

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

05 novembre 2013

CONCLUSIONS

NARVAL ORM, orthèse d'avancée mandibulaire

Demandeur : ResMed SAS (France)

Fabricant : ResMed SAS (France)

Dispositif médical sur mesure - Fabrication assistée par ordinateur (CFAO) ou fabrication traditionnelle.

Indications retenues :	Traitement du Syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) sévère (index d'apnées/hypopnées IAH > 30 ou $5 \leq \text{IAH} \leq 30$ associé à une somnolence diurne sévère) en deuxième intention après refus ou intolérance d'un traitement par pression positive continue (PPC).
Service Attendu / Rendu SR :	Suffisant, en raison de : <ul style="list-style-type: none"> - l'intérêt thérapeutique dans certaines situations cliniques : diminution de la somnolence diurne et de l'index d'apnées/hypopnées ; - l'intérêt de santé publique compte tenu de la prévalence de la pathologie et du besoin thérapeutique non couvert chez les non tolérants ou non observants à la ventilation par pression positive continue (PPC).
Comparateur retenu :	Les orthèses d'avancée mandibulaire traditionnelles inscrites sur la LPPR.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<p>Avis du 15 avril 2008</p> <p>Avis du 26 juin 2012</p> <p><u>Nouvelles données non spécifiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Méta-analyse évaluant l'efficacité des OAM versus PPC dans le SAHOS (Li, 2013). - Rapport d'évaluation technologique AHRQ (2011) <p><u>Nouvelles données spécifiques :</u></p> <p>Par rapport à l'avis de la Commission du 28/04/2008, les nouvelles données spécifiques transmises sont le protocole et les résultats intermédiaires à 3 mois de l'étude post-inscription ORCADES. Cette étude observationnelle prospective multicentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'observance à long terme (5 ans) du traitement par orthèse d'avancée mandibulaire NARVAL O.R.M en 2ème intention chez 360 patients atteints de SAHOS sévère, après intolérance ou refus du traitement par PPC.</p> <p>Une étude prospective observationnelle (Geraads et al.), menée en France dans 13 centres hospitaliers généraux ayant pour but de montrer l'efficacité et la tolérance à un an des OAM actuelles en traitement de première intention du SAOS, y compris chez des patients ayant un SAOS sévère.</p>
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Celles définies à la LPPR.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles définies à la LPPR.
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats de l'étude post-inscription ORCADES en cours.
Population cible :	Au maximum entre 48 500 et 72 500 patients

Avis 2 définitif

Cet avis est susceptible d'être revu à la suite de la révision des descriptions génériques «dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS)» en cours.

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Dispositif médical sur mesure.

La demande concerne les deux modes de fabrication proposés : fabrication assistée par ordinateur (CFAO) ou fabrication traditionnelle.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

Traitement du Syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) sévère (index d'apnées/hypopnées IAH > 30 ou $5 \leq \text{IAH} \leq 30$ associé à une somnolence diurne sévère) en deuxième intention après refus ou intolérance d'un traitement par pression positive continue (PPC).

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

- l'absence de traitement dans l'indication de Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil sévère (index d'apnées/hypopnées IAH > 30 ou $5 \leq \text{IAH} \leq 30$ associé à une somnolence diurne sévère) en seconde intention après refus ou intolérance à la PPC.

- Les orthèses d'avancée mandibulaire traditionnelles inscrites sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'orthèse NARVAL O.R.M a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2008. La Commission avait alors été en faveur d'un Service Attendu suffisant dans le SAHOS léger à modéré et dans le SAHOS sévère (en deuxième intention après refus ou intolérance d'un traitement par PPC), mais seule l'indication du SAHOS sévère avait été retenue par le décideur. La prise en charge de l'orthèse par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 28/10/2008 (Journal officiel du 31/10/2008) : Orthèse d'avancée mandibulaire, ResMed, NARVAL O.R.M (code LPP 2497884).

La dernière évaluation de l'orthèse NARVAL O.R.M par la Commission date du 26/06/2012¹. La Commission avait émis un avis favorable quant à sa modification des conditions d'inscription dans l'indication du SAHOS sévère relative à l'ajout d'un nouveau procédé de fabrication assisté par ordinateur (CFAO).

¹ Avis de la Commission du 26/06/2012 relatif à NARVAL O.R.M, orthèse d'avancée mandibulaire. HAS; 2012. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif de classe I sur mesure.

03.2. DESCRIPTION

NARVAL O.R.M est une orthèse d'avancée mandibulaire de type « Optimisation de la Retenue Mandibulaire ».

Il s'agit d'une orthèse de type « bi-bloc » constituée de :

- gouttières thermoformées réalisées à partir d'un enregistrement de la denture et adaptées aux mâchoires supérieure et inférieure du patient (les gouttières ne couvrent pas le palais et ne prennent pas appui sur les incisives) ;
- articulées par un système de triangles et biellettes : les biellettes qui exercent la traction sur la mâchoire inférieure sont parallèles au plan auriculo-orbitaire (plan de Francfort). Elles permettent de titrer l'avancement mandibulaire par pas de 1 mm, avec une avancée maximale physiologique moyenne de 10 mm.

L'orthèse est réalisée par une méthode de thermoformage de polymère.

La demande concerne deux modes de fabrication :

- Le mode de fabrication « traditionnel » : les gouttières sont réalisées à partir de PolyUréthane Thermoplastique (PUT) et PolyÉthylène Téréphtalate Glycol (PETG) et sont thermoformées par un technicien à partir d'un moulage en plâtre ou en résine de la denture du patient. Elles sont ensuite reliées entre elles par des biellettes en polyamide 11 (Rilsan), au niveau des triangles insérés.

- Le mode de fabrication assisté par ordinateur (Conception et Fabrication Assistées par Ordinateur - CFAO, ou *Computer-Aided Design and Computer-Aided Manufacturing - CadCam*) est un mode de production industriel destiné à s'affranchir de l'intervention d'un technicien : une empreinte optique de la denture du patient est réalisée par scanner et les gouttières sont fabriquées à partir du modèle numérique. Les gouttières sont formées de Polyamide 12 (PA 2200) et sont également reliées entre elles par des biellettes en polyamide 11 (Rilsan), au niveau des triangles insérés.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'orthèse NARVAL O.R.M est une orthèse sur mesure amovible destinée à être portée au cours du sommeil. Elle maintient la mandibule en position avancée par une propulsion mandibulaire active et titrable par l'intermédiaire de gouttières dentaires articulées. Cette avancée mandibulaire vise à augmenter le calibre des voies aériennes supérieures notamment au niveau de l'oropharynx et une diminution de la « collapsabilité » des voies aériennes supérieures.

03.4. ACTES ET PRESTATION ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 31/07/2013), l'acte associé à la pose d'une orthèse d'avancée mandibulaire est référencé sous le chapitre «Appareillage Ostéo-articulaire et musculaire de la tête-Appareillage sur le crâne et la face-Autres appareillages sur le crâne et la face».

Code LBLD017	Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire – Pose de prothèse pour syndromes d'apnées obstructives du sommeil
-----------------	--

L'acte associé à la pose est référencé à la CCAM mais n'est pas tarifé en 2013. Il a fait l'objet d'un avis favorable de la HAS en juillet 2006. En décembre 2009, la HAS a actualisé² les indications au vu des recommandations, conformément aux avis ultérieurs à 2006, rendus par la Commission sur les orthèses d'avancée mandibulaire.

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 15/04/2008, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec :

- ASA V pour le traitement des SAHOS légers à modérés, par rapport aux dispositifs de ventilation par pression positive continue ;
- ASA IV pour le traitement des SAHOS sévères, par rapport à l'absence de traitement,

sur la base des éléments suivants :

- une revue Cochrane³ actualisée en 2009 rapportant l'évaluation des orthèses d'avancée mandibulaires quel que soit le modèle ;
- une revue systématique réalisée par les pays scandinaves en 2007⁴ ;
- les recommandations du Scottish Intercollegiate Guidelines Network⁵, de l'American Academy Sleep Medicine, de la Société canadienne de thoracologie, les recommandations françaises pour la pratique clinique (projet)⁶, les recommandations de la HAS pour l'acte de pose associé à ces orthèses²,
- une étude observationnelle réalisée avec l'orthèse O.R.M.⁷: étude non contrôlée (de type avant-après) portant sur 40 patients adultes appareillés pour un syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) modéré (première intention) à sévère (deuxième intention) et suivis à court terme (moyenne = 45 jours).

Dans son avis du 26/06/2012, complétant l'avis du 15 avril 2008, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant et pour l'application des conclusions de l'avis du 15 avril 2008 concernant l'orthèse NARVAL O.R.M de fabrication standard à l'orthèse NARVAL ORM de fabrication CFAO.

² HAS. Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire : pose d'une prothèse pour syndromes d'apnées obstructives du sommeil. Décembre 2009 (actualisation de l'avis de 2006). www.has-sante.fr

³ Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright JJ. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. The Cochrane Library 2009, issue 3 (revue actualisée)

⁴ Report of a joint Nordic project. Obstructive sleep apnoea syndrome: a systematic review. Juin 2007

⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Obstructive sleep apnoea. Quick reference guide. Edinburgh : SIGN; 2003.

⁶ Partenariat entre la Société de Pneumologie de Langue Française et les Sociétés Françaises de Cardiologie, de Médecine du Travail, d'ORL, de Physiologie et la Société Française de Recherche et Médecine du sommeil. 12^{ème} Congrès SPLF 2008

⁷ Vecchierini MF, Leger D, Laaban JP, Putterman G, Figueredo M, Levy J, Vacher C, Monteyrol PJ, Philip P. Efficacy and compliance of mandibular repositioning device in obstructive sleep apnea syndrome under a patient-driven protocol of care. Sleep Medicine 9 (2008) 762–769.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

- **Éléments non retenus :**

Les études non spécifiques fournies par le fabricant^{8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15} n'ont pas été retenues en raison de faiblesses méthodologiques, de leurs indications différentes de celle concernée par la demande de renouvellement d'inscription, de leur moindre pertinence en comparaison de données plus récentes ou des données spécifiques disponibles ou car elles ne renseignaient pas sur l'intérêt spécifique des orthèses d'avancée mandibulaire (OAM).

- **Éléments retenus :**

- Une méta-analyse évaluant l'efficacité des OAM *versus* PPC dans le SAHOS¹⁶ (2013),
- Le rapport d'évaluation technologique de l'Agency for Healthcare Research and Quality (2011)¹⁷,
- Les recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) de l'adulte (recommandations françaises¹⁸), les recommandations actualisées de la HAS pour l'acte de pose associé à ces orthèses².

- **Méta-analyse publiée par Li¹⁶ en 2013:**

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité des OAM au traitement par la PPC dans le SAHOS. Quatorze (14) études prospectives contrôlées randomisées incluant de 12 à 114 patients ont été sélectionnées par recherche bibliographique systématique jusqu'en mai 2012. Les patients inclus étaient des hommes dans 50% à 100% des cas, d'âge moyen allant de 44 à 89 ans et dont l'IAH était compris entre 5 et 60 L/h. La durée de traitement était comprise entre 6 et 48 semaines.

Les résultats montrent une diminution de l'IAH avec les OAM et la PPC, avec une différence significative d'IAH en faveur du traitement par PPC. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le score d'Epworth, la qualité de vie, la performance cognitive, les effets indésirables, l'observance. Les résultats concernant la pression artérielle, l'index d'éveil, la saturation SpO₂ et la préférence des patients sont discordants.

Résumé tabulé en annexe 1.

⁸ Trzepizur W, Gagnadoux F, Abraham P, Rousseau P, Meslier N, Saumet JL, Racineux JL. Microvascular endothelial function in obstructive sleep apnea: Impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement. *Sleep Med* 2009 Aug;10 (7): 746-52.

⁹ Johal A, Battagel J, Hector M. Controlled, prospective trial of psychosocial function before and after mandibular advancement splint therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011 May; 139 (5): 581-7.

¹⁰ Deane SA, Cistulli PA, Ng AT, Zeng B, Petocz P, Darendeliler MA. Comparison of mandibular advancement splint and tongue stabilizing device in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2009 May; 32 (5):648-53. Erratum in: *Sleep.* 2009 Aug 1; 32 (8).

¹¹ Ahrens A, McGrath C, Hägg U. A systematic review of the efficacy of oral appliance design in the management of obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod* 2011 ; 33 (3): 318-24.

¹² Ghazal A, Soricther S, Jonas I, Rose EC. A randomized prospective long-term study of two oral appliances for sleep apnoea treatment. *J Sleep Res.* 2009 Sep;18(3):321-8.

¹³ Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Naeije M. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial. *Respiration* 2011; 81 (5): 411-9.

¹⁴ Aarab G, Lobbezoo F, Heymans MW, Hamburger HL, Naeije M. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea. *Respiration* 2011; 82 (2): 162-8.

¹⁵ Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Pételle B, Meslier N, N'Guyen XL, Trzepizur W, Racineux JL. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009 Oct; 34 (4): 914-20.

¹⁶ Wenyang Li, MD, Lin Xiao, PHD, Jing Hu. The comparison of CPAP and OA in treatment of patients with OSA: A systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 2013;58(7):1184-1195.

¹⁷ Rapport d'évaluation technologique de l'AHQR. Publication No. 11-EHC052. Comparative Effectiveness Review Number 32 - Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults, July 2011

¹⁸ Recommandations pour la Pratique Clinique : Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. Société de Pneumologie de Langue Française, Société Française d'Anesthésie-Réanimation, Société Française de Cardiologie, Société Française de Médecine du Travail, Société Française d'ORL, société de Physiologie, société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil. *Revue des Maladies Respiratoires* (2010) 27, 806-833

- **Rapport d'évaluation technologique (Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ)¹⁷**

Il s'agit d'un rapport d'évaluation comparant l'efficacité des différentes alternatives thérapeutiques pour le traitement de l'apnée obstructive du sommeil chez l'adulte, dont les orthèses d'avancée mandibulaire.

Cinq études évaluent les OAM *versus* l'absence de traitement : 2 études en groupes parallèles et 3 en plans croisés, incluant 24 à 80 patients (soit 301 patients au total) d'IAH moyen 19 à 34/h, d'IMC de 27 à 31kg/m², pour une durée de suivi allant d'une semaine à 3 mois.

Dix études évaluent les OAM *versus* PPC : 3 en groupes parallèles et 7 en plans croisés. Dans 4 études, une OAM sur mesure était employée, une OAM en nom de marque dans 5 études, et un collier cervico-mandibulaire était employé dans une étude. De 10 à 94 patients étaient inclus (384 patients au total), pour une durée de suivi allant de 2 semaines à 4 mois. L'IAH moyen à l'inclusion était compris entre 18 et 40/h, l'IMC de 27 à 34 kg/m².

- Efficacité :

Cinq études ont évalué l'efficacité des OAM *versus* absence de traitement. La méta-analyse montre une diminution statistiquement significative de l'IAH (diminution moyenne de -11/h, IC95 (-11 ; -8), p<0.05) et une amélioration du score d'Epworth ESS (diminution de 1,2, IC95 (-1,7 ; -0.6), p<0.001). Cependant aucune étude n'a évalué le bénéfice clinique à long terme.

Dix études évaluant l'efficacité des OAM *versus* PPC ont montré une plus grande efficacité de la PPC en termes de réduction d'IAH (-7,7/h, IC95 (5,3-10,1); p<0,001). Les résultats concernant le score d'Epworth sont hétérogènes dans 7 études. Une seule étude a évalué l'observance, supérieure avec les OAM par rapport à la PPC.

Résumé tabulé en annexe 1.

- Evènements indésirables :

4 études ont évalué des OAM sur mesure avec un degré d'avancement mandibulaire allant de 50% à 100%. La durée de suivi était comprise entre 1 et 4 mois. Les effets indésirables majeurs étaient des douleurs ou lésions dentaires, buccales ou de la mâchoire.

Une douleur de l'articulation temporo-mandibulaire a été reportée chez 2% à 4% des patients, mais aucune étude n'a rapporté les conséquences de ces effets indésirables à long terme.

D'autres effets indésirables mineurs ont été rapportés : salivation excessive, douleur dentaire ou de la mâchoire, érosion de la muqueuse buccale, grincements dentaires.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- le protocole d'une étude et le rapport intermédiaire d'une étude post-inscription (ORCADES);

- Etude Geraads et al¹⁹ : étude prospective observationnelle ayant pour objectif de montrer l'efficacité et la tolérance à 1 an des OAM utilisées en traitement de 1^{ère} intention du SAHOS y compris chez des patients ayant un SAHOS sévère.

¹⁹ Geraads A, d'Athis P, Lerousseau L, Larzul JJ, Bénichou M, Guyonnaud C, Figueredo M, Steinbauer J, Bedicam JM, Martin F, Just N, Gonzalez G, Devin E, Veyer AS. First intention management of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) by custom-made mandibular advancement device: The medium-term results. Prospective study by the General Hospital Pneumologists College (CPHG). Rev Pneumol Clin. 2010 Oct; 66 (5): 284-92.

- **Rapport intermédiaire de l'étude post-inscription ORCADES**

Cette étude observationnelle prospective multicentrique (28 centres) a pour objectif d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'observance à long terme (5 ans) du traitement par orthèse d'avancée mandibulaire NARVAL O.R.M en deuxième intention chez 360 patients atteints de SAHOS sévère, après intolérance ou refus du traitement par PPC.

L'étude a été réalisée dans le cadre de la demande d'étude post-inscription émise par la Commission en 2008 pour le renouvellement d'inscription. Elle a débuté en mai 2011.

Le critère d'évaluation principal est le pourcentage de patients pour lequel le traitement par orthèse NARVAL O.R.M est efficace, défini par un IAH réduit d'au moins 50% à long terme (5 ans), mesuré par polygraphie ventilatoire ou polysomnographie de contrôle du sommeil, par rapport à la valeur d'IAH mesurée lors du bilan initial du sommeil.

Les critères secondaires sont :

- le pourcentage de patients pour lesquels le traitement efficace à 3 (ou 6 mois²⁰) et 2 ans.
- le pourcentage de patients ne souffrant plus de somnolence diurne sévère (Score d'Epworth ≤ 10) à 3 (ou 6 mois), 2 ans et 5 ans par rapport au score mesuré lors du bilan initial du sommeil.
- la qualité de vie à 3 (ou 6 mois), 2 ans et 5 ans.
- la fatigue à 3 (ou 6 mois), 2 ans et 5 ans.
- le pourcentage d'arrêts de traitement liés à des effets indésirables dento-maxillo-faciaux à 6 mois, 1, 2, 3, 4, et 5 ans.
- le pourcentage de patients ayant une observance satisfaisante (traitement au moins 4h/nuit, au moins 4 jours /7) à 3 (ou 6 mois), 2 ans et 5 ans.

L'étude étant non comparative, la taille de l'échantillon a été déterminée par la précision requise sur l'estimation du critère principal. Une taille d'échantillon de $N = 323$ devrait permettre d'obtenir une précision de l'estimation du critère avec une précision minimale (i.e. Intervalle de confiance à 95%) de $\pm 5\%$. Le taux de perdus de vue maximum étant estimé de l'ordre de 10%, un effectif maximal de $N = 360$ patients sera recruté.

Les deux procédés de fabrication sont utilisés dans l'étude et mis en œuvre en fonction du type de denture. L'inclusion des patients est faite de façon consécutive afin d'éviter tout biais de sélection.

Au 1^{er} janvier 2013 (*cut-off* pour les résultats intermédiaires fournis décidé par le fabricant), 260 patients avaient été recrutés par des spécialistes de l'appareil manducateur.

Au 30 avril 2013, 324 patients des 360 requis par le protocole avaient été recrutés dans 28 centres.

Les résultats fournis sont issus d'une analyse intermédiaire effectuée en janvier 2013. Les résultats du critère principal (efficacité à 5 ans) et de tolérance ne sont pas encore disponibles.

- **Etude Geraads et al.**¹⁹

Cette étude prospective observationnelle menée en France dans 13 centres hospitaliers généraux avait pour but de montrer l'efficacité et la tolérance à un an des OAM alors utilisées en traitement de première intention du SAHOS, y compris chez des patients ayant un SAHOS sévère.

²⁰ Evaluation à 6 mois : modification apportée au protocole initial ; la 1^{ère} évaluation a lieu à 6 mois et non 3 mois pour les patients chez qui de nouveaux réglages ont été nécessaires pour optimiser l'efficacité de l'orthèse.

Le critère de jugement principal était la variation de l'IAH à 3 mois, 6 mois, 1 an par rapport à sa valeur à l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires incluaient la somnolence diurne (score d'Epworth), la qualité de vie du patient et la satisfaction du patient (mesurées à l'aide d'EVA), l'observance thérapeutique hebdomadaire et la tolérance, mesurés à 3 mois, 6 mois et 1 an.

Les comparaisons des résultats sur les différents critères étudiés ont été analysées par les tests non paramétriques de Mann Whitney ou de Kruskal et Wallis.

Deux types d'orthèse pouvaient être utilisés dans le cadre de l'étude : l'orthèse de retenue mandibulaire NARVAL O.R.M. de conception traditionnelle (n=85) et une orthèse d'avancée mandibulaire contrôlée AMC (n=44). Chaque centre pouvait utiliser à sa discrétion l'une ou l'autre de ces OAM. La pose de l'orthèse était suivie d'une période d'adaptation de 2 à 30 jours et d'une titration jusqu'à atteindre la limite de tolérance du patient ou une efficacité optimale.

Cette étude non comparative a été réalisée en première intention, à la différence de l'indication concernée par la demande de renouvellement d'inscription : deuxième intention (les patients déjà traités par PPC n'ont pas été inclus). Seuls 40 patients ont été traités pour un SAHOS sévère. Les résultats fournis ne sont pas différenciés selon l'orthèse utilisée. Par ailleurs, 36 patients (soit 26.5%) ont arrêté l'étude prématurément. Au vu de ces éléments, les résultats ne sont pas rapportés.

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Il n'existe pas de données de tolérance à long terme, notamment en ce qui concerne la tolérance locale sur les arcades dentaires.

Un seul cas de matériovigilance a été signalé : un patient utilisateur de l'orthèse NARVAL O.R.M. (de fabrication traditionnelle) a développé une réaction allergique à la colle utilisée pour fixer les triangles. Aucune conséquence grave n'a été notée pour le patient. Ce cas a fait l'objet d'une déclaration à l'AFSSAPS en 2011.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

Des données sur l'évaluation de l'efficacité, la tolérance et l'observance à long terme des patients utilisant l'orthèse NARVAL O.R.M. telles que demandées en 2008 restent manquantes.

Au total, le traitement par PPC reste supérieur au traitement par OAM, même si celles-ci améliorent les symptômes de l'apnée du sommeil. Par ailleurs, aucun critère permettant d'identifier les patients susceptibles de bénéficier plus particulièrement de l'un des traitements n'a été identifié.

Par rapport à la précédente évaluation, le protocole et les résultats intermédiaires d'une étude post-inscription relative à l'orthèse NARVAL O.R.M. ont été fournis. Ces résultats précoces n'apportent pas de nouvelles données quant à l'efficacité, la tolérance et l'observance à long terme de l'orthèse NARVAL O.R.M., quel que soit son mode de fabrication (traditionnel ou CFAO).

Enfin, aucune étude ne permet de comparer l'orthèse selon les deux modes de fabrication proposés.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez tout patient atteint de SAHOS, il est recommandé de donner des conseils hygiéno-diététiques (perte de poids, arrêt du tabac, de l'alcool et des hypnotiques), de dépister et traiter les co-morbidités et de traiter une obstruction nasale¹⁸. Ces mesures hygiéno-

diététiques peuvent contribuer à résoudre les symptômes, mais la plupart des patients nécessitent des traitements additionnels.

La ventilation nasale par pression positive continue (PPC) est considérée comme le traitement de référence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Elle est recommandée en 1^{ère} intention dans le traitement du SAHOS sévère ($IAH > 30/h$ ou $5/h \leq IAH \leq 30/h$ associé à une somnolence diurne sévère²¹).

Selon les recommandations françaises pour la pratique clinique relatives au SAHOS de l'adulte, les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) sont recommandées en 2^{ème} intention dans le SAHOS sévère ($IAH > 30/h$ ou $5/h \leq IAH \leq 30/h$ associé à une somnolence diurne sévère), en cas de refus ou d'intolérance à la PPC.

Actuellement, seules les orthèses offrant la possibilité d'un réglage (titration) et de fabrication sur mesure sont recommandées. Un contrôle objectif de l'efficacité est nécessaire et un suivi rigoureux doit pouvoir être effectué au long cours^{18, 22}.

La chirurgie peut être proposée dans certaines situations : en intention initiale de guérir, pour améliorer l'observance au traitement par PPC ou orthèse, ou en cas d'échec à ces traitements. Différentes techniques sont envisageables selon les cas²³.

Il n'y a pas de données à ce jour permettant de recommander un traitement pharmacologique du SAHOS¹⁸. Un traitement par modafinil est cependant recommandé chez les patients ayant un SAHOS qui gardent une somnolence diurne excessive malgré un contrôle optimal du SAHOS par la PPC et une bonne observance de la PPC, après avoir éliminé une autre cause de somnolence diurne.

Au vu des données, la Commission estime que l'orthèse NARVAL O.R.M a un intérêt dans la stratégie thérapeutique du SAHOS sévère ($IAH > 30/h$ ou $5/h \leq IAH \leq 30/h$ associé à une somnolence diurne sévère) en 2ème intention, en cas de refus ou d'intolérance à la PPC.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données relatives à l'orthèse NARVAL O.R.M, la Commission estime que l'orthèse NARVAL O.R.M a un intérêt dans la prise en charge du SAHOS sévère (défini par un index d'apnées/hypopnées $IAH > 30$ ou $5 \leq IAH \leq 30$ associé à une somnolence diurne sévère) en deuxième intention après refus ou intolérance d'un traitement par pression positive continue (PPC). Compte tenu de la variabilité inter-individuelle, un contrôle de l'efficacité de l'orthèse est recommandé chez chaque patient. Ses répercussions à long terme sur les arcades dentaires et l'articulation temporo-mandibulaire doivent être évaluées.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est caractérisé par un collapsus répété des voies aériennes supérieures au cours du sommeil, entraînant une

²¹ Somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire perturbant de façon importante la vie sociale ou professionnelles ou apparaissant lors d'activités de la vie quotidienne (manger, tenir une conversation, marcher, conduire)

²² Fleury B, Cohen-Levy J, Lacassagne L, Buchet I, Geraads A, Pegliasco H, Gagnadoux F. traitement du SAHOS par OAM. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. Revue des Maladies Respiratoires - Références – 2010 ; 27: S146-S156.

²³ Blumen M et al. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte Revue des Maladies Respiratoires - Références – 2010 ; 27: S157-S165.

hypoxémie et des microéveils. Les symptômes majeurs du SAHOS sont la somnolence diurne, causée par la déstructuration du sommeil, et le ronflement nocturne²⁴

Le SAHOS sévère est défini par un index d'apnée/hypopnée (IAH) > 30 ou $5 \leq \text{IAH} \leq 30$ associé à une somnolence diurne sévère (somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire perturbant de façon importante la vie sociale ou professionnelle et apparaissant lors d'activités de la vie quotidienne (manger, tenir une conversation, marcher, conduire)¹⁸.

Le SAHOS est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie du fait de la somnolence diurne excessive, dysfonction cognitive et de la nycturie qui y sont associés. Cette pathologie est associée à un risque accru de survenue d'accidents cardio et cérébrovasculaires. Elle constitue un facteur de risque indépendant pour certaines pathologies cardiovasculaires (athérosclérose, hypertension artérielle, coronaropathie, accidents cérébrovasculaires, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, hypertrophie myocardique) et/ou en aggrave le pronostic. Le SAHOS augmente également de 40% le risque d'avoir un syndrome métabolique, également facteur de risque vasculaire¹⁸.

Le SAHOS est un co-facteur d'insuffisance respiratoire chronique²⁴. Elle est touchée environ 10% des patients, associée le plus souvent à une BPCO (« overlap syndrome ») ou à un Syndrome d'Obésité Hypoventilation (de 10% à 37% selon l'IMC)¹⁸. Le tabagisme concerne 30% des patients atteints de SAHOS¹⁸.

Le SAHOS augmente également le risque d'accident automobile d'un facteur 2 à 3²⁴.

Le SAHOS est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et expose à un risque accru d'accidents automobiles et à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE²⁴

Le SAHOS est une affection fréquente qui toucherait 2 à 5% de la population adulte (soit 1 à 3 millions de patients en France). Environ 330 000 patients ont été traités en 2009 pour un SAHOS en France (+40% en 2 ans). L'augmentation du nombre de patients traités par PPC pourrait se poursuivre dans les prochaines années en France²⁴.

Une revue systématique de l'efficacité des OAM publiée en 2011 mentionne des études de population aux USA, en Europe et en Australasie faisant état d'une prévalence d'environ 3-7% chez les hommes d'âge moyen et de 2-5% chez les femmes.

Les résultats d'études épidémiologiques américaines²⁵ et anglaises²⁶ mettent en évidence une fréquence du SAHOS dans la population masculine de 1 à 4 % selon le degré de gravité, avec une prévalence moindre chez la femme.

Des données finlandaises²⁷ indiquent que 150 000 finlandais soit 3 % des hommes et 2 % des femmes souffrent d'apnées du sommeil.

Toutes les études soulignent que la prévalence de l'apnée du sommeil est plus importante chez l'homme, augmente avec l'âge et est aggravée par l'obésité²⁸.

²⁴ Note de cadrage / révision des lignes génériques de la LPPR : « Dispositifs médicaux et prestations associées pour traitement de l'insuffisance respiratoire et de l'apnée du sommeil » (mars 2011).

²⁵ Young T et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. In : Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2009

²⁶ Ohayon MM et al. Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey of a United Kingdom population sample. In : Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2009

²⁷ Laitinen LA et al.: Finnish National guidelines for prevention and treatment 2002-2012. In : Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2009

04.2.3. IMPACT

Dans l'indication revendiquée, le besoin thérapeutique est couvert par les différentes orthèses d'avancée mandibulaire inscrites à la LPPR.

Leur prescription nécessite la collaboration entre un spécialiste du sommeil (diagnostic, traitement, suivi) et un praticien dentaire ayant des connaissances à la fois sur le sommeil et sur l'appareil manducateur. L'orthèse n'a aucun impact sur l'organisation des soins.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les orthèses d'avancée mandibulaire ont un intérêt pour la santé publique compte tenu de la prévalence de la pathologie et de son caractère de gravité. Elles répondent à un besoin thérapeutique non couvert chez les patients non tolérants ou non observants à la PPC. L'orthèse NARVAL O.R.M est une orthèse d'avancée mandibulaire sur mesure titrable, qui répond au même besoin thérapeutique que les autres orthèses inscrites à la LPPR.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu de l'orthèse NARVAL O.R.M est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans l'indication revendiquée :

- SAHOS sévère (index d'apnées/hypopnées IAH>30/h ou $5/h \leq IAH \leq 30/h$ associé à une somnolence diurne sévère), en deuxième intention après refus ou intolérance d'un traitement par pression positive continue (PPC).

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Celles définies à la LPPR.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La prescription nécessite la collaboration entre un spécialiste exerçant dans un centre du sommeil (diagnostic, traitement, suivi) et un praticien ayant des connaissances à la fois sur le sommeil et sur l'appareil manducateur (examen dentaire, prise d'empreintes, ajustements et réglages) :

- le diagnostic d'apnée du sommeil devra être documenté par un examen clinique et polysomnographique (ou par une polygraphie ventilatoire) ;
- la prescription sera conditionnée à un examen dentaire pour éliminer toute contre-indication dentaire ou articulaire.

L'efficacité de l'orthèse doit être contrôlée dans un délai maximal de 3 mois par une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie. Un suivi rigoureux doit pouvoir être effectué au long cours par un spécialiste du sommeil.

Un suivi tous les 6 mois de l'appareil manducateur est recommandé.

La prise en charge de l'orthèse NARVAL O.R.M exclut la possibilité de prise en charge d'un traitement par pression positive continue sur une même période. En cas d'échec objectivé du

²⁸ Escourrou P, Meslier N, Raffestin B, Clavel R, Gomes J, Hazouard E, Paquereau J, Simon I, Orvoen Frija E. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. Revue des Maladies Respiratoires - Références – 2010 ; 27: S115-S123.

traitement du SAHOS léger à modéré par orthèse, un traitement par PPC pourra néanmoins être proposé.

Conditions de renouvellement de prescription :

Le renouvellement pour un patient donné est conditionné :

- à la démonstration de l'efficacité (amélioration des symptômes et diminution d'au moins 50% de l'IAH sur la polygraphie de contrôle avec l'orthèse Narval ORM ;
- au respect du suivi odontologique.

Une limitation du rythme de renouvellement est proposée comme suit : Le renouvellement n'est autorisé qu'à l'issue d'une période de 2 ans après l'appareillage précédent. Tout renouvellement anticipé nécessitera un argumentaire de la part du prescripteur.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Compareur retenu : autres orthèses d'avancée mandibulaire déjà inscrites sur la LPPR.

06.2. NIVEAU D'ASR

Les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription ORCADES n'apportent actuellement pas de nouvelles données sur l'efficacité, la tolérance et l'observance à long terme des orthèses d'avancée mandibulaire NARVAL O.R.M, quel que soit son mode de fabrication (traditionnel ou CFAO).

Les données fournies ne permettent pas la comparaison des deux modes de fabrication de l'orthèse d'avancée mandibulaire NARVAL O.R.M.

Aucune étude ne compare l'orthèse NARVAL O.R.M aux autres orthèses inscrites sur la LPPR.

En l'absence d'étude comparative, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux autres orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Les résultats de l'étude post-inscription ORCADES en cours devront être fournis afin de confirmer l'efficacité, la tolérance et l'observance à long terme (au moins 5 ans) des orthèses d'avancée mandibulaire NARVAL O.R.M.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

L'estimation de la population cible repose sur des données chiffrées extraites des précédents avis rendus par la commission.

La prévalence du SAHOS ayant un index IAH supérieur ou égal à 5 avec somnolence diurne est estimée à 4% chez l'homme et 2% chez la femme.

A partir de l'évaluation de la population française au 1^{er} janvier 2013 (23,5 millions d'hommes et 25,9 millions de femmes de plus de 20 ans), la prévalence de l'apnée du sommeil tous stades de sévérité confondus peut être estimée à 1,46 millions de personnes au sein de la population de plus de 20 ans.

Le rapport sommeil du ministère²⁹ souligne le sous diagnostic de cette pathologie : 10 à 15% des patients seraient traités. Par ailleurs, un taux de contre indications à l'orthèse de 34%³⁰ est rapporté.

La population susceptible d'être traitée par orthèse d'avancée mandibulaire ou par PPC peut donc être estimée entre 97 000 et 145 000 personnes.

En faisant l'hypothèse d'une répartition équivalente des patients traités par orthèse d'avancée mandibulaire et par PPC, la population cible de l'orthèse NARVAL O.R.M peut être estimée entre 48 500 et 72 500 patients. En l'état actuel des connaissances, le nombre de patients effectivement traités est en deçà de cette estimation compte tenu de la place des orthèses dans la stratégie thérapeutique par rapport à la PPC. A titre informatif, 3920 orthèses d'avancée mandibulaire ont été remboursées en 2011, dans le cadre du Régime général (hors sections locales mutualistes – métropole).

²⁹ Rapport sur le thème du sommeil- Ministère de la santé et des solidarités – décembre 2006

³⁰ Petit FX. et al. Mandibular advancement devices: rate of contraindications in 100 consecutive obstructive sleep apnea patients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(3):274-278

Méta-analyse	Méthode	Etudes retenues	Résultats	Score méthodologique Commentaires
Li 2013	<p><u>Objectif</u> : Evaluer l'efficacité des OAM vs PPC dans le SAHOS</p> <p>Méthode : méta-analyse d'études contrôlées randomisées (ECR)</p> <p>Recherche bibliographique : jusqu'en mai 2012</p> <p><u>Critères de sélection</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude comparant OAM et PPC dans le traitement du SAHOS - Etude prospective randomisée - Etude en anglais <p><u>Critères de jugement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ESS - Qualité de vie - Performance cognitive - Pression artérielle - IAH - Index de réveil - SpO2 minimale - %REM (sommeil paradoxal) - Observance - Effets indésirables - Préférence des patients - Abandons de traitement <p>Evaluation de la qualité Méthodologique des ECR</p>	<p>Aarab 2011 Barnes 2004 Englemen 2002 Ferguson 1996 Ferguson 1997 Gagnadoux 2009 Hoekema 2007a Hoekema 2007b Hoekema 2008a Hoekema 2008b Lam 2007 Randerath 2002 Tan 2002 Trzepizur 2009</p>	<p>14 études : 12 à 114 patients.</p> <p>Patients inclus : Hommes (50 à 100%), âge moyen (44 à 89 ans), IAH (5 à 60/h).</p> <p>Durée de traitement : 6 à 48 semaines</p> <p><u>Résultats</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ESS : pas de différence significative - Qualité de vie : pas de différence significative - Performance cognitive : pas de différence significative - Pression artérielle : résultats discordants - IAH : différence significative en faveur de la PPC <p>6 études en plans croisés (hétérogénéité I² = 68%) : MD=8.25, 95%CI: 5.89 to 10.61, p<0.00001</p> <p>3 études en groupes parallèles : MD=5.96, 95%CI: 3.40 to 8.51, p<0.00001</p> <ul style="list-style-type: none"> - Index d'éveil : résultats discordants - SpO2 min : résultats discordants - %REM : résultats discordants - Observance : pas de différence significative - Préférence des patients : résultats discordants - Effets indésirables : pas de différence significative - Abandons de traitement : pas de différence significative 	<p>Score : 33/44</p> <p>La persistance d'épisodes d'apnées sous OAM vs PPC impacterait la survie et la morbidité des patients atteints de SAHOS. Les auteurs concluent que les OAM devraient être proposées seulement en seconde intention aux patients refusant ou ne supportant pas la PPC.</p>
Evaluation technologique	Méthode	Etudes retenues	Résultats	Score méthodologique Commentaires
Agency for Healthcare Research and Quality 2011	<p><u>Objectif</u> : évaluer l'efficacité des différentes modalités de diagnostic et de traitement dans le SAHOS</p> <p><u>Des questions clés ont été identifiées</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Impact du SAHOS sur des critères de morbi-mortalité - Dépistage et diagnostic du SAHOS - Efficacité comparée des traitements du SAHOS - Caractéristiques des patients et déterminants de l'observance au traitement <p><u>Méthode</u> : revue de la littérature et méta-analyse (pour la partie relative à l'évaluation des traitements)</p> <p>Recherche bibliographique jusqu'en septembre 2010</p> <p><u>Critères de sélection</u></p>	<p>Traitements du SAHOS OAM vs absence de traitement</p> <p>Barnes 2004 Bloch 2000 Kato 2000 Lam 2007 Petri 2008</p>	<p>OAM</p> <p>OAM vs absence de traitement</p> <p>5 études (4 de qualité B et 1 de qualité C).</p> <p>2 études en groupes parallèles et 3 en plans croisés.</p> <p>A l'inclusion : IAH moyen : 19 à 34/h, IMC 27 à 31 kg/m²</p> <p>nombre de patients : 24 à 80 (301 au total).</p> <p>durée de suivi : 1 semaine à 3 mois</p> <p>Critères d'inclusion spécifiques : absence de comorbidités</p> <p>Etudes transposables aux patients avec IAH ≥ 15/h (de préférence sans comorbidités et sans somnolence excessive)</p> <p>Résultats :</p> <p>Pas de résultats sur les critères cliniques.</p> <p>IAH : diminution significative dans 4 études. Méta-analyse : -11/h (IC 95: -</p>	<p>Score : 38/44</p>

	<p>- Articles en anglais - Patients adultes (>16 ans) - Diagnostic de SAHOS confirmé - IAH \geq 5/h - Etude exclue si plus de 20% des patients inclus ont une autre pathologie que le SAHOS (y compris apnée centrale ou ronflement sans apnée)</p> <p><u>Critères de jugement</u> - Cliniques (morbimortalité : hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral, diabète de type 2...) - Intermédiaires (IAH, mesures de pression artérielle, HbA1c...) - Evénements indésirables Evaluation de la qualité méthodologique des études</p> <p>Les résultats relatifs à la chirurgie ne sont pas reportés</p>	<p>OAM vs PPC Barnes 2004 Clark 1996 Engleman 2002 Ferguson 1996 Gagnadoux 2009 Hoekema 2007 Hoekema 2008 Lam 2007 Randerath 2002 Skinner 2007 Tan 2002</p>	<p>15 à -8, $p < 0.05$). <u>ESS</u> : diminution significative dans 4 études. Méta-analyse : -1.2 (IC95 : -1.7 à -0.6, $p < 0.05$). <u>Qualité de vie</u> : 2 études, NS. <u>Tests neurocognitifs</u> : 1 étude, NS.</p> <p>OAM vs PPC 10 études (9 de qualité B et 1 de qualité C) [11 publications]</p> <p>3 études en groupes parallèles et 7 en plans croisés</p> <p>DM utilisé : OAM en nom de marque (5 études), OAM sur mesure (4 études) et collier cervico-mandibulaire (1étude).</p> <p>A l'inclusion : IAH moyen : 18 à 40/h h (4 études IAH \geq 5/h – 3 études IAH \geq 10/h – 1 étude IAH \geq 15 – 2 études pas de seuil requis pour IAH) , IMC 27 à 34 kg/m².</p> <p>nombre de patients : 10 à 94 (384 au total).</p> <p>durée de suivi : 2 semaines à 4 mois.</p> <p>Critères d'inclusion spécifiques : absence de diabète (Barnes 2004), absence de maladie cardiovasculaire récente (Tan 2002).</p> <p>Etudes transposables aux patients avec IAH > 5-10/h</p> <p>Résultats : <u>Critères cliniques</u> : pas de résultats <u>Observance</u> : amélioration significative dans 1 étude pour OAM vs PPC. <u>IAH</u> : 9 études. diminution significative dans 7 études en faveur de la PPC. Métaanalyse : 7.7/h (IC95 : 5.3 à 10.1, $p < 0.001$). <u>ESS</u> : 7 études : résultats discordants. <u>Qualité de vie</u> : 10 études. Résultats discordants.</p>	
--	---	---	--	--