

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Hypoglossal nerverestimulering for behandling av obstruktiv søvnapné - EUnetHTA

1.1 Oppsummering

I Bestillerforum-møte 24.02.2020 ble FHI bedt om å vurdere og utarbeide metodevarsler på gjennomførte systematiske oversikter og metodevurderinger fra andre land og institusjoner. Dette metodevarselet er basert på en nylig publisert (2020) hurtig metodevurdering fra EUnetHTA som omhandler hypoglossal nerverestimulering til behandling av obstruktiv søvnapné [1]. Det fremgår av EUnetHTA-rapporten at forfatteren vurderte tilliten til effektestimatet for utfallsmålene for effekt og sikkerhet som lav (GRADE), og at studiene som er inkludert hadde høy risiko for bias (Risk of Bias) [1].

Populasjon: voksne med moderat til alvorlig søvnapné som ikke kan bruke positiv luftveistrykk (PCP)-systemer eller andre ikke-invasive prosedyrer

Komparator: Ingen behandling

Intervensjon: kirurgisk implantat for hypoglossal nerverestimulering (f.eks. Inspire®, Aura6000™, og Nyxoah Genio™)

Utfall: Utvalg: apné-hypopné indeks, oksygenmetning, prosent søvn, livskvalitet, rate kardio- og cerebrovaskulære hendelser, mortalitet, komplikasjoner, uønskede hendelser,

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:

1: **Nevrologi**

2: Øre-, nese- og halssykdommer

3: Velg fagområde

Underområde:

Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

- ☐ Companion diagnostics
- ☐ Genterapi
- ☐ Medisinsk stråling
- ☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning

- ☐ Markedsføringstillatelse
- ☒ FDA godkjenning
- ☒ CE-merking

Kommentar:

CE: Inspire® i 2010, Aura6000™ i 2012, og Nyxoah Genio™ i 2019. FDA: Inspire® i 2014

1.6 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
- ☐ Folketrygd
- ☐ Kommune
- ☐ Annet:

1.7 Status for bruk

- ☐ Under utvikling
- ☐ Under innføring
- ☐ Revurdering
- ☐ Brukes i Norge
- ☒ Brukes i EU/EØS
- ☐ Ny/endret indikasjon
- ☐ Ny/endret metode

Kommentar: Inspire® er i bruk bl.a i USA, Aura6000™ er i bruk i Europa, samt Israel og Colombia. Nyxoah Genio™ er ikke kommersielt tilgjengelig enda [1].

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

- ☐ Effekt
- ☐ Helseøkonomi
- ☐ Etikk
- ☐ Sikkerhet
- ☐ Organisasjon
- ☐ Jus

2: ☐ Hurtig metodevurdering *basert på dokumentasjonspakke fra produsent*

3: ☒ Forenklet metodevurdering

- A: ☒ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi
- B: ☐ Effekt og sikkerhet
- C: ☐ Helseøkonomi
- D: ☐ Kartleggingsoversikt

Kommentar: Dokumentasjonsgrunnlaget i EUnetHTA-rapporten er begrenset og evidensen som er inkludert i rapporten er av lav kvalitet, men FHI kan, om ønskelig, kort oppsummere og formidle funnene i EUnetHTA-rapporten fra 2020. Med hensyn på helseøkonomi er det i så tilfelle mulig å gjøre en enkel kostnadsberegning for Norge.

2. Punktoppsummering

Hypoglossal nervestimulering for behandling av obstruktiv søvnapné - EUnetHTA

2.1 Om metoden

- Varselet omhandler en nylig publisert EUnetHTA-rapport (2020) som undersøker effekt og sikkerhet vedrørende elektrisk stimulering av nervus hypoglossus til behandling av moderat til alvorlig obstruktiv søvnapné
- Elektrisk stimulering av nervus hypoglossus skal forhindre at tungen faller bakover og dermed blokkere øvre luftveier
- Metoden krever en mindre, dagkirurgisk intervensjon for å sette inn implantatet (jf. pacemaker). Pasientene kan dra hjem samme dag.
- EUnetHTA-rapporten nevner tre implantatsystemer som er tilgjengelig på det europeiske markedet (enten kommersielt eller i forbindelse med forskning): Inspire®, Aura6000™, og Nyxoah Genio™
 - Inspire®: CE-merket, FDA-godkjent, eneste som brukes i USA
 - Aura6000™: CE-merket, brukes i Europa, og andre deler av verden
 - Nyxoah Genio™: CE-merket, ikke kommersielt tilgjengelig enda
- Prinsippet for implantatsystemene er likt, men utformingen varierer noe:
 - Implantatene Inspire® og Aura6000 består av en ledning koblet til den ene hypoglossale nerven (dvs. på den ene siden av hodet), som igjen er koblet til en batteriboks som settes i brystet. Begge implantatene aktiveres ved hjelp av en fjernkontroll
 - Implantatet Nyxoah Genio™ settes under haken, direkte på hypoglossus nervene på begge sider av hodet. Dette implantatet har ikke egen batteriboks og må dermed aktiveres hver natt av et ladbart batteri som festes til huden under haken ved hjelp av et plaster.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- EUnetHTA-rapporten inkluderte 8 studier:
 - 1 RCT
 - 7 observasjonsstudier og ikke-kontrollerte studier
- Forfatterne vurderte studiene til å ha høy risiko for bias (Risk of Bias)
- Forfatterne vurderte GRADE til å være svært lav for utfallsmålene både med hensyn effekt og sikkerhet
- EUnetHTA-rapporten lister 7 pågående kliniske studier som undersøker effekt og sikkerhet vedrørende bruk av hypoglossal nervestimulering til behandling av søvnapné, og som skal ferdigstilles i de neste årene
- Metoden har blitt vurdert gjennom en minimetodevurdering fra Helse Bergen i 2014

2.3 Om helseøkonomi

- FHI har vurdert at det er for lite datagrunnlag for å kunne gjøre en fullstendig helseøkonomisk analyse for denne metoden
- Det kan imidlertid være mulig å gjøre en enkel kostnadsberegning for Norge

2.4 Om bestillingsanbefaling

- FHI kan, om ønskelig, kort oppsummere og formidle funnene i EUnetHTA-rapporten fra 2020, inkludert en kostnadsberegning for Norge.

3. Beskrivelse av metoden

Hypoglossal nervestimulering for behandling av obstruktiv søvnapné - EUnetHTA

Generisk navn	Elektrisk stimulering av hypoglossus nerven
Produktnavn	Inspire® Upper Airway Stimulation, Aura6000™ System, og Nyxoah Genio™ System
Produsenter	Inspire Medical Systems Inc, ImThera Medical Inc (LivaNova), og Nyxoah SAT

3.1 Beskrivelse av metoden

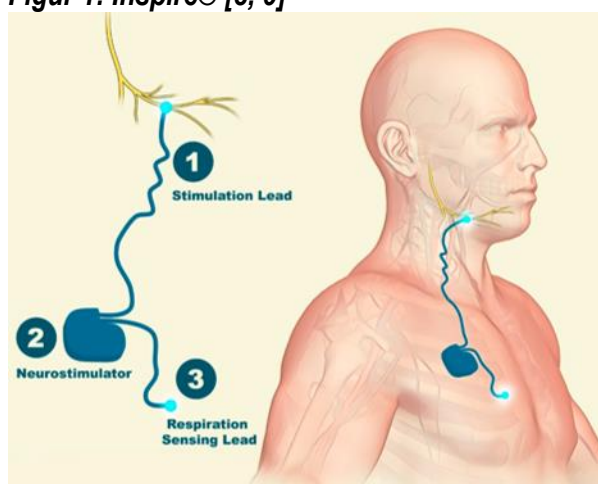
Prinsipp for metode	Metoden omhandler stimulering av nervus hypoglossus som er koblet til tungen. Elektriske impulser stimulerer nerven slik at tungen stikkes frem i munnen og dermed åpner luftveiene. Behandlingen er indisert for personer med moderat til alvorlig obstruktiv søvnapné som har problemer med eller som ikke kan bruke vanlige behandlingsmetoder [1]. EUnetHTA-rapporten virker å ha fokusert på hovedsakelig tre metoder for hypoglossal nervestimulering: Inspire® (USA) [2], Aura6000™ (USA/UK) [3], og Nyxoah Genio™ (Belgia) [4]. Alle metodene krever et dagkirurgisk inngrep hvor man kan dra hjem senere samme dag. Inspire® og Aura6000™ er basert på mer eller mindre samme prinsipp som en pacemaker: og består av en ledning til den ene hypoglossale nerven, koblet til en batteriboks som settes i brystet (se Figur 1 og Figur 2) [1-3]. Inspire® har i tillegg en ledning som registrerer pusten (se Figur 1) [2]. Begge disse systemene må aktiveres ved hjelp av en fjernkontroll før man legger seg [2, 3]. Batteripakken til Inspire® anslås å vare i 7-10 år, mens den for Aura6000™ anslås å vare 12-15 år [1]. Nyxoah Genio™ implantatet settes direkte under haken og er koblet til hypoglossal nervene på begge sider av hodet (se Figur 3A) [4]. Ettersom dette systemet ikke har en batteripakke koblet direkte til implantatet, må man feste et batteriladesystem med plaster til haken når man sover (se Figur 3B) [4]. Fordelen med dette systemet er at begge de hypoglossale nervene stimuleres likt og man unngår tungevidning, samt at systemet ikke inneholder batteripakke som må byttes ut etter 10-15 år.
Potensiell nytte	Metoden skal forhindre at tungen blokkerer svelget under søvn, og dermed bidra til å bedre søvnkvaliteten hos personer med moderat til alvorlig søvnapné.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Resultater for metodens sikkerhet er beskrevet i EUnetHTA-rapporten [1].
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Ved obstruktiv søvnapné slutter man å puste i kortere perioder mens man sover [5, 6]. For at det skal diagnostiseres obstruktiv søvnapné må pustestansen opptre hyppig: >5 ganger per time, og være langvarig: ≥10 sekunder [6]. Pustestansen skyldes helt eller delvis obstruksjon av øvre luftveier, som følge av en dynamisk innsnevring i svelget (pharynx) [5]. Årsaken til dette kan blant annet være endret muskeltonus i tunge, slik at denne «faller» bakover og blokkerer svelget [1]. Pustestansen resulterer i hypoksemi (lavt oksygeninnhold i blodet), gisping etter luft i søvne, oppvåkning, og dårlig søvnkvalitet [5]. Som følge av dette er mange dagtidstrette og utmattede, hvilket kan øke risikoen for ulykker, f.eks. i trafikk [6], i tillegg øker obstruktiv søvnapné risikoen for hjerte- og karsykdom (høyt blodtrykk, slag, hjerteinfarkt, etc) [6]. Obstruktiv søvnapné opptrer hyppigst hos overvektige, menn, eldre, og røykere, samt ved enkelte sykdommer som hypotyreose og diabetes type 2 [6]. Alvorlighetsgraden av obstruktiv søvnapné måles etter AHI: Apné-hypopné indeks som er summen av antall episoder med apné (full stans i respirasjon) og/eller hypopné (reduisert respirasjon) i løpet av en time [5]: Mild grad: 5-15 episoder per time Moderat grad: 15-30 episoder per time

	Alvorlig grad: >30 episoder per time I Norge forekommer obstruktiv søvnapné hos ca 1 av 6 personer [6]. Vi har ikke estimert hvor mange personer i Norge som kan være aktuelle for en slik behandling.
Dagens behandling	Generelle råd ved obstruktiv søvnapné inkluderer vektnedgang dersom overvektig, slutte å røyke, unngå alkohol og sovemedisiner, samt å sove mindre på ryggen [6]. Førstelinjbehandling ved moderat til alvorlig obstruktiv søvnapné er CPAP (<i>continuous positive airway pressure</i>) [5, 6]. Denne metoden benytter positivt overtrykk av luft som overføres fra en maskin via en slange til en maske som bæres over munn og/eller nese [6]. Behandling med CPAP er livslang [6]. Selv om denne metoden har veldokumentert effekt, er etterlevelsen generelt lav: det er estimert at 29-83% av pasientene ikke bruker CPAP i henhold til medisinsk råd (<i>non adherent</i>) [7]. Et alternativ for personer som f.eks. ikke ønsker å bruke CPAP, er apnéskinne: to skinner (tilpasset munn og tenner) som holder kjeven i fremskutt posisjon under søvn [6]. Dette alternativet er best egnet for personer med mild til moderat søvnapné, og som ikke er veldig overvektige [6]. Kirurgiske inngrep kan være aktuelt for personer med anatomiske avvik i kjeve og øvre luftveier [6].
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	

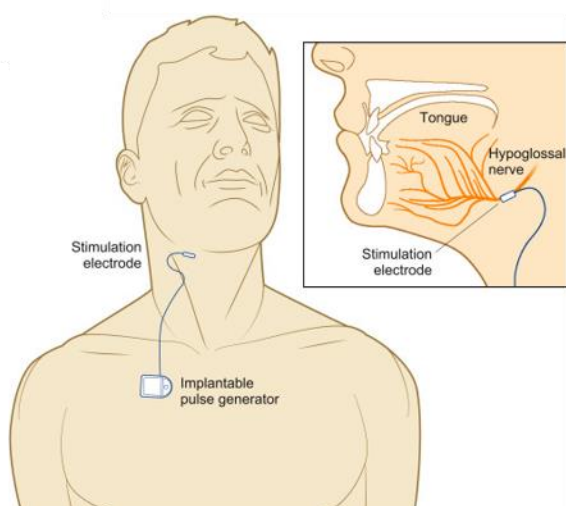
3.2 Referanser

1. EUnetHTA OTCA21 Authoring Team, *Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnea*. 2020, EUnetHTA: Diemen, Nederland. p. 90.
2. Inspire Medical Systems Inc. *Inspire - sleep apnea innovation*. [Nettside] 2020 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://www.inspiresleep.com/>.
3. LivaNova PLC. *Obstructive Sleep Apnea (OSA)*. [Nettside] 2020 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://www.livanova.com/en-US/Home/Products-Therapies/Neuromodulation/Obstructive-Sleep-Apnea.aspx>.
4. Nyxoah S.A. *Genio*. [Nettside] 2020 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://genio.nyxoah.com/>.
5. Ofer Jacobowitz. *Obstructive sleep apnoea in adults*. [Nettside] 2018 27.01.2018 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/215/aetiology>.
6. Lehmann, S. *Søvnapné hos voksne* [Nettside] 2018 02.07.2020 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://helse-bergen.no/nasjonal-kompetansetjeneste-for-sovnsykdommer-sovno-sovnapn-hos-voksne>.
7. Terri Weaver. *Adherence with continuous positive airway pressure (CPAP)*. [Nettside] 2020 05.05.2020 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/adherence-with-continuous-positive-airway-pressure-cpap>.
8. Mediano, O., et al., *Obstructive Sleep Apnea: Emerging Treatments Targeting the Genioglossus Muscle*. J Clin Med, 2019. 8(10).
9. RTT News. *In The Spotlight: Inspire Medical* [Nettside] 2018 17.05.2018 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://www.rttnews.com/2896204/in-the-spotlight-inspire-medical.aspx>.
10. Baptista Jardin, P.M. and G. Plaza, *Chapter 33 - Surgery: A Focus on the Hypoglossal Nerve for Sleep Apnea*, in *Neurological Modulation of Sleep*, R.R. Watson and V.R. Preedy, Editors. 2020, Academic Press. p. 325-338.
11. MedGadget. *ImThera aura6000 System for Sleep Apnea Gets a Go in Europe*. [Nettside] 2012 15.03.2012 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://www.medgadget.com/2012/03/imthera-aura6000-system-for-sleep-apnea-gets-a-go-in-europe.html>.
12. Lewis, R., et al., *Implantation of the nyxoah bilateral hypoglossal nerve stimulator for obstructive sleep apnea*. Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2019. 4(6): p. 703-707.
13. MedGadget. *Nyxoah's Genio Implant for Obstructive Sleep Apnea Cleared in Europe*. [Nettside] 2019 19.03.2019 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://www.medgadget.com/2019/03/nyxoahs-genio-implant-for-obstructive-sleep-apnea-cleared-in-europe.html>.

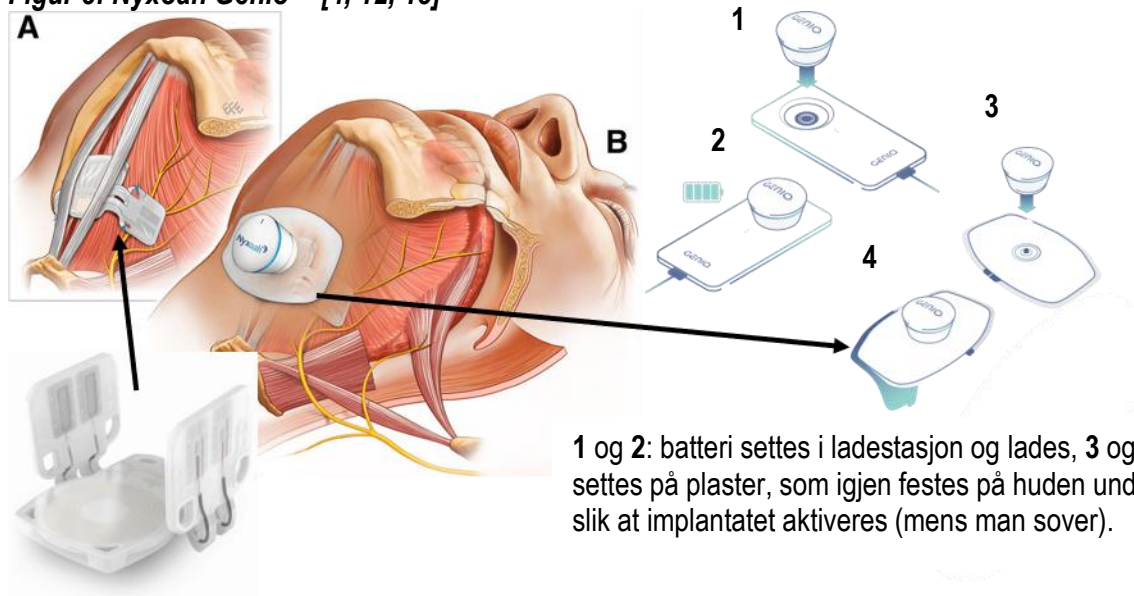
Figur 1: Inspire® [8, 9]



Figur 2: Aura6000™ [10, 11]



Figur 3: Nyxoah Genio™ [4, 12, 13]



4. Dokumentasjonsgrunnlag

Hypoglossal nervestimulering for behandling av obstruktiv søvnapné - EUnetHTA

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

EUnetHTA-rapporten inkluderte 8 studier (publisert i perioden 2014-2019) etter et systematisk søk som ble utført 09.01.2020 og 20.01.2020 [1]. Av disse var én av studiene en randomisert, kontrollert studie (RCT), mens resten var diverse observasjonsstudier og ikke-kontrollerte studier [1]. Antallet studiedeltakere varierte mellom 27 til 1017 [1]. Fem av studiene har undersøkt Inspire®, mens to studier har undersøkt henholdsvis Nyxoah Genio™ og Aura6000™ [1]. Den siste studien har undersøkt Apnex™, et stimuleringsystem som fikk CE-merking i 2011, men som ikke lenger er tilgjengelig på det europeiske markedet ifølge EUnetHTA-rapporten [1]. Det fremgår av EUnetHTA-rapporten at evidensen i utfallsmålene for effekt og sikkerhet vurderes å være av svært lav pålitelighet (dvs. *certainty*; GRADE), og at studiene som er inkludert har høy risiko for bias (Risk of Bias) [1]. Rapporten har inkludert en liste over pågående kliniske studier (7 stk); se under [1].

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Voksne ≥18 år, problemer med CPAP, BMI≥35 kg/m ² , moderat eller alvorlig søvnapné, n=110	Nyxoah Genio™	Ingen	Alvorlige, uønskede hendelser, endring i AHI, livskvalitet	NCT04031040	Ferdigstilles: 2023, Status: <i>recruiting</i>
Voksne 22-75 år, problemer med CPAP, moderat eller alvorlig søvnapné, n=134	Nyxoah Genio™	Ingen	Alvorlige, uønskede hendelser, endring i AHI, endring i Oxyhemoglobin Desaturation Index	NCT03868618	Ferdigstilles: 2022 Status: <i>not yet recruiting</i>
Voksne 21-75 år, problemer med CPAP, BMI≥32 kg/m ² , moderat eller alvorlig søvnapné, n=40	Nyxoah Genio™	Ingen	Alvorlige, uønskede hendelser, endring i AHI	NCT03763682	Ferdigstilles: 2020, Status: <i>recruiting</i>
Voksne 18-80 år, problemer med CPAP, BMI≥32 kg/m ² , moderat eller alvorlig søvnapné, n=6	Inspire® aktivert	Inspire® ikke aktivert	Systolisk blodtrykk under søvn, AHI, livskvalitet, etc	NCT03844295	Ferdigstilles: 2020, Status: <i>recruiting</i>
Voksne ≥18 år, tidligere implantert Inspire®, n=100	Inspire® stimulering	Sham stimulering (crossover studie)	AHI, etterlevelse, etc	NCT03760328	Ferdigstilles: 2020, Status: <i>recruiting</i>
Voksne ≥22 år, problemer med CPAP, moderat eller alvorlig søvnapné, n=127	Inspire®	Ingen	Uønskede hendelser, endring i AHI, livskvalitet	NCT02413970	Ferdigstilles: 2025, Status: <i>active, not recruiting</i>
Voksne ≥18 år, problemer med annen terapi, moderat eller alvorlig søvnapné, n=138	Aura6000™ aktivert fra studiestart	Aura6000™ ikke aktivert før 4. studiemåned	Uønskede hendelser, endring i AHI, endring i Oxyhemoglobin Desaturation Index	NCT02263859	Ferdigstilles: 2022, Status: <i>active, not recruiting</i>

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -

Vi har ikke gjort et eget systematisk søk etter litteratur. Gjennom et håndsrøk har vi imidlertid identifisert én relevant minimetodevurdering vedrørende bruk av hypoglossal nervestimulering ved obstruktiv søvnapné; gjennomført ved [Helse Bergen i 2014](#) [14]. Vurderingen er basert på 4 studier, hvorav én er en RCT [14]. Metoden var den gang ikke tatt i bruk i Norge [14].

Basert på et metodevarsel fra Statens Legemiddelverk (ID2020_046) om solriamfetol til behandling av uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapné (se under) ble det i møte 31.08.2020 i Bestillerforum RHF bestilt en hurtig metodevurdering for solriamfetol til behandling av narkolepsi [15]. I bestillingen er ikke obstruktiv søvnapné nevnt [15].

Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Vi har ikke gjort et eget, nytt søk etter litteratur for denne metoden. EUnetHTA-rapporten har ikke inkludert noen systematiske oversikter eller metodevurderinger i sin rapport.
Metodevarsel	Det foreligger ett metodevarsel som omhandler behandling av obstruktiv søvnapné i Nye Metoder: ID2020_046: Solriamfetol til behandling av uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapné .
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>

4.5 Referanser

1. EUnetHTA OTCA21 Authoring Team, *Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnea*. 2020, EUnetHTA: Diemen, Nederland. p. 90.
14. Helse Bergen, *Nervus hypoglossus stimulering for behandling av moderat til alvorlig obstruktiv søvnapne*. 2014, Helse Bergen: Bergen.
15. NyeMetoder, *Protokoll - møte i Bestillerforum RHF 31. august 2020* 2020, NyeMetoder: Oslo.

5. Versjonslogg

Hypoglossal nervestimulering for behandling av obstruktiv søvnapné - EUnetHTA

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.09.2020	Laget metodevarsel
08.10.2020	Innhentet info fra helseøkonomer, og oppdatert varsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.