIM. Cette règle s'applique aux téléphones fonctionnant à des fréquences de 900, 1 800 et 1 900 MHz et une puissance de transmission maximale de 2 W.

3.3 Fonctions assurées

Les dispositifs de stimulation phrénique sont des dispositifs d'assistance respiratoire implantée définitivement qui visent à rétablir la contraction du diaphragme. Ils sont destinés aux patients dont la commande respiratoire est atteinte alors que le système neuromusculaire périphérique est intact.

3.4 Actes et prestations associés

→ Actes

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 67, 26/04/2021), les actes associés à l'implantation d'ATROSTIM sont référencés sous les chapitres « *Actes thérapeutiques sur le nerf phrénique ; Électromyographie du cou et du tronc ; Plastie du diaphragme pour éventration ; Mesure de pression sur le tronc.* »

⁶ Type d'impulsion : biphasique à courant constant ; Intensité de production du volume courant : 0-5 mA ; Durée d'impulsion : 200 µs ; Intervalle inter-stimulus : 10-99ms ; Durée inspiration : 0,5-4s ; Fréquence d'inspiration : 8-35 /minutes

⁷ Liaison magnétique ; fréquence porteuse : 27MHz ; portée de la liaison : 40mm ; tolérance au déplacement latéral : 25mm

AHLA002	Implantation d'électrode de stimulation du nerf phrénique par thoracotomie, avec pose d'un stimulateur externe
AHGA001	Ablation d'électrode de stimulation du nerf phrénique, par thoracotomie
AHKA001	Changement d'électrode de stimulation du nerf phrénique, par thoracotomie
AHQP007	Électromyographie du diaphragme par électrodes de surface avec épreuve de stimulation phrénique
LLMC019	Plastie d'une coupole du diaphragme pour éventration, par cœlioscopie
LLQD001	Mesure de la pression trans-diaphragmatique par double ballonnet, par voie Œsophagienne

➔ Prestation associée

La prestation suivante est décrite à la LPPR : une maintenance annuelle préventive est réalisée par la société NEURORESP concernant le contrôle des éléments externes du stimulateur ATROSTIM : antennes, câbles, stimulateurs et batteries. Cette maintenance impose le passage sous ventilation externe pour le patient. Cette opération est habituellement réalisée à l'occasion de la visite hospitalière annuelle du patient.

Le demandeur précise qu'un test sur le circuit de charge des batteries ainsi que sur les alarmes afférentes est réalisé depuis 2013.

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué le dispositif ATROSTIM à plusieurs reprises :

	<u>Avis du 14/04/2009 :</u>	<u>Avis du 05/04/2016 :</u>
Indications retenues	Traitement des patients dépendants d'une ventilation mécanique externe dans les indications suivantes : – Lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4) – Hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises	Traitement des patients dépendants d'une ventilation mécanique externe dans les indications suivantes : – Lésions spinales hautes traumatiques (supérieures à C4) – Hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises
Comparateurs retenus	Ventilation mécanique externe	Ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie
ASA/ASR	ASA II	ASR II

Données fournies	– 9 études observationnelles prospectives ou rétrospectives, dont une enquête rétrospective internationale visant à évaluer l'efficacité et la tolérance clinique à long terme de la stimulation phrénique – 3 études comparatives non randomisées, le groupe contrôle traité par ventilation mécanique correspondant aux patients non éligibles à la stimulation phrénique	– Un rapport exposant le bilan de l'activité 2011-2015 ("post remboursement") de stimulation phrénique intra thoracique au sein du "Groupe Multidisciplinaire de Neurostimulation Respiratoire" coordonné par le Service de Pneumologie et Réanimation Médicale de la Pitié-Salpêtrière (seul centre implanteur en France) a été fourni par le demandeur. Le rapport décrit les résultats observés dans la cohorte des 12 patients chez lesquels une implantation intrathoracique a été réalisée et financée par le biais de la LPPR, entre mai 2011 et juin 2015.
Conditions de renouvellement	Le renouvellement sera subordonné à la présentation des résultats d'une étude permettant d'évaluer le retentissement d'ATROSTIM sur la qualité de vie des patients 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 annuelle Compte tenu de la faible population cible, un recueil exhaustif des patients implantés permettra de compléter les données actuellement disponibles.	Suivi exhaustif des patients implantés afin d'évaluer le retentissement d'ATROSTIM sur la qualité de vie des patients et la morbi-mortalité

L'avis du 02/05/2017 complétant l'avis du 05/04/2016 concernait l'ajout de références pour les patients avec syndrome d'Ondine (exemple : deux stimulateurs) et la modification de fréquence de renouvellement de certaines références, sur la base des mêmes données. La Commission avait octroyé les mêmes conditions de renouvellement que celles demandées dans son avis du 05/04/2016.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Deux études non spécifiques sont disponibles :

– Étude de Le Pimpec-Barthes *et al.*⁸ (2016)

Il s'agit d'une revue de la littérature réalisée sur les bases de données Cochrane et Pubmed, entre 1960 et 2015, dont l'objectif est de réaliser un état de l'art en matière de stimulation phrénique. Cette étude n'est pas retenue au motif que la plupart des études sélectionnées dans le paragraphe dédié à la stimulation phrénique intrathoracique ont déjà été analysées par la Commission dans son rapport sur l'évaluation de la stimulation phrénique implantée publié en [mai 2009](#)⁹.

– Étude de Andersen *et al.*¹⁰ (2017)

Il s'agit d'une série de cas réalisée au Danemark. Son objectif est de comparer l'utilisation de la stimulation phrénique implantée chez des patients adultes tétraplégiques à celle de la ventilation mécanique à domicile utilisée à temps complet ou partiel chez un groupe témoin. En plus du recueil rétrospectif des données via les dossiers médicaux, un entretien avec chaque participant a été réalisé par téléphone ou lors d'une visite à domicile. Aucun calcul d'échantillon n'est effectué.

Neuf (9) patients tétraplégiques, implantés entre juillet 1988 et mai 2012, dont 4 avec le stimulateur de la société AVERY¹¹ et 5 avec ATROSTIM (version non renseignée) et 16 patients dépendants d'une ventilation mécanique ont été présélectionnés.

Les caractéristiques initiales des patients inclus sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	Stimulation phrénique implantée N=7	Ventilation mécanique externe N=7
Age au moment de la lésion, médiane (IQR)	26,7 (14,6-63)	34,4 (16,5-60,8)
Années écoulées depuis la lésion, médiane (IQR)	14,3 (3,5-26,4)	10,1 (2,5-24,6)
Nombre de jours hospitalisés après la lésion, médiane (IQR)	291 (152-474)	331 (183-675)
Homme, n (%)	6 (85,7%)	7 (100%)
Chirurgie de la moëlle, n (%)	71,4%	71,4%

Parmi les patients implantés, 1/7 utilisait le stimulateur pendant 8,5 h/jr, 3/7 l'utilisaient entre 12 et 14h/jr et 3/7 pendant 16h/j (durée maximale d'utilisation au Danemark). Le délai d'utilisation des stimulateurs était compris entre 1,5 et 25,4 ans au moment de l'étude.

Les auteurs ne rapportent pas de différence entre les deux groupes en matière d'incidence d'infections respiratoires et d'hospitalisations associées dans l'année écoulée, de qualité de la parole, d'aspiration trachéale quotidienne et de qualité de vie.

Commentaires : La faible qualité méthodologique de cette étude ne permet aucune comparaison statistique entre les deux groupes. Un biais de sélection ne peut être exclu au regard des effectifs restreints analysés. D'autre part, ces résultats purement descriptifs, ne sont pas individualisés en fonction du stimulateur phrénique intrathoracique implanté.

⁸ Le Pimpec-Barthes F, Legras A, Arame A, Pricopi C, Boucherie J-C, Badia A, Morelot Panzini C. Diaphragm pacing: the state of the art. J Thorac Dis. 2016 Apr;8(Suppl 4):S376-86

⁹ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation sur la stimulation phrénique implantée. Mai 2009. [Lien](#)

¹⁰ Andersen M.P, Laub M., Biering-Sørensen F. Phrenic pacing compared with mechanical ventilation. Spinal Cord Ser Cases . 2017 Apr 27;3:17022.

¹¹ Stimulateur phrénique intrathoracique non commercialisé en France

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

En réponse à la demande formulée par la commission de disposer « d'un suivi exhaustif des patients implantés afin d'évaluer le retentissement d'ATROSTIM sur la qualité de vie des patients et la morbi-mortalité », le demandeur fournit une étude réalisée par ses soins, de recueil rétrospectif, simple bras, en ouvert et multicentrique¹². Son objectif était de décrire la performance clinique et la sécurité du stimulateur ATROSTIM.

Le demandeur précise au sujet de cette étude « qu'en 2019, dans le cadre de la mise en place du règlement concernant le marquage CE, un recueil concernant la performance et la sécurité du dispositif est réalisé lors de la visite annuelle du patient. ». Cette étude s'inscrit donc dans l'évaluation clinique post-commercialisation obligatoire d'ATROSTIM.

Selon le protocole (mars 2018), les patients inclus étaient implantés avec ATROSTIM PNS V2 entre 2002 et 2017 et avaient suffisamment d'informations recueillies avant, pendant et après l'implantation (paramètres de stimulation, réponse musculaire diaphragmatique, durée d'utilisation du stimulateur /24h). Les patients dont les informations recueillies à l'implantation et au démarrage du système étaient considérées comme insuffisantes étaient exclus.

Le protocole prévoyait d'analyser les critères de jugement suivants :

– Critères de performance :

- Nombre d'heures de stimulation par jour
- Résultats annuels du suivi des paramètres techniques (paramètres de simulation)
- Suivis médicaux
- Arrêts de l'utilisation d'ATROSTIM par le patient/Décès

– Critères de sécurité :

- Événements indésirables chirurgicaux
- Événements indésirables techniques (échec d'implantation, réinterventions, échec du dispositif)
- Événements indésirables médicaux (infection liée au dispositif, lésions nerveuses, fatigue/lésion musculaire, douleur)

Ces critères ont été recueillis à l'implantation, au démarrage du système ATROSTIM et lors du suivi annuel.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires prévoyait l'inclusion d'au moins 40 patients correspondant à 20% du nombre total de systèmes ATROSTIM délivrés entre 2002 et 2017.

Dans le rapport annuel de 2019, 43 patients (34 adultes et 9 enfants) ont été inclus. La majorité sont des hommes (65%). Les implantations ont eu lieu principalement en France et en Allemagne. Les indications d'implantation sont réparties comme suit :

	N, (%)	Sexe	Recul d'utilisation d'ATROSTIM à la date du rapport-ans (médiane (IQR))	Pays
Enfants avec SHCC ou SHCA*	1 (2%)	F	3	Finlande (n=1)
Enfants tétraplégiques (lésion C2)	8 (18%)	2F, 5H	7 (IQR 0-17)	Allemagne (n=3), France (n=4), Luxembourg (n=1)
Adultes avec SHCC ou SHCA*	7 (12%)	3F, 4H	7 (IQR 1-11)	Finlande (n=1), France (n=6)

¹² Étude réalisée par ATROTECH OY. Titre : Retrospective Clinical study on clinical safety and performance of Atrostim Phrenic Nerve Stimulator. Protocole : Version 2 datant du 26.03.2018. Rapport d'étude : Version 1 datant du 25/11/2019

Adultes tétraplégiques (lésion C2)	27 (62%)	8F, 19H	8 (IQR 1-24))	Allemagne (n=15), France (n=12)
Total	43	15F, 28H	-	Finlande (n=2) , Allemagne (n=18), France (n=22), Luxembourg (n=1)

* SHCC/SHCA : Syndrome d'hypoventilation centrale congénitale ou acquise

L'implantation d'ATROSTIM a été un succès pour la totalité des patients et aucune lésion nerveuse peropératoire n'a été rapportée.

Une réponse diaphragmatique à la stimulation était obtenue pour l'ensemble des patients au démarrage du système.

La durée médiane d'utilisation quotidienne du stimulateur pour chaque sous-groupe de patient est présentée en suivant (données manquantes pour 4 patients) :

	N	Durée médiane d'utilisation par jour (heure)
Enfants avec SHCC ou SHCA	1 (2%)	12
Enfants tétraplégiques (lésion C2)	7 (18%)	12 (IQR 7 - 24)
Adultes avec SHCC ou SHCA	5 (12%)	12 (IQR 7-19)
Adultes tétraplégiques (lésion C2)	27 (62%)	12 (IQR 4 - 24)

Plus de 80% des patients ont utilisé ATROSTIM pendant au moins 12h/j et près d'un tiers des patients l'ont utilisé pendant 24 heures. La durée d'utilisation quotidienne la plus courte (3 à 4 heures) a été rapportée chez un homme tétraplégique de 28 ans implanté en 2017.

Les événements indésirables recueillis dans cette étude sont décrits dans le chapitre 4.1.1.4. ci-dessous.

Commentaires : Cette étude observationnelle de recueil rétrospectif rapporte des informations descriptives relatives à la durée d'utilisation et à la sécurité du stimulateur ATROSTIM PNS V2.0 chez 43 patients implantés entre 2002 et 2017, principalement en France et en Allemagne. Les indications des patients inclus sont superposables aux indications revendiquées. La majorité des patients (80%) ont un sevrage au moins diurne de la ventilation mécanique. Les principales limites de cette étude sont les suivantes : la sélection des patients implantés sur la disponibilité des informations recueillies, la non-représentativité de la population évaluée au regard de la population implantée depuis la commercialisation du dispositif (20%), la multiplicité des critères de jugement évalués, les patients perdus de vue ne sont pas renseignés et certains résultats présentés sous forme de diagramme sont difficilement exploitables. Le demandeur précise que ce rapport inclut la cohorte des 12 patients français analysés dans le précédent dossier.

Ce rapport est fourni pour étayer la demande d'étude à réaliser en vue de la demande de renouvellement d'inscription formulée par la CNEDiMTS dans son avis du 05/04/2016.

Toutefois, cette étude ne répond pas aux attentes de la Commission en termes de validité interne et/ou de pertinence clinique sur les points suivants :

- de nombreuses limites méthodologiques sont identifiées notamment un biais de sélection et une faible représentativité de la population évaluée*
- l'impact de la stimulation phrénique en termes de qualité de vie et de morbi-mortalité n'est pas renseigné, l'incidence des infections respiratoires étant néanmoins rapportée*

D'autre part, selon le demandeur, six patients ont été implantés en France entre 2017 et 2020 mais aucune donnée relative à leur suivi clinique post-implantation n'est fournie.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude de recueil rétrospectif spécifique d'ATROSTIM menée par le fabricant sont les suivants :

Lors du démarrage du système :

- 7 cas avec une saturation en oxygène insuffisante (16%)
- 1 cas de pneumothorax une semaine après l'implantation (2%)
- 6 cas avec une plaie chirurgicale persistante (14%)
- 1 cas de douleur ou d'inconfort pendant la stimulation conduisant à une autonomie ventilatoire d'une heure (sans autre précision apportée) (2%)

Lors du suivi annuel :

- 5 cas avec une saturation en oxygène insuffisante (12%)
- 4 cas de lésion cutanée (9%)
- 3 cas de fatigue musculaire diaphragmatique conduisant à un arrêt de la stimulation (7%)
- 4 cas d'épisodes infectieux respiratoires (pneumonie) et 1 cas d'infection d'origine non renseignée (9%)
- 1 cas de réaction au niveau du site d'implantation conduisant à l'explantation de l'implant gauche responsable d'une limitation de la saturation en oxygène (2%)
- 1 cas d'arrêt complet de la stimulation en lien avec un dysfonctionnement des deux récepteurs conduisant à leur explantation et à une réimplantation 3 ans après la primo-implantation (2%)
- 2 cas de douleur ou d'inconfort pendant la stimulation (5%)
- 1 cas de vertige pendant la stimulation (2%)

4 complications classées « autres » en lien avec des défaillances des composants implantés, qu'il s'agisse des récepteurs et/ou des électrodes :

- remplacement des récepteurs et changement des électrodes par la taille adulte 4 ans après la primo-implantation en raison de défaillances de contacts de l'électrode gauche
- remplacement de l'implant gauche 8 mois après la primo-implantation en raison d'une infection nosocomiale au niveau de la cicatrice
- remplacement du récepteur gauche 8 ans après primo-implantation en raison d'un échec de stimulation
- remplacement des deux récepteurs juste après la primo-implantation en raison d'une suspicion d'échec de connexion

Ces événements indésirables sont considérés comme « attendus » ou « déjà décrits ». Aucun événement indésirable « inattendu » lors de l'implantation, du démarrage du système ou du suivi annuel n'a été observé.

Matériorivigilance

Entre septembre 2016 et juin 2019, le demandeur fait état de 8 unités vendues en France et 31 à l'échelle internationale (Europe, Grande-Bretagne et Brésil).

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent la survenue d'aucun événement indésirable impliquant le dispositif ATROSTIM sur l'ensemble des unités vendues sur cette même période en France et dans le reste du Monde.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, un rapport rétrospectif décrivant les résultats observés chez 43 patients implantés avec le stimulateur ATROSTIM entre 2002 et 2017, principalement en France et en Allemagne, en termes de nombre d'heures de stimulation par jour et d'événements indésirables a été analysé.

La Commission souligne les limites méthodologiques de l'étude soumise notamment du fait du mode de sélection des patients inclus et de l'absence de données relatives à la qualité de vie et à la morbi-mortalité des patients implantés, données considérées comme manquantes lors de la précédente évaluation. Toutefois, la Commission note que les résultats fournis, notamment ceux liés au sevrage ventilatoire mécanique diurne, ne sont pas de nature à compromettre le profil d'efficacité et de sécurité du dispositif ATROSTIM.

La Commission souligne également l'absence de donnée relative au suivi des six patients implantés en France entre 2017 et 2020.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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 en restaurant une forme d'autonomie ventilatoire. Il s'agit d'un traitement palliatif. Les patients implantés en France n'utilisent 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.

Au vu des données, la Commission estime que le système ATROSTIM a une place dans la prise en charge des patients ayant une dépendance ventilatoire secondaire à un trouble de la commande respiratoire dans le cadre des lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4) ou des hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données fournies demeurent incomplètes au vu de la demande formulée par CNEDIMTS en 2016 mais ne remettent toutefois pas en cause l'intérêt d'ATROSTIM 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

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité 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. Ces patients appartiennent à deux catégories, selon qu'il s'agit d'une interruption de la transmission de la commande respiratoire ou d'une anomalie de la genèse de cette commande :

Les patients tétraplégiques à la suite d'une lésion médullaire haute, qu'elle qu'en soit la cause (accident, chirurgie...) dépendants d'une ventilation artificielle sous trachéotomie

Les patients atteints d'une pathologie neurologique entraînant une hypoventilation centrale, soit pendant le sommeil, soit de façon permanente. Il peut s'agir d'affections congénitales (liées à une mutation génétique -syndrome d'Ondine- ou non comme dans le cas de certaines anomalies anatomiques ou dysfonctionnements du tronc cérébral) ou de pathologies acquises (maladies dégénératives idiopathiques, séquelles d'accidents vasculaires ou d'encéphalites, lésions tumorales...)

Les pathologies concernées sont des affections graves qui engagent le pronostic vital. Elles induisent une dépendance ventilatoire totale ou partielle, ce qui engendre une perte d'autonomie et une altération majeure de la qualité de vie

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

→ Lésions médullaire hautes traumatiques

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 50 000. Parmi les blessés médullaires, 50% deviennent tétraplégiques, et parmi ceux-ci il existe une dépendance ventilatoire dans environ la moitié des cas en raison d'une atteinte cervicale haute.

→ Syndrome d'hypoventilation d'origine centrale

La prévalence du syndrome d'Ondine (hypoventilation alvéolaire centrale congénitale), maladie génétique rare, serait de 1 pour 200 000 naissances¹³. Le rapport sur l'évaluation des dispositifs médicaux et des prestations de la ventilation mécanique à domicile avait estimé qu'une centaine de patients seraient touchés en France¹⁴.

4.2.3 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.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu du caractère grave et rare des pathologies concernées et de la faisabilité du sevrage mécanique ventilatoire grâce à la stimulation phrénique implantée, le dispositif ATROSTIM a un intérêt de santé publique.

¹³ Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Syndrome d'Ondine. Centre de références des maladies respiratoires rares de l'enfant, Hôpital Robert Debré, Paris. Février 2018. [Lien](#)

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Ventilation mécanique à domicile. Dispositifs médicaux et prestations associées pour le traitement de l'insuffisance respiratoire. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2012 [Lien](#)

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient 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

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Les modalités de prescription et d'utilisation retenues par la Commission sont conformes à celles décrites à 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 préimplantation, 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 préimplantation 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 trans-diaphragmatique, 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 auto-gonflable.

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 six 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 est effectuée par un chirurgien thoracique. Aucune formation spécifique n'est nécessaire. Les seuils de stimulation doivent être déterminés pendant l'intervention pour chacune des 4 électrodes de chaque côté, soit 8 électrodes en tout. Cette prestation est actuellement assurée par un technicien de la firme qui commercialise le dispositif ; elle pourrait être effectuée par du personnel spécifiquement formé.

Le plateau technique de chirurgie thoracique n'est pas spécifique pour l'implantation d'ATROSTIM.

Un délai d'environ sept jours est recommandé pour la mise en route de la stimulation intrathoracique, après l'intervention. Une vérification préalable des seuils de stimulation est alors nécessaire.

Le stimulateur phrénique ATROSTIM est garanti un an.

Pendant toute la durée d'utilisation du produit, en cas de survenue de panne, l'entreprise doit remplacer en urgence le stimulateur phrénique.

Les réparations (hors antenne, câbles et batteries) doivent être prises en charge par l'entreprise.

Concernant l'entretien du stimulateur, une maintenance annuelle préventive réalisée par l'entreprise est prévue (contrôle des éléments externes : antennes, câbles, stimulateurs, batterie).

Cette maintenance impose le passage sous ventilation externe pour le patient. Elle est habituellement faite lors de la visite hospitalière annuelle du patient. »

6. Amélioration du service rendu (ASR)

6.1 Comparateur retenu

Comparateur : ventilation mécanique en pression positive sur trachéotomie.

6.2 Niveau d'ASR

Les pathologies concernées sont très rares et graves.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration importante du service rendu (ASR II) de ATROSTIM par rapport à la ventilation mécanique en pression positive intermittente sur trachéotomie.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, en sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, la Commission prendra connaissance des données de l'étude observationnelle en cours promue par l'APHP visant à suivre les patients ayant une stimulation phrénique implantée en termes de qualité de vie et de complications médicales ([NCT03659019](#)).

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

Dans le cas de ces dispositifs, il n'existe pas de donnée épidémiologique spécifique dans la littérature relative aux indications retenues. La population cible qui avait été évaluée par les experts à moins de 50 nouveaux patients par an en 2009, serait actuellement inférieure.

Huit (8) patients ont été implantés avec le système ATROSTIM en France entre 2016 et 2020.

La population cible ne peut être estimée, en l'absence de donnée épidémiologique spécifiques aux indications retenues. À titre informatif, la population rejointe en France est de 8 patients entre 2016 et 2020.