

AVIS SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX

INSPIRE IV

Systeme de stimulation des voies aeriennes superieures

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 29 mars 2022

Faisant suite à l'examen du 1er février 2022, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 15 février 2022. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 29 mars 2022. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 29 mars 2022.

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

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

L'essentiel

Indications retenues	Traitement du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) modéré à sévère ($15 \leq \text{IAH} \leq 50$) chez les patients avec un IMC inférieur à 32 kg/m^2 et en échec de traitement (non répondeurs ou non-observants) par pression positive continue (PPC) et par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) dans les indications définies par la LPPR.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	Absence d'alternative
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau IV
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Par rapport à l'avis de la Commission du 21/07/2020, les nouvelles données spécifiques suivantes ont été transmises :

Données spécifiques :

- Étude EFFECT (2021) : étude contrôlée, randomisée, en *crossover*, comparant les résultats de la stimulation du nerf hypoglosse par rapport à l'absence de stimulation chez 89 patients avec un SAHOS modéré à sévère et intolérants à la ventilation par PPC ;

- Mehra et al. (2020) : étude prospective multicentrique comparant les résultats d'un groupe de patients traités par stimulation du nerf hypoglosse (n=230), issus du registre ADHERE, par rapport à un groupe de patients non pris en charge (n=100) dans le cadre du traitement du SAHOS modéré à sévère.

<p>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques - Modalités de prescription et d'utilisation 	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Celles mentionnées au chapitre 5.2.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>La Commission subordonne le renouvellement d'inscription de INSPIRE IV à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique dans le cadre de la stratégie de prise en charge du SAHOS en France. L'objectif principal permettra d'évaluer sur une durée minimale de 12 mois en vie réelle, l'efficacité de la stimulation du nerf hypoglosse en termes de ventilation et d'oxygénation (IAH, IDO, SaO₂ moyenne)</p> <p>Cette étude devra également permettre de documenter dans ses objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population éligible par la stimulation du nerf hypoglosse ; - Le retentissement clinique sur les patients implantés avec le dispositif INSPIRE IV au moyen d'échelle d'évaluation adaptée (somnolence diurne ESS et qualité de vie FOSQ).
<p>Population cible</p>	<p>La population cible susceptible de recevoir INSPIRE IV peut être estimée entre 250 et 450 patients par an, en France.</p>
<p>Informations relatives aux données personnelles</p>	<p>Protection des données à caractère personnel</p> <p>Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.</p> <p>Hébergement des données de santé</p> <p>Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical INSPIRE IV n'implique pas un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article n'a donc pas été produit.</p> <p>L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMTS. L'avis de la CNEDiMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.</p>

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	8
3.4 Actes associés	8
4. Service attendu (SA)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	19
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	20
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	20
5.1 Spécifications techniques minimales	20
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	20
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	22
6.1 Comparateur retenu	22
6.2 Niveau d'ASA	22
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	22
8. Durée d'inscription proposée	22
9. Population cible	23
Annexes	25

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 – mars 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

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

Composants implantables :

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

Composant externe :

Description	Modèles
Télécommande patient (INSPIRE Sleep Remote)	2500

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Les électrodes et le générateur sont fournis dans des emballages séparés :

- Le premier emballage comprend :
 - Un générateur d'impulsion ;
 - Une clé hexagonale à limitation de couple ;
 - Une documentation du produit (manuel du patient, formulaire d'enregistrement du patient, carte d'identification du patient et étiquette électronique) ;
- Le second emballage comprend les électrodes de stimulation et de détection respiratoire.

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

- Une télécommande pour le patient : *INSPIRE Sleep Remote* ;
- Deux piles AAA ou LR03 alcalines ;
- Un manuel et un guide de référence rapide.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Traitement du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) répondant à l'ensemble des critères suivants :

- Antécédent de traitement par pression positive continue (PPC) :

- Satisfaction aux indications de la PPC citées dans la LPPR ;
- Intolérance du patient obligeant à un arrêt de la PPC ;
- Antécédent de traitement par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) :
 - Satisfaction aux indications des OAM citées dans la LPPR ;
 - Non-éligibilité ou réponse insuffisante au traitement (persistance d'un indice d'apnées-hypopnées (IAH) supérieur à 15 événements par heure de sommeil, ou d'un score d'Epworth (ESS) supérieur à 10, malgré une observance satisfaisante tel que défini dans la LPPR) ;
- Éligibilité à INSPIRE IV UAS :
 - IAH inférieur à 65 événements par heure de sommeil ;
 - Indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 35 kg/m² ;
 - Pas de collapsus concentrique complet au niveau vélaire pendant le sommeil.

Les contre-indications sont les suivantes :

- Patient présentant un collapsus concentrique complet au niveau du voile du palais ou une spécificité anatomique (ex., malformation ou résection chirurgicale) qui pourrait compromettre les performances d'une stimulation des voies aériennes supérieures ;
- Patient dont le contrôle neurologique des voies aériennes supérieures a été gravement endommagé (p. ex., maladie neuromusculaire intrinsèque ou autres déficits neurologiques) ;
- Patient dans l'incapacité de faire fonctionner la télécommande ou qui ne dispose pas de l'assistance nécessaire ;
- Patiente enceinte ou envisageant de tomber enceinte. L'innocuité et l'efficacité de la thérapie par SVAS n'ont pas été évaluées pendant la grossesse ;
- Intervention chirurgicale pratiquée sur le voile du palais dans les 3 mois écoulés ;
- Hypersensibilité à un matériau en contact avec les tissus humains ;
- Patient devant passer par une imagerie par résonance magnétique (IRM) dans des conditions autres que celles indiquées sur l'étiquette Compatible RM sous certaines conditions

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est l'absence de traitement minimalement invasif et réversible.

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une amélioration importante du service attendu (ASA II) par rapport à l'absence de traitement minimalement invasif et réversible.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription sur la LPPR pour le dispositif INSPIRE IV.

Le dispositif INSPIRE IV a été évalué pour la première fois par la Commission en 2020. La Commission avait émis un avis défavorable quant à son inscription dans les indications suivantes :

- Traitement du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) modéré à sévère ($15 \leq \text{IAH} \leq 65$) chez les patients répondant à chacun des critères suivants :
- En échec de traitement (non répondeurs ou non-observants) par pression positive continue (PPC) et/ou par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) ;

- Présentant au moins trois symptômes parmi somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffements ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue, nycturie, céphalées matinales ;
- Se trouvant dans l'une des situations cliniques suivantes :
 - Indice d'apnées-hypopnées compris entre 15 et 30 événements par heure chez les patients ayant au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil ;
Ou
 - Indice d'apnées-hypopnées compris entre 15 et 30 événements par heure chez les patients ayant au moins un signe de gravité associée ;
Ou
 - Indice d'apnées-hypopnées compris entre 30 et 65 événements par heure.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

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

- Trois éléments implantables :

Générateur d'impulsion : contient la pile et les composants électroniques qui fournissent la stimulation. Le générateur permet également le stockage des données d'utilisation du patient. Le générateur comporte également 2 ports de connexion bas de 3,2 mm : le connecteur SENSE et le connecteur STIM. Les caractéristiques techniques du générateur d'impulsion implantable (modèle 3028) sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Paramètres	Valeurs
Hauteur	46 mm
Longueur	51 mm
Épaisseur	8,4 mm
Volume	15 cm

Électrode de détection respiratoire : détecte l'effort respiratoire. L'électrode dispose d'une membrane sensible à la pression qui convertit l'énergie mécanique de la respiration en un signal électrique. Les caractéristiques techniques de l'électrode de détection respiratoire (modèle 4340) sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Paramètres	Valeurs
Longueur	45 cm
Diamètre	3,6 mm
Plage de détection dynamique de la pression	0 – 100 mmHg ± 0,5

Électrode de stimulation : stimule le nerf grand hypoglosse. L'électrode est équipée d'un manchon flexible et réglable. Les électrodes situées sur la surface intérieure du manchon induisent la stimulation du nerf. Les caractéristiques techniques de l'électrode de stimulation (modèle 4063) sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Paramètres	Valeurs
Longueur de l'électrode	45 mm
Nombre d'électrodes	3
Aire de la surface des électrodes	1,6 mm ²
Longueur du manchon	9,9 mm
Ouverture du manchon	3,0 mm

- Deux éléments externes :

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

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

Programmeur-médecin : permet la configuration de la thérapie par le médecin, à travers une communication en radiofréquence sans fil avec le générateur via un câble de télémétrie.

La période de garantie des éléments implantables est de 3 ans. Tous les autres produits sont garantis pendant une période de 2 ans.

Informations relatives aux données personnelles

Protection des données à caractère personnel

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

Hébergement des données de santé

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

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

3.3 Fonctions assurées

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

3.4 Actes associés

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

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

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

Acte d'implantation du système INSPIRE IV

La phase préparatoire nécessite la réalisation des examens diagnostiques suivants :

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

L'implantation du système comprend les étapes suivantes :

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

Actes d'ablation/remplacement du générateur

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

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

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

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

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

L'ablation des électrodes comprend les étapes suivantes :

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

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

4. Service attendu (SA)

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

Dans son avis du 28 juin 2016¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant pour le dispositif INSPIRE II, version antérieure de INSPIRE IV, sur la base des éléments suivants :

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

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

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

¹ Avis de la Commission du 28/06/2016 relatif à INSPIRE II UAS, thérapie par stimulation des voies aériennes supérieures. HAS ; 2016. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4824_INSPIRE_28_juin_2016_\(4824\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4824_INSPIRE_28_juin_2016_(4824)_avis.pdf)

Dans son avis du 21 juillet 2020², la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant pour le dispositif INSPIRE IV sur la base des éléments suivants :

Données non spécifiques :

- Étude STAR (Woodson et al. (2015 - 2018)) : étude de cohorte prospective multicentrique, mono-bras ayant inclus 126 patients atteints d'un syndrome d'apnée-hypopnée obstructives du sommeil (SAHOS) modéré à sévère. Les critères de jugement de l'étude étaient l'indice d'apnées/hypopnées (IAH) et l'index de désaturation en oxygène (IDO). Les résultats à 12 mois ayant déjà été évalués par la Commission dans son avis du 28 juin 2016, seuls les résultats à 36 et 60 mois ont été analysés ;
- Étude post-commercialisation allemande (Steffen et al. (2017 - 2019)) : étude prospective multicentrique mono-bras ayant inclus 60 patients avec un SAHOS modéré à sévère. Les critères de jugement, évalués à 12 mois, étaient : l'IAH, l'IDO, le score de l'échelle de somnolence d'Epworth et le score FOSQ (*Functional Outcome Sleep Questionnaire*).

Données spécifiques :

- Registre ADHERE (Boon et al. (2018), Thaler et al. (2019)) : registre prospectif multicentrique observationnel international ayant inclus 1017 patients (résultats intermédiaires). Les critères de jugement, évalués à 6 et 12 mois, étaient : l'IAH, le score ESS, la durée d'utilisation du système de stimulation des voies aériennes supérieures et la satisfaction des praticiens et des patients.

Les données fournies n'avaient pas permis à la Commission d'établir l'intérêt du dispositif INSPIRE IV dans le traitement du SAHOS chez les patients ayant un IAH compris entre 15 et 65, non répondants ou intolérants au traitement par pression positive continue et/ou par orthèse d'avancée mandibulaire.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Les données non spécifiques fournies par le demandeur sont les suivantes :

- L'étude STAR regroupant 3 publications : Strollo et al.³ (2014) et les 2 publications de Woodson et al.^{4,5} (2015 - 2018). Il s'agit d'une étude de cohorte prospective multicentrique simple bras présentant des résultats pour 126 patients atteints d'un syndrome d'apnée-hypopnée obstructives du sommeil (SAHOS) modéré à sévère dont les critères de jugement étaient l'indice d'apnées/hypopnées (IAH) et l'index de désaturation en oxygène (IDO). Ces 3 publications ont déjà fait l'objet d'une évaluation par la Commission dans ses précédents avis^{1,2} et ne seront pas décrites de nouveau ;
- Une étude post-commercialisation allemande regroupant les 2 publications de Steffen et al.^{6,7} (2017 - 2019). Il s'agit d'étude prospective multicentrique simple bras ayant inclus 60 patients avec un SAHOS modéré à sévère. Les critères de jugement, évalués à 12 mois, étaient : l'IAH, l'IDO, le score de l'échelle de somnolence d'Epworth et le score FOSQ (*Functional Outcome*

² Avis de la Commission du 21/07/2020 relatif à INSPIRE IV, thérapie par stimulation des voies aériennes supérieures. HAS ; 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/inspire_iv_21_juillet_2020_6200_avis.pdf

³ Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O et al. "Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea". *N Engl J Med*. 2014;370(2):139-49.

⁴ Woodson B.T. et al. Three-Year Outcomes of Cranial Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: The STAR Trial. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2016 ; 154(1) : 181-8.

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

⁶ Steffen A. et al. Outcome after one year of upper airway stimulation for obstructive sleep apnea in a multicenter German post-market study. *The Laryngoscope*. 2018 ; 128(2) : 509-15.

⁷ Steffen A. et al. Long-term follow-up of the German post-market study for upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2019

Sleep Questionnaire). Ces 2 publications ont déjà fait l'objet d'une évaluation par la Commission dans un précédents avis² et ne seront pas décrites de nouveau ;

Au total, les données non spécifiques fournies par le demandeur ont déjà été prises en compte dans les précédents avis de la Commission et ne seront donc pas décrites de nouveau.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- L'étude contrôlée, randomisée, en crossover EFFECT (Heiser et al.⁸) comparant les résultats de la stimulation du nerf hypoglosse par rapport à l'absence de stimulation chez des patients traités avec un SAHOS modéré à sévère et intolérants à la ventilation par PPC. Cette étude sera décrite en suivant ;
- L'étude prospective multicentrique de Mehra et al.⁹ comparant les résultats entre un groupe de patients traités par stimulation du nerf hypoglosse et un groupe de patients non pris en charge dans le cadre du traitement du SAHOS modéré à sévère. Cette étude sera décrite en suivant.

Étude EFFECT (8)

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des dispositifs de stimulation du nerf hypoglosse, INSPIRE II et INSPIRE IV, dans le traitement du SAHOS modéré à sévère.

Méthodologie :

Les principaux critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Avoir un SAHOS modéré ou sévère (IAH \geq 15 évènements/heure),
- Une intolérance à la ventilation par PPC,
- Une absence de collapsus concentrique complet au niveau vélaire confirmée par endoscopie sous sommeil induit.
- Avoir été implanté 6 mois auparavant soit avec le dispositif INSPIRE II soit avec le dispositif INSPIRE IV ;

Les patients inclus ont été randomisés selon un schéma 1 :1 en double aveugle, avec 2 groupes :

- un groupe Stim-Sham : patients traités par stimulation du nerf hypoglosse en premier puis par stimulation simulée (procédure Sham) ;
- un groupe Sham-Stim : patients traités par stimulation simulée (procédure Sham) en premier puis par stimulation du nerf hypoglosse.

La durée de suivi totale prévue était de 2 semaines avec un *crossover* des patients effectué après une première semaine de suivi. Dans le cadre de ce suivi, 2 co-critères de jugement principaux ont été définis :

⁸ Heiser C, Steffen A, Hofauer B, Mehra R, Strollo PJ Jr, Vanderveken OM et al. Effect of Upper Airway Stimulation in Patients with Obstructive Sleep Apnea (EFFECT): A Randomized Controlled Crossover Trial. J Clin Med. 2021 Jun 29;10(13):2880.

⁹ Mehra R, Steffen A, Heiser C, Hofauer B, Withrow K, Doghramji K, et al. Upper Airway Stimulation versus Untreated Comparators in Positive Airway Pressure Treatment-Refractory Obstructive Sleep Apnea. Ann Am Thorac Soc. 2020 Dec;17(12):1610-1619.

- Le taux de patients répondeurs dans les 2 groupes, défini par un IAH ≤ 15 évènements/h après 1 semaine de suivi ;
- La mesure auto-déclarée de la somnolence diurne, évaluée par l'échelle de somnolence Epworth (ESS)¹⁰ après 1 semaine de suivi.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- L'évaluation de la qualité de vie spécifique au SAHOS par le questionnaire *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)*¹¹ ;
- Le score global de qualité de vie évalué par l'échelle *Clinical Global Impressions – Improvement (CGI-I)*¹².

La méthodologie d'analyse est décrite dans l'**Annexe 1**.

Résultats :

Entre décembre 2018 et novembre 2019, 89 ont été inclus dans l'étude avec ;

- 45 patients randomisés dans le groupe Stim-Sham ;
- 44 participants dans le groupe Sham-Stim.

Dans le cadre du suivi, 3 participants n'ont pas terminé l'étude : 2 participants du groupe Stim-Sham ont été perdus de vue avant la visite de la première semaine. Un participant du groupe Sham-Stim a quitté l'étude avant la visite à 2 semaines en raison d'un accident vasculaire cérébral (non lié à la stimulation).

Concernant les 2 co-critères de jugement principaux, les résultats à 1 semaine de suivi sont présentés dans le tableau suivant :

Critères de jugement principaux	Groupe Stim-Sham (n = 45)	Groupe Sham-stim (n = 44)	Différence (IC95%)	Test, p
Patients répondeurs après 1 semaine de suivi (IAH ≤ 15), % (n/N)	73,3% (33/45)	29,5% (13/44)	43,8% [25,1 ; 62,5]	< 0,001
Score ESS, m \pm σ après 1 semaine de suivi	0,4 \pm 2,3	5,0 \pm 4,6	4,6 [3,1 ; 6,1]	0,001

Concernant le taux de patients répondeurs, une analyse de sensibilité a été réalisée avec les paramètres suivants :

- Taux de patients répondeurs avec un IAH ≤ 10 : 51,1% (groupe Stim-Sham) *versus* 15,9% (groupe Sham-Stim)
- Taux de patients répondeurs avec un IAH ≤ 5 : 35,6 % (groupe Stim-Sham) *versus* 0 % (groupe Sham-Stim)

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

¹¹ Le score FOSQ est noté de 5 à 20. Plus un score est élevé plus il reflète une bonne qualité de vie liée au sommeil ressentie par le patient.

¹² Échelle d'amélioration de l'impression globale clinique (CGI-I) : échelle en 7 points qui demande au clinicien d'évaluer dans quelle mesure la maladie du patient s'est améliorée ou aggravée par rapport à un état de référence au début de l'intervention.

Les résultats inhérents aux critères secondaires sont présentés dans le résumé tabulé en **Annexe 1**.

Commentaires :

Cette étude contrôlée randomisée a été réalisée chez des patients souffrant de SAHOS modéré à sévère avec un IAH moyen de 32 événements/heure. Les résultats liés aux 2 co-critères de jugement principaux montrent une différence statistiquement significative entre la stimulation du nerf hypoglosse et la stimulation simulée, en termes de l'impact sur l'IAH (43,8% (25,1 ; 62,5], $p < 0,001$) et sur le score ESS (4,6 [3,1 ; 6,1] ; $p = 0,001$).

Toutefois, la principale limite de cette étude réside dans la durée d'analyse de ces 2 co-critères de jugement qui est limitée à 1 semaine. De plus, les patients inclus dans l'étude n'ont pas bénéficié d'un traitement par orthèse d'avancée mandibulaire en seconde intention après échec ou refus de la PPC, comme le prévoit la stratégie de prise en charge en France. De ce fait, les résultats ne peuvent pas être totalement transposables au contexte de prise en charge du SAHOS en France.

Étude de Mehra (9)

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'impact de la stimulation du nerf hypoglosse sur l'IAH et la qualité de vie de patients, issus du registre ADHERE, souffrant de SAHOS et intolérants au traitement par PPC, par rapport à une absence de prise en charge.

Méthodologie :

Les principaux critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Avoir un SAHOS avec un IAH préopératoire compris entre 15 et 65 événements/h et moins de 25% d'apnées centrales et mixtes,
- Une intolérance à la ventilation par PPC,
- Une absence de collapsus concentrique complet du palais constatée par endoscopie sous sommeil induit.

À partir de leur historique médical, les patients ont été répartis en 2 groupes, en fonction de la prise en charge par leur assurance maladie de la thérapie par stimulation du nerf hypoglosse :

- Un groupe traitement : patients implantés avec le système INSPIRE, initialement inscrits dans le registre ADHERE. La durée de suivi de ce groupe de patient a été fixée à 6 mois mais elle pouvait également avoir lieu 4 à 24 mois après l'implantation ;
- Un groupe contrôle : patients non implantés avec le système INSPIRE (refusée par son assurance maladie). La durée de suivi de ce groupe de patient pouvait aller jusqu'à 24 mois après la demande de prise en charge auprès de leur assurance maladie.

Deux critères de jugement principaux ont été définis pour comparer les 2 groupes de patients :

- L'Indice d'Apnée Hypopnée (IAH) à la fin du suivi ;
- Le score ESS¹⁰ à la fin du suivi.

Les principaux critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- L'évaluation de la qualité de vie spécifique au SAHOS par le questionnaire *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire* (FOSQ)¹¹ ;

- L'indice de désaturation en oxygène (IDO) ;
- La durée de temps passée avec une saturation en oxygène (SaO₂) <90%.

Résultats :

Entre octobre 2017 et janvier 2019, 350 patients ont été consécutivement inclus dans l'étude parmi 9 centres en Allemagne et aux États-Unis. Ces derniers ont été répartis dans les 2 groupes prévus au protocole de la manière suivante :

- 250 patients dans le groupe traitement ;
- 100 patients dans le groupe contrôle.

Dans le groupe traitement, 20 patients ont été exclus lors du suivi final en raison du remplacement de l'examen de diagnostic par un examen polysomnographique pour 18 d'entre eux, et l'absence de données concernant l'IAH lors de la visite finale pour 2 d'entre eux.

Les caractéristiques des patients au moment de l'inclusion sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques	Groupe traitement N = 230	Groupe contrôle N = 100
Âge (années), m ± σ	57,5 ± 10,8	57,3 ± 8,4
Sexe ratio : homme (%) / femme (%)	194 (84%) / 36 (16%)	67 (70%) / 29 (30%)
IMC (kg/m ²), m ± σ	29,8 ± 3,9*	29,3 ± 3,9
Chirurgie pour l'apnée obstructive du sommeil, n (%)	119 (52%)	27 (27%)
Chirurgie nasale, n (%)	64 (28%)	9 (9%)
Chirurgie palatine, n (%)	95 (41%)	18 (18%)
Chirurgie de la base de la langue, n (%)	15 (7%)	0 (0%)
Chirurgie du larynx, n (%)	9 (4%)	5 (5%)
Score ESS, m ± σ	12,3 ± 5,5	10,9 ± 5,4
IAH, m ± σ	33,7 ± 13,4	34,9 ± 16,4

*moyenne pour 229 patients

La période de suivi rapportée pour le groupe contrôle montrait une durée plus courte (175 jours) par rapport au groupe traitement (358 jours).

Concernant les 2 critères de jugement principaux, les valeurs mesurées lors de la fin du suivi des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement principaux	Groupe traitement	Δ par rapport aux valeurs à l'inclusion	Groupe contrôle	Δ par rapport aux valeurs à l'inclusion
IAH				
- Moyenne ± σ	14,7 ± 13,8 (n=228)	-19,1 ± 15,8 (n=228)	26,8 ± 17,6 (n=100)	-8,1 ± 20,9 (n=100)
- Médiane (Q1 ; Q3)	10,1 [5,0 ; 19,3]	-18,0 [-27,1 ; 12,1]	21,6 [15,4 ; 37,5]	-9,1 [-19,2 ; 1,0]
Score ESS				
- Moyenne ± σ	7,2 ± 4,8 (n=226)	-5,1 ± 5,5 (n=222)	12,8 ± 5,2 (n=90)	1,8 ± 3,7 (n=75)
- Médiane (Q1 ; Q3)	6,0 [3,0 ; 10,0]	-5,0 [-8,0 ; -1,0]	14,0 [9,0 ; 17,0]	1,0 [-1,0 ; 4,0]

Concernant les critères secondaires, les résultats à la fin du suivi des patients sont présentés dans le tableau suivant :

Critère de jugement secondaires	Groupe traitement	Groupe contrôle
Score FOSQ		
- Moyenne $\pm \sigma$	17,1 \pm 3,2 (n=221)	12,4 \pm 3,7 (n=75)
- Médiane [Q1, Q3]	18,0 [15,7 ; 19,7]	12,0 [9,9 ; 14,5]
IDO		
- Moyenne $\pm \sigma$	14,1 \pm 14,1 (n=219)	25,5 \pm 3,7 (n=75)
- Médiane [Q1, Q3]	9,2 [4,2 ; 20,3]	20,8 [11,9 ; 36,8]
SaO₂ minimale		
- Moyenne $\pm \sigma$	81,6 \pm 7,1 (n=220)	79,9 \pm 7,3 (n=99)
- Médiane [Q1, Q3]	83,0 [79,0 ; 86,0]	81,0 [76,5 ; 85,0]
Pourcentage de temps avec SaO₂<90%		
- Moyenne $\pm \sigma$	17,7 \pm 25,7 (n=135)	14,6 \pm 22,9 (n=98)
- Médiane [Q1, Q3]	4,0 [0,4 ; 24,6]	3,5 [1,0 ; 17,6]

Commentaires :

Les résultats de cette étude montrent une réduction de l'IAH et une amélioration de la qualité de vie dans les 2 groupes, au moment de la fin du suivi de chaque patient, avec une taille d'effet différente observée entre les 2 groupes.

Néanmoins, cette différence observée ne peut être concluante concernant la comparaison des patients traités par stimulation du nerf hypoglosse et des patients non traités, étant donné que l'étude présente plusieurs limites méthodologiques :

- l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires *a priori* pour pouvoir comparer les résultats à la fin de chaque suivi des patients,
- l'absence de randomisation des patients dans la constitution des 2 groupes d'analyse,
- la différence de durée suivi entre les patients des 2 groupes,
- l'absence d'individualisation des résultats quant à chaque version du stimulateur INSPIRE implantée.

De plus, les patients inclus dans l'étude n'ont pas bénéficié d'un traitement par orthèse d'avancée mandibulaire en seconde intention après échec ou refus de la PPC, comme le prévoit la stratégie de prise en charge en France. De ce fait, les résultats ne peuvent pas être totalement transposables au contexte de prise en charge du SAHOS en France.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude de Heiser et al.⁸ sont détaillés dans le résumé tabulé relatif aux données cliniques (cf. **Annexe 1**).

Les événements indésirables survenus dans l'étude de Mehra et *al.*⁹ sont détaillés dans le tableau ci-dessous pour les patients du groupe traitement :

Évènements indésirables	Groupe traitement (N=230)
Évènements indésirables post-opératoires	
Altération de la déglutition ou la parole	1 (0,5%)
Gêne au niveau de l'incision/cicatrice	3 (1,4%)
Inconfort lié au dispositif	1 (0,5%)
Autres (ronflement, expectoration sanglante)	2 (1%)
Évènements indésirables liés au traitement	
Gêne liée à la stimulation	4 (1,9%)
Abrasions de la langue	6 (2,9%)
Insomnie/excitation	0 (0%)
Reprise chirurgicale	1 (0,5%)
Autre gêne (non précisé)	2 (1%)
Autres événements indésirables	
- Symptômes résiduels du SAHOS	4 (1,9%)
- Oublie d'utiliser l'appareil	1 (0,5%)
- Problème de programmation de stimulation	1 (0,5%)
- Insomnie	1 (0,5%)
- Sécheresse buccale	1 (0,5%)
- Dyspnée sans lien	1 (0,5%)

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent :

- En France, entre 2016 et le premier trimestre 2021, aucun événement de matériovigilance ;
- En Europe (incluant la France), entre 2016 le premier trimestre 2021, 29 événements de matériovigilance incluant principalement 12 cas de traction du dispositif, 12 cas d'érosion ou migration du dispositif, 10 d'infections (dont 8 résolues par traitement antibiotiques et 2 ayant nécessité l'explantation complète du système) ou encore 8 cas d'œdèmes, séromes ou d'hématomes ;
- Dans le Monde (incluant l'Europe), entre 2016 le premier trimestre 2021, 286 événements de matériovigilance correspondants principalement à 82 cas d'infections (dont 42 résolues par traitement antibiotiques, 33 ayant nécessité l'explantation complète du système et 7 nécessitant une réintervention), 50 cas d'érosion ou de migration du dispositif, 34 cas de traumatismes chirurgicaux, 28 cas d'œdèmes, séromes ou d'hématomes, 27 cas de lésions nerveuses ou encore 17 cas de dysfonction du dispositif.

4.1.1.5 Données manquantes

Des données sur l'évaluation de l'oxygénation (SaO₂, Indice de désaturation en oxygène (IDO), Indice d'Apnée-Hypopnée (IAH)) et sur la qualité de vie (Score ESS, Score FOSQ) des patients utilisant le dispositif INSPIRE IV en vie réelle sur une longue durée, en France, restent manquantes.

L'évaluation de ces critères pour le dispositif INSPIRE IV doit donc reposer a minima sur une étude clinique bien conduite permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité du dispositif sur le long terme. Cette étude pourrait notamment permettre de déterminer la population susceptible de bénéficier de la stimulation du nerf hypoglosse et de son utilisation en vie réelle, en France.

4.1.1.6 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 2 nouvelles études relatives au dispositif INSPIRE IV ont été fournies. Ces 2 études fournissent des données comparatives concernant la stimulation du nerf hypoglosse dans la prise en charge du SAHOS modéré à sévère, par rapport à l'absence de traitement. Les résultats concernent des valeurs d'IAH et de retentissement clinique chez les patients (score ESS) sur des durées variables. L'étude contrôlée randomisée EFFECT rapporte des données comparatives sur une semaine et l'étude de Mehra et *al.* sur une durée comprise entre 5 mois et 12 mois.

La principale limite de ces 2 études réside dans la difficulté de transposer leurs résultats obtenus dans la stratégie de prise en charge du SAHOS en France étant donné que leurs critères d'inclusion des patients ne prennent pas en compte les antécédents de traitement par orthèse d'avancée mandibulaire.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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

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

Lors de son évaluation clinique et économique publiée en 2014¹³, la HAS a précisé la place respective de la PPC et des OAM¹⁴ :

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

¹³ Haute Autorité de Santé. Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux – Volet 1 médico-technique et évaluation clinique, 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/rapport_sahos_-_evaluation_clinique.pdf

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Comment prescrire les dispositifs médicaux de traitement du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil chez l'adulte - Bon usage des technologies de santé, 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/rapport_sahos_-_evaluation_clinique.pdf

- Dans ces situations cliniques, les OAM doivent être proposées en seconde intention en cas de refus ou d'intolérance de la PPC.

Chez les patients ayant des apnées/hypopnées obstructives du sommeil et au moins trois des symptômes suivants : somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie, céphalées matinales, la Commission recommande les OAM lorsque l'indice d'apnées-hypopnées est compris entre 15 et 30 événements par heure en l'absence de signe de gravité associé (i.e. présence de, au moins, 10 micro-éveils par heure de sommeil ou présence d'une comorbidité cardiovasculaire grave). Le bénéfice attendu pour le patient est une correction de l'IAH et une amélioration de sa symptomatologie clinique (notamment somnolence).

En cas d'échec à ces traitements, il peut être proposé au patient une chirurgie vélaire ou linguale selon le site obstructif. Celle-ci n'est recommandée¹⁵ que chez les patients refusant ou ne tolérant pas la PPC et l'OAM, en l'absence d'obésité et de comorbidité sévère (accord professionnel).

En novembre 2021, la *European Respiratory Society* a discuté de la place de la stimulation du nerf hypoglosse dans la prise en charge thérapeutique du SAHOS¹⁶. Deux recommandations ont ainsi été suggérées :

- « La stimulation du nerf hypoglosse ne devrait pas être utilisée comme traitement de première intention pour les patients atteints de SAHOS en général (**recommandation conditionnelle, qualité de preuve très faible**). »
- « La stimulation du nerf hypoglosse, comparée à l'absence de traitement, devrait être considérée comme un traitement de secours chez les patients souffrant de SAHOS symptomatique, qui ne peuvent pas être suffisamment traités par un traitement par ventilation à pression positive continue (PPC) ou par Orthèse d'Avancée Mandibulaire (OAM), et qui ont un IAH <50 événements/h et un IMC <32 kg/m² (**recommandation conditionnelle, qualité de preuves très faible**) ».

Au regard des nouvelles données cliniques spécifiques fournies, la Commission estime que le dispositif INSPIRE IV représente une alternative dans la prise en charge du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) modéré à sévère, en troisième intention, chez des patients en échec de traitement (non répondeurs ou non-observants) par pression positive continue (PPC) et par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM).

¹⁵ Société de pneumologie de langue française, Société française d'anesthésie réanimation, Société française de cardiologie, Société française de médecine du travail, Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou, Société de physiologie, et al. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte [version longue]. *Rev Mal Respir* 2010;27(Supplément 3):S113-S178.

¹⁶ Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL, Hedner J, Herkenrath S, Hohenhorst W, Jakob T, Marrone O, Marklund M, McNicholas WT, Morgan RL, Pepin JL, Schiza S, Skoetz N, Smyth D, Steier J, Tonia T, Trzepizur W, van Mechelen PH, Wijkstra P. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2021 Nov 30;30(162):210200. doi: 10.1183/16000617.0200-2021. PMID: 34853097.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au dispositif INSPIRE IV dans la prise en charge du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) modéré à sévère ($15 \leq \text{IAH} \leq 50$) chez les patients avec un IMC inférieur à 32 kg/m^2 et en échec de traitement (non répondeurs ou non-observants) par pression positive continue (PPC) et par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) dans les indications définies par la LPPR.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

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

Le SAHOS est associé à des complications cardiovasculaires, métaboliques, cognitives. Il est décrit comme un facteur indépendant prédictif de mortalité. Les troubles de la vigilance entraînés par le SAHOS sont responsables d'accidents de la route et d'accidents de travail¹³.

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Chez l'adulte, la prévalence du SAHOS a été estimée entre 4 à 8% des hommes et entre 2 à 6% des femmes selon les études dans la tranche d'âge 30-60 ans¹³.

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

En appliquant ces données de prévalence à la population française au 1er janvier 2021¹⁷, on estime entre 1 et 2 millions le nombre de patients, entre 30 et 60 ans, avec SAHOS tous stades confondus en France.

En France, en 2019, le nombre de patients traités par PPC s'élevait à environ 1 200 000 et le nombre de patients traités par OAM était de l'ordre de 23 000 patients¹⁸. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif. En 2020, on compte près de 1 300 000 patients traités par PPC et près de 19 000 patients recevant une OAM.

¹⁷ Données INSEE au 1er janvier 2021 (population entre 30 et 60 ans) (Lien : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5012724>)

¹⁸LPP AM 2006-2019. (Lien : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/dispositifs-medicaux-inscrits-a-la-lpp/lpp-8217-am.php>)

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

4.2.3 Impact

Dans les indications de première et seconde intention, le besoin thérapeutique est couvert par les dispositifs de ventilation par pression positive continue (PPC) et les différentes orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) inscrites à la LPPR.

Néanmoins, dans un contexte d'échec thérapeutique au première et deuxième intention, le dispositif INSPIRE IV répond à un besoin thérapeutique insuffisamment couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité et de la prévalence importante du SAHOS dans la population française, ainsi que de l'amélioration des symptômes apportée par la stimulation du nerf hypoglosse chez les patients concernés, le dispositif INSPIRE IV a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de INSPIRE IV 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 du syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) modéré à sévère ($15 \leq \text{IAH} \leq 50$) chez les patients avec un IMC inférieur à 32 kg/m^2 et en échec de traitement (non répondeurs ou non-observants) par pression positive continue (PPC) et par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) dans les indications définies par la LPPR.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

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

La Commission recommande que les indications et l'acte d'implantation de INSPIRE IV soit encadrés par des centres spécialisés dans la prise en charge des pathologies du sommeil satisfaisant à des critères de moyens, de compétences et d'organisation.

Encadrement :

Chaque centre doit disposer d'une équipe pluridisciplinaire pour la prise en charge des patients éligibles à l'implantation du dispositif INSPIRE IV. Le personnel requis dans le cadre de la procédure d'implantation du dispositif devra intégrer au minimum un anesthésiste, un chirurgien ORL et un infirmier de bloc.

Formation :

Le médecin réalisant l'implantation est préalablement formé à la technique d'implantation. Un accompagnement peut être assuré par la firme sur les premières implantations.

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable INSPIRE IV est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

Condition de balayage 1 :

- Antenne Tête de type « cage d'oiseau » émettrice/réceptrice (à polarisation circulaire uniquement) disposée de manière à ne pas dépasser en dessous du menton ; pas d'antenne Corps RF émettrice
- Système RM maximal rapporté, B1+rms de 6 μ T
- Champ magnétique statique de 1,5 T
- Système RM à tunnel cylindrique
- Gradient spatial maximal de 1 900 gauss/cm (19 T/m)
- Vitesse maximale de balayage de gradient par axe de 200 T/m/s
- Durée maximale de balayage RF actif de 30 minutes pour toute période de 90 minutes

OU — Condition de balayage 2 :

- Antenne Tête de type « cage d'oiseau » émettrice/réceptrice (à polarisation circulaire uniquement) disposée de manière à dépasser en dessous du menton ; pas d'antenne Corps RF émettrice
- Système RM maximal rapporté, B1+rms de 4 μ T
- Champ magnétique statique de 1,5 T
- Système RM à tunnel cylindrique
- Gradient spatial maximal de 1 900 gauss/cm (19 T/m)
- Vitesse maximale de balayage de gradient par axe de 200 T/m/s
- Durée maximale de balayage RF actif de 30 minutes pour toute période de 90 minutes.

OU — Condition de balayage 3 :

- Antenne Membre émettrice/réceptrice ne couvrant aucun composant du système Inspire ; pas d'antenne Corps RF émettrice
- Mode normal
- Champ magnétique statique de 1,5 T
- Système RM à tunnel cylindrique
- Gradient spatial maximal de 1 900 gauss/cm (19 T/m)
- Vitesse maximale de balayage de gradient par axe de 200 T/m/s
- Durée maximale de balayage RF actif de 30 minutes pour toute période de 90 minutes.

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

¹⁹ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMITS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Le traitement par PPC et le traitement par OAM représentent les 2 premières lignes de prise en charge du SAHOS modéré ($15 \leq \text{IAH} \leq 30$) à sévère ($\text{IAH} > 30$), en France. Pour les patients en échec de traitement avec la PPC et les OAM, le dispositif de stimulation du nerf hypoglosse INSPIRE IV représente une alternative thérapeutique par rapport à l'absence de prise en charge. De plus, en l'absence de données comparatives par rapport à la chirurgie vélaire ou linguale, l'absence d'alternative est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS

Comparateur : absence d'alternative.

6.2 Niveau d'ASA

La Commission souligne les limites méthodologiques des données spécifiques fournies pour valider l'utilisation du dispositif INSPIRE IV dans l'indication de prise en charge des patients avec un SAHOS modéré à sévère ($15 \leq \text{IAH} \leq 50$), en France. Toutefois, elle note que la mise à disposition du stimulateur du nerf hypoglosse INSPIRE IV devrait améliorer les conditions de prise en charge des patients en échec thérapeutique avec le traitement par PPC et OAM, dans le cadre d'une troisième ligne de traitement.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service attendu (ASA IV) de INSPIRE IV par rapport à l'absence d'alternative.

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

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription de INSPIRE IV à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique dans le cadre de la stratégie de prise en charge du SAHOS en France. L'objectif principal permettra d'évaluer sur une durée minimale de 12 mois en vie réelle, l'efficacité de la stimulation du nerf hypoglosse en termes de ventilation et d'oxygénation (IAH, IDO, SaO₂ moyenne)

Cette étude devra également permettre de documenter dans ses objectifs secondaires :

- Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population éligible par la stimulation du nerf hypoglosse ;
- Le retentissement clinique sur les patients implantés avec le dispositif INSPIRE IV au moyen d'échelle d'évaluation adaptée (sommolence diurne ESS et qualité de vie FOSQ).

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier du dispositif INSPIRE IV dans les indications retenues. Son estimation peut être réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives à la pathologie pour laquelle se destinait le dispositif par et d'autre part, sa place dans la stratégie thérapeutique. Toutefois, il n'existe pas de données spécifiques de ces indications.

Dans son rapport d'évaluation publié en 2014¹³, la HAS a estimé le taux de prévalence du SAHOS chez les patients entre 30 et 60 ans (hommes/femmes), à partir des données épidémiologiques alors disponibles, en l'absence de données pour les patients de plus de 60 ans. En appliquant ces taux à la population française au 1er janvier 2021¹⁷, on obtient les prévalences décrites dans le tableau suivant :

30-60 ans	Hommes 12 962 413 (au 1er janvier 2021)		Femmes 13 551 805 (au 1er janvier 2021)	
	IAH ≥ 5	IAH ≥ 15	IAH ≥ 5	IAH ≥ 15
Fourchette basse				
Taux de prévalence (%)	4	3	2	0,8
Nombre de patients	542 072	406 554	259 248	103 699
Fourchette haute				
Taux de prévalence (%)	8	5,5	6	NR
Nombre de patients	1 084 144	745 349	777 745	311 097 (extrapolation)

Au vu de ces éléments la population cible des patients (hommes/femmes) entre 30 et 60 ans ayant un SAHOS avec un indice d'apnées hypopnées supérieur à 15 événements par heure serait estimée entre 510 000 et 1 056 000 patients.

À titre informatif la population rejointe de la PPC quel que soit l'âge, estimée à partir des données de l'Assurance maladie²⁰, est supérieure à l'estimation de la population cible. En 2019 plus de 1 200 000 patients étaient traités par PPC et, en 2020, près de 1 300 000 patients.

Parallèlement, la population rejointe des orthèses d'avancée mandibulaire a également été estimée à partir des données de l'Assurance maladie²⁰. On estime à environ 23 000 le nombre de patients ayant reçu une orthèse d'avancée mandibulaire en 2019. En 2020, on rapporte environ 18 500 patients traités par orthèse. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

Ainsi, en se basant sur des données de suivi sur le long terme^{21,22} de patients traités par OAM, on estime que le taux de patients en échec de ce traitement est compris entre 25 et 45%, soit entre 10 300 et 5 700 patients. Cependant, le traitement par stimulation du nerf hypoglosse implique une

²⁰ LPP'AM 2016-2020 (lien : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/dispositifs-medicaux-inscrits-a-la-lpp/lpp-8217-am.php>)

²¹ Attali V, Vecchierini M-F, Collet J-M, Marie-Pia d'Ortho Goutorbe F, Kerbrat J-B, Leger D, Lavergne F, Monaca C, Monteyrol P-J, Morin L, Mullens E, Pigearias B, Martin F, Tordjman F, Khemliche H, Lerousseau L, Meurice J-C, on behalf of the ORCADES investigators, Efficacy and tolerability of a custom-made Narval mandibular repositioning device for the treatment of obstructive sleep apnea: ORCADES study 2-year follow-up data, Sleep Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.04.021>.

²² Avis de la Commission du 19/10/2021 relatif à SOMNODENT, Orthèse d'avancée mandibulaire. HAS ; 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/somnodent_19_octobre_2021_6536_avis.pdf

sélection rigoureuse des patients au vue des conditions d'éligibilité requises (absence de collapsus concentrique du palais, IMC < 32 kg/m²). Cette population de patients peut être extrapolée avec les données de l'étude STAR. Au cours de cette étude, parmi les 44 patients français candidats à l'inclusion, seuls 2 patients ont été implantés avec le dispositif INSPIRE IV, soit 4,4% de la population dans l'indication retenue. Ainsi, on peut estimer que la population cible de INSPIRE IV est comprise entre 250 et 450 patients par an en France.

La population cible susceptible de recevoir INSPIRE IV peut être estimée à entre 250 et 450 patients par an en France.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude EFFECT Heiser C, Steffen A, Hofauer B, Mehra R, Strollo PJ Jr, Vanderveken OM et al. <i>Effect of Upper Airway Stimulation in Patients with Obstructive Sleep Apnea (EFFECT): A Randomized Controlled Crossover Trial.</i> J Clin Med. 2021 Jun 29;10(13):2880.
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée multicentrique en double aveugle avec <i>crossover</i>
Date et durée de l'étude	Patients inclus entre décembre 2018 et novembre 2019.
Objectif de l'étude	Évaluation de l'efficacité des dispositifs de stimulation du nerf hypoglosse, INSPIRE II et INSPIRE IV, dans le traitement du SAHOS modéré à sévère.
Méthode	
Critères de sélection	Les principaux critères d'inclusion des patients étaient : <ul style="list-style-type: none"> - Avoir un SAHOS modéré ou sévère (IAH \geq 15 évènements/heure), - Une intolérance à la ventilation par PPC, - Une absence de collapsus concentrique complet au niveau vélaire confirmée par endoscopie sous sommeil induit. - Avoir été implantés 6 mois auparavant soit avec le dispositif INSPIRE II soit avec le dispositif INSPIRE IV ;
Cadre et lieu de l'étude	Étude multicentrique : 3 centres en Allemagne (Munich, Luebeck et Mannheim).
Produits étudiés	Stimulateurs du nerf hypoglosse : INSPIRE II et INSPIRE IV
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de patients répondeurs dans les 2 groupes, défini par un IAH \leq 15/h après 1 semaine de suivi, - Mesure auto-déclarée de la somnolence diurne, évaluée par l'échelle de somnolence Epworth (ESS) après 1 semaine de suivi.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluation de la qualité de vie spécifique au SAHOS par le questionnaire Functional Out-comes of Sleep Questionnaire (FOSQ), - Score global de qualité de vie évalué par évalué par l'échelle Clinical Global Impressions – Improvement (CGI-I).
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon a été estimée de manière conservatrice pour la comparaison des groupes à une semaine de suivi.</p> <p>Concernant le critère du taux de patients répondeurs l'hypothèse suivante a été émise : erreur de type I unilatérale de 0,25, une puissance \geq 80 %, un taux de réponse attendus de 70 % avec la stimulation thérapeutique continue et de 30 % avec la stimulation simulée avec une marge de supériorité Δ de 10 %. Avec cette hypothèse, la taille minimale de l'échantillon requise était de 84 participants (42 par groupe).</p> <p>Concernant le critère du score ESS, l'hypothèse suivante a été émise : erreur de type I unilatérale globale de 0,025 et une puissance \geq80 %. Avec cette hypothèse, la taille minimale de l'échantillon requise était de 24 participants (12 par groupe). La taille minimale de l'échantillon requise était basée sur l'amélioration observée dans l'essai STAR, en supposant les mêmes moyennes et écarts types obtenus avec le score ESS : $5,6 \pm 3,9$ points avec le traitement activé et $10,0 \pm 6,0$ points avec le traitement non actif.</p>
Méthode de randomisation	Randomisation en double aveugle selon un schéma 1 :1 à l'aide d'un système centralisé, généré par un ordinateur et protégé par un mot de passe.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Pour les critères de jugement principaux, un test de supériorité du Chi² unilatéral a été utilisé avec un niveau de signification de 0,025 basé sur un taux d'erreur de type I bilatéral de 5 % et une marge de supériorité de 10% pour le taux de patients répondeurs et une marge de supériorité de 2 points pour le score ESS.</p> <p>La présentation des résultats a été faite de la manière suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - variables continues avec distribution normale : moyenne \pm écarts-type ; - variables continues avec distribution non normale : médiane \pm intervalle interquartile ; - variables catégorielles : effectif et pourcentage.

Résultats

Nombre de sujets analysés	Au total, 89 patients inclus dans l'étude avec ; <ul style="list-style-type: none"> - 45 patients randomisés dans le groupe Stim-Sham ; - 44 participants dans le groupe Sham-Stim. 				
Durée du suivi	2 semaines				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Principales caractéristiques cliniques	Total n = 89	Groupe Stim-Sham n = 45	Groupe Sham-Stim n = 44	
	Âge (années), m ± σ	57,5 ± 9,8	58,3 ± 9,4	56,6 ± 10,4	
	IMC (kg/m ²), m ± σ	29,2 ± 4,4	28,6 ± 3,7	29,5 ± 3,9	
	Sexe : Homme, n (%)	81,0 %	82,2 %	79,5 %	
	Score ESS, m ± σ	10,6 ± 3,8	10,0 ± 4,7	10,0 ± 4,7	
	IAH, m ± σ	32,3 ± 11,4	32,1 ± 9,8	31,9 ± 11,4	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Critères de jugement principaux	Groupe Stim-Sham (n = 45)	Groupe Sham-stim (n = 44)	Différence (IC95%)	Test, p
	Patients répondeurs après 1 semaine de suivi (AHI ≤ 15), % (n/N)	73,3% (33/45)	29,5% (13/44)	43,8% [25,1 ; 62,5]	< 0,001
	Score ESS après 1 semaine de suivi, m ± σ	0,4 ± 2,3	5,0 ± 4,6	4,6 [3,1 ; 6,1]	0,001
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Qualité de vie spécifique au SAHOS (FOSQ)				
	Critère	Patients stimulés (n = 86)	Patients avec stimulation simulée (n = 86)	Différence (IC95%)	
	Score FOSQ	0,2 (-0,5 ; 0,9)	-1,9 (-2,6 ; -1,2)	2,1 (1,4 ; 2,8)	
	Score global de qualité de vie (CGI-I)				
	CGI par traitement de groupe	% (n/N)			
	Patients stimulés (N = 86)				
	1- Très bonne amélioration	39,5%			
	2- Bonne amélioration	27,9% (24/86)			
	3- Faible amélioration	9,3% (8/86)			
	4- Pas de changement	19,8% (17/86)			
	5- Peu d'effets négatifs	3,5% (3/86)			
	Patients avec stimulation simulée (N = 86)				
	1- Faible amélioration	2,3% (2/87)			
	2- Pas de changement	6,9% (6/87)			
	3- Peu d'effets négatifs	19,5% (17/87)			
	4- De nombreux effets négatifs	37,9% (33/87)			

	5- De très nombreux effets négatifs	33,3% (29/87)
Effets indésirables	1 cas d'AVC dans le groupe Sham-Stim (au cours de la phase Stim)	