

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 novembre 2017

Faisant suite à l'examen du 07/11/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 21/11/2017

CONCLUSIONS**SOMNODENT**, orthèse d'avancée mandibulaire (OAM)

Demandeur : SOMNOMED France SAS (France)

Fabricant : SOMNODENT Central Lab Europe (Allemagne)

Dispositif sur-moulage

**Indications
retenues :**Indications telles que décrites sur la LPPR, à savoir :

La prise en charge des orthèses d'avancée mandibulaire est assurée pour des patients ayant des apnées/hypopnées obstructives du sommeil et au moins trois des symptômes suivants : somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffements ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie, céphalées matinales :

- lorsque que l'indice d'apnées hypopnées est compris entre 15 et 30 événements par heure, en l'absence de signe de gravité associée (i.e. présence de, au moins, 10 micro-éveils par heure de sommeil ou présence d'une comorbidité cardio-vasculaire grave) ;
- dans les situations cliniques suivantes en cas de refus ou d'intolérance au traitement par pression positive continue :
 - indice d'apnées hypopnées supérieur à 30 événements par heure ;
 - 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 cardio-vasculaire 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.

Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique dans les situations cliniques définies par les indications : diminution de la somnolence diurne et de l'index d'apnées/hypopnées ; - l'intérêt de santé publique compte tenu de la prévalence du SAHOS et du besoin thérapeutique non couvert.
Comparateurs retenus :	Autres orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	<u>Données non spécifiques :</u> L'évaluation menée par la HAS en 2014 confirme l'efficacité des orthèses d'avancée mandibulaire : réduction de la somnolence et de l'indice apnées-hypopnées. Sur ce dernier critère, les dispositifs de pression positive continue (PPC) ont une efficacité supérieure aux orthèses d'avancée mandibulaire. <u>Données spécifiques :</u> Les résultats intermédiaires rétrospectifs à 2 ans d'une étude observationnelle « RETRODENT » ont été fournis. L'objectif de cette étude est d'évaluer le taux d'arrêt du traitement par l'OAM SOMNODENT à 5 ans ($\pm$ 6 mois) pour événement indésirable ou autre raison. Les résultats produits sont essentiellement descriptifs et portent sur 308 patients. Le protocole d'une étude observationnelle prospective multicentrique « SOMNODENT » (comparaison avant/après) a été fourni. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité à 3 ans de l'OAM SOMNODENT. Le critère de jugement principal correspond au pourcentage de patients pour lesquels le traitement est un succès. Le succès du traitement est défini par l'obtention d'un IAH <10, mesuré à 3 ans $\pm$ 6 mois. L'étude prévoit d'inclure 405 patients.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

Modalités de prescription et d'utilisation :	La prescription de l'orthèse d'avancée mandibulaire par un spécialiste du sommeil est réalisée selon le schéma suivant : – le diagnostic d'apnée du sommeil est documenté par un examen clinique et polysomnographique (ou par une polygraphie ventilatoire) ; – avant la réalisation de l'OAM, un spécialiste de l'appareil manducateur réalise un bilan du système manducateur pour vérifier l'absence de contre-indication à la pose d'une OAM ; – en cas de contre-indication(s) définitive(s), le patient est informé et réadressé au médecin prescripteur ; – en cas de contre-indication(s) temporaire(s), le traitement par OAM est mise en œuvre après la réalisation des soins permettant de lever la (les) contre-indication(s) à la pose d'une OAM ; – en l'absence de contre-indication, l'OAM est réalisée. La prise en charge est assurée après entente préalable remplie par le médecin prescripteur lors de la première prescription et à chaque renouvellement. La réponse de l'organisme de sécurité sociale doit être adressée dans les délais prévus à l'article R. 165-23 du code de la sécurité sociale. L'efficacité de l'orthèse doit être contrôlée dans un délai maximal de trois mois par une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie par le médecin prescripteur. Un suivi rigoureux doit être effectué au long cours par un spécialiste du sommeil. Un suivi tous les six mois de l'appareil manducateur doit être effectué. La prise en charge de l'orthèse exclut la possibilité de prise en charge concomitante d'un traitement par pression positive continue (PPC). L'orthèse est garantie un an.
Conditions du renouvellement :	Transmission des résultats de l'étude post-inscription en cours « RETRODENT » et de l'étude à 3 ans « SOMNODENT »
Population cible :	Il n'est pas possible d'estimer la sous-population de patients susceptible de bénéficier d'un traitement par orthèse d'avancée mandibulaire. A titre d'information, en France, en 2016, le nombre de patients traités par PPC s'élevait à plus de 865 000 et le nombre de patients traités par OAM était de l'ordre de 11 000 patients (chiffres LPP'AM 2006-2016). La population traitée pour un SAHOS augmente de 15% par an en moyenne.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Dispositif sur-moulage

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La prise en charge des orthèses d'avancée mandibulaire est assurée pour des patients ayant des apnées hypopnées obstructives du sommeil et au moins trois des symptômes suivants (sommolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffements ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie, céphalées matinales) :

- Lorsque l'indice d'apnées hypopnées est (IAH) compris entre 15 et 30 événements par heure, en l'absence de signe de gravité associée (i.e. présence de, au moins, 10 micro-éveils par heure de sommeil ou présence d'une comorbidité cardio-vasculaire grave) ;
- Dans les situations cliniques suivantes en cas de refus ou d'intolérance au traitement par pression positive continue
 - Indice d'apnées hypopnées supérieur à 30 événements par heure ;
 - 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 apnées hypopnées par heure chez les patients ayant une comorbidité cardio-vasculaire 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.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Les autres orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'OAM SOMNODENT a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2012. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 30/08/2012 (Journal officiel du 05/09/2012).

¹ Arrêté du 30-08-2012 relatif à l'inscription de l'orthèse d'avancée mandibulaire SOMNODENT de la société SOMNOMED SARL au chapitre 4 du titre II de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 05-09-2012. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 12/10/2017]

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe I, déclaration CE de conformité par le demandeur.

03.2. DESCRIPTION

L'OAM SOMNODENT est de type bibloc, constituée de 2 gouttières rigides en acrylique, non solidaires, adaptées respectivement sur les mâchoires supérieure et inférieure du patient.

Cette orthèse est fabriquée sur moulage à partir de matériaux plastiques biocompatibles.

La gouttière de la mâchoire inférieure comporte 2 ailettes latérales, situées environ à la hauteur des prémolaires, prenant appui sur des petites surépaisseurs latérales placées de chaque côté de la gouttière supérieure.

Le réglage de l'avancement (titration) s'effectue au moyen d'un vérin activable par vis. Celui-ci permet au praticien une avancée de 5 mm ou un recul de 1 mm par rapport à la position initiale de l'orthèse et par incréments de 0,1 mm. Un titrage plus important est également possible par l'intervention d'un prothésiste dentaire qualifié.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'OAM SOMNODENT est une orthèse amovible destinée à être portée au cours du sommeil. Elle maintient la mandibule en position avancée par une propulsion mandibulaire active par l'intermédiaire de gouttières dentaires amovibles reliées entre elles. 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

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM version 49 applicable au 1^{er} octobre 2017), les actes associés à la pose d'une orthèse d'avancée mandibulaire sont référencés sous les chapitres « Appareillage Ostéo-articulaire et musculaire de la tête-Appareillage sur le crâne et la face - Autres appareillages sur le crâne et la face » et « Soins prothétiques - Suppléments pour prothèse amovible ».

Code LBLD017	Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire – Pose d'une orthèse pour syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil [SAHOS]
	Comprend : la prise d'empreinte, la pose et le réglage de l'orthèse
Code YYYY465	Supplément pour examen spécifique préalable et postérieur à l'acte de pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire dans le traitement du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil
	Ce supplément inclut : - interrogatoire - évaluation de la cinétique mandibulaire - examen de l'état buccal - séances multiples d'adaptation et de réglages complémentaires

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 DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 10/01/2012², la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux orthèses d'avancée mandibulaire déjà inscrites sur la LPPR, sur la base des éléments suivants :

- 2 études prospectives, monocentriques, contrôlées, randomisées croisées sur de faibles effectifs (22 et 28 patients) suivis 3 semaines.
- 2 analyses en sous-groupes sur un total de 73 patients suivis 4 semaines.

Dans son avis de 2012, la CNEDiMTS avait recommandé que le renouvellement de l'inscription soit conditionné à la confirmation de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance à long terme (au moins 5 ans) par la réalisation d'une étude dont les résultats intermédiaires devaient être communiqués à l'occasion du 1er renouvellement.

L'évaluation de l'efficacité devait prendre en compte les symptômes, les paramètres polygraphiques et la qualité de vie.

L'évaluation de la tolérance devait être à la fois subjective et objective (impact de l'orthèse sur les articulations et les arcades dentaires).

Dans les situations cliniques pour lesquelles l'orthèse et la ventilation par PPC peuvent être proposées, un recueil de données sur des patients traités par orthèse et sur des patients traités par PPC devait être mis en œuvre, ainsi qu'une évaluation comparative de ces 2 traitements. Cette évaluation comparative devait intégrer une évaluation des ressources consommées (coûts directs et indirects), du retentissement sur la qualité de vie (du patient et de son entourage) et du retentissement sur leur activité sociale et professionnelle.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Lors de son évaluation clinique et économique publiée en 2014³, afin de préciser la place respective de la PPC et des OAM dans la stratégie de prise en charge du SAHOS, la HAS a réalisé une analyse de la littérature scientifique, conformément à la méthodologie détaillée dans son rapport d'évaluation.

Les conclusions de la HAS sur l'efficacité comparée des OAM et de la PPC étaient les suivantes :

« Les données de la littérature montrent la supériorité des OAM par rapport à l'absence de traitement. Les OAM diminuent les troubles respiratoires du sommeil et la somnolence diurne.

Les méta-analyses ayant comparé les OAM à la PPC, montrent la supériorité de la PPC sur la réduction de l'indice d'apnées hypopnées. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la PPC et les OAM sur la réduction de la somnolence diurne. »

² Avis de la Commission du 10/01/2012 relatif à SOMNODENT, orthèse d'avancée mandibulaire. HAS ; 2012. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

³ 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 médico-technique et évaluation clinique. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2014.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- 6 études publiées entre 2013 et 2016 ;
- le protocole et le rapport relatifs aux résultats intermédiaires d'une étude observationnelle rétrospective et prospective « RETRODENT » (étude post-inscription proposée) ;
- le protocole d'une étude prospective « SOMNODENT » en cours de recrutement de patients (analyse intermédiaire avril 2018, analyse finale septembre 2021).

Sur les 6 études publiées, 4 (Remmers J. *et al.* 2013⁴, Sutherland K. *et al.* 2015⁵, Woods C.M. *et al.* 2016⁶ et Milano F. *et al.* 2013⁷) ne sont pas retenues compte tenu de leur biais méthodologiques (caractère rétrospectif, non comparatif, monocentrique,...).

La publication de Glos *et al.* 2016⁸ porte sur une étude comparative monocentrique en cross-over (randomisation sur 2 périodes de 12 semaines : OAM-PPC vs PPC-OAM). L'objectif principal était de comparer les effets d'un traitement par OAM et PPC chez des patients avec SAHOS sur des paramètres cardiovasculaires et l'activité autonome.

Plusieurs critères de jugement ont été étudiés (pression artérielle systolique et diastolique, domaine temporel, variabilité de fréquence cardiaque, variabilité de la pression artérielle systolique, sensibilité des barorécepteurs). L'analyse a porté sur 40 patients (3 patients avec SAHOS léger, 24 avec SAHOS modéré et 13 avec SAHOS sévère). Quatre modes respiratoires ont été étudiés : spontané et forcé (6, 12, 15/ min).

Sur l'ensemble des paramètres étudiés, aucune différence après traitement par OAM et PPC n'a été retrouvée.

Cette étude apporte quelques informations descriptives sur les effets d'un traitement par PPC et OAM sur des paramètres d'activité autonome. Le caractère monocentrique en cross-over et l'absence de critère de jugement principal individualisé constituent les principales limites méthodologiques de cette étude. La publication ne mentionne pas de calcul du nombre de sujets nécessaires réalisé a priori, de plus, les analyses n'ont pas été effectuées sur une population ITT. Ces résultats sont de nature exploratoire, ils ne permettent pas de juger de l'efficacité de l'OAM.

La publication de Phillips *et al.* 2013^{9,12} porte sur une étude comparative multicentrique (3 centres en Australie) en cross-over (randomisation sur 2 périodes de 4 semaines : OAM-PPC vs PPC-OAM). L'objectif principal était de comparer les résultats cliniques cardiovasculaires et neurocomportementaux chez des patients traités par AOM et PPC. Le critère de jugement principal était la différence de pression artérielle sur 24 heures entre le traitement par PPC et le traitement par OAM. Une marge non-infériorité a été définie sur ce critère (1,6 mmHg).

L'analyse a porté sur 108 patients (126 patients randomisés : 23 patients avec SAHOS léger, 69 avec SAHOS modéré et 34 avec SAHOS sévère).

⁴ Remmers J. *et al.* Remotely controlled mandibular protrusion during sleep predicts therapeutic success with oral appliances in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2013 ; 36(10) : 1517-1525

⁵ Sutherland K. *et al.* Oral Appliance Treatment Response and Polysomnographic Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2015 ; 11(8) : 861-8

⁶ Woods C.M. *et al.* Long-term quality-of-life outcomes following treatment for adult obstructive sleep apnoea: comparison of upper airway surgery, continuous positive airway pressure and mandibular advancement splints. *Clin Otolaryngol*. 2016 ; 41(6) : 762-70

⁷ Milano F. *et al.* The impact of a multidisciplinary approach on response rate of mandibular advancing device therapy in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2013 ; 33(5) : 337-42

⁸ Glos M. *et al.* Comparison of effects of OSA treatment by MAD and by CPAP on cardiac autonomic function during daytime. *Sleep Breath*. 2016 ; 20(2) : 635-46

⁹ Phillips C.L. *et al.* Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 ; 187(8) : 879-87

La différence de pression artérielle sur 24 heures moyenne retrouvée a été de 0,2 mmHg IC_{95%}[-0,7 ;1,1].

Cette étude apporte quelques informations descriptives sur les effets d'un traitement par PPC et OAM sur la pression artérielle. Le caractère randomisé en cross-over constitue la principale limite méthodologique de cette étude. De plus, les caractéristiques cliniques des patients inclus dans cette étude rendent compte de patients normo-tendu, cela limite l'interprétation du résultat de non-infériorité sur le contrôle de la pression artérielle. Ces résultats sont de nature exploratoire, ils ne permettent pas de juger de l'efficacité de l'OAM.

L'étude RETRODENT est une étude observationnelle réalisée en réponse à la demande d'étude post-inscription formulée par la CNEDiMTS dans son avis de 2012. Il s'agit d'une étude avec une partie rétrospective (2 ans) et une partie prospective (suivi téléphonique à 5 ans). L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le taux d'arrêt du traitement par SOMNODENT à 5 ans ($\pm$ 6 mois) pour événement indésirable ou autre raison. Le critère de jugement principal est le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement par OAM toutes causes confondues.

L'analyse intermédiaire rend compte des résultats de la partie rétrospective de l'étude. Le rapport précise que les données doivent être considérées comme non définitives ou incomplètes eu égard au manque de monitoring à ce stade de l'étude. Les données à 5 ans n'étant pas encore disponibles, le critère de jugement primaire n'a pas été analysé.

Au total, 308 patients ont accepté de participer à l'étude (/405 patients prévus par le calcul du nombre de sujets nécessaire *a priori*). Les patients sont âgés en moyenne de 52,4 $\pm$ 12 ans [18-80] dont 67,5% sont des hommes.

L'IAH au diagnostic a été mesurée par polygraphie ventilatoire dans 43,1% des cas et par polysomnographie dans 56,9% des cas.

Sur 293 cas (15 données manquantes) :

- 2% avaient un IAH <5 (absence de SAHOS)
- 68,3% avaient un 5 $\leq$ IAH $\leq$ 30 (SAHOS léger à modéré)
- 29,7% avaient un IAH>30 (SAHOS sévère)

Après 2 ans de traitement, les taux d'arrêt de traitement sont présentés ci-dessous :

	Pas de SAHOS/SAHOS inconnu/sévérité inconnue N=43	SAHOS léger N=37	SAHOS modéré N=120	SAHOS sévère N=108
Effectif	18	23	77	73
Manquant	25	14	43	35
Toujours sous OAM	5 (27,8%)	15 (65,2%)	39 (50,6%)	34 (46,6%)
Arrêt	4 (22,2%)	4 (17,4%)	14 (18,2%)	17 (23,3%)
Inconnu (dernières nouvelles > 3 mois)	9 (50,0%)	4 (17,4%)	24 (31,2%)	22 (30,1%)

En moyenne, les patients interrompent leur traitement au bout de 6,7 $\pm$ 6,7 mois.

Les raisons invoquées pour l'arrêt du port de l'OAM sont majoritairement le manque d'efficacité ou la survenue d'événements indésirables (cf. tableau ci-dessous).

Causes de l'arrêt	Total n=39
Manque d'efficacité	15 (38,5%)
Décision du patient (Gêne/inconfort)	9 (23,1%)
Évènement indésirable : - Douleurs autres que ATM/sans précisions - Douleurs incoercibles et/ou luxation de l'ATM - Et autre	9 (23,1%) 12,8% 5,1% 5,1%
Motif inconnu	5 (12,8 %)
Raison d'arrêt autre	3 (7,7 %)
Dysfonctionnement du dispositif	1 (2,6 %)

Sur la population de 308 patients analysés, 66 ont eu au moins un événement indésirable. Les événements indésirables ont conduit 4 patients à arrêter le traitement par OAM. Des données déclaratives sur la somnolence diurne (score d'Epworth) fournies sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre		4 mois et moins (n=23)	Entre 4 mois et 1 an (n=33)	Entre 1 an et 2 ans et 7 mois (n=30)	> 2 ans et 7 mois (n=1)
		n (%) [IC 95%]	n (%) [IC 95%]	n (%) [IC 95%]	n (%) [IC 95%]
Score de somnolence (score d'Epworth)	Normale	15 (65,2%) [45,8% ; 84,7%]	25 (75,8%) [61,1% ; 90,4%]	24 (80,0%) [65,7% ; 94,3%]	0 (0,0%) [0,0% ; 0,0%]
	Légère à modérée	6 (26,1%) [8,1% ; 44,0%]	6 (18,2%) [5,0% ; 31,3%]	5 (16,7%) [3,3% ; 30,0%]	0 (0,0%) [0,0% ; 0,0%]
	Sévère	2 (8,7%) [0,0% ; 20,2%]	2 (6,1%) [0,0% ; 14,2%]	1 (3,3%) [0,0% ; 9,8%]	1 (100,0%) [100,0% ; 100,0%]

Cette étude observationnelle apporte des informations descriptives sur les patients utilisant l'OAM SOMNODENT. Le caractère rétrospectif de l'étude constitue une limite méthodologique importante. Compte tenu du nombre important de données manquantes, l'interprétation des résultats est discutable. Ces données ne permettent pas de juger de l'efficacité de l'OAM SOMNODENT.

L'étude SOMNODENT est une étude observationnelle prospective multicentrique (comparaison avant/après). L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité à 3 ans de l'OAM SOMNODENT. Le critère de jugement principal correspond au pourcentage de patients pour lesquels le traitement est un succès. Le succès du traitement est défini par l'obtention d'un IAH <10, mesuré à 3 ans $\pm$ 6 mois.

L'étude prévoit d'inclure 405 patients en 18 mois dans 15 à 25 centres. Une analyse intermédiaire est prévue au mois d'avril 2018 et l'analyse finale est prévue pour septembre 2021.

Le demandeur fournit l'état d'avancement à date du 19.10.2017 (inclusions débutées en février 2017) :

- 11 centres participants
- 138 patients inclus en cours de suivi
- 4 patients en attente d'inclusion

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

L'étude RETRODENT rapporte des événements indésirables survenant chez 62 patients. Ils sont détaillés ci-dessous :

	SOMNODENT N=308
Douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire	22 (7,1%)
Douleurs dentaires	18 (5,8%)
Sècheresse buccale	18 (5,8%)
Douleurs maxillaires	12 (3,9%)
Modification de l'occlusion dentaire	12 (3,9%)
Mobilité dentaire	6 (1,9%)
Saignements gingivaux	4 (1,3%)
Douleurs gingivales	2 (0,6%)

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Le demandeur indique 5 signalements de matériovigilance :

- 1 douleur buccale et cervicale
- 2 désalignements de la mâchoire
- 1 orthèse cassée pendant le sommeil
- 2 réactions allergiques à l'orthèse (problème de biocompatibilité)

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

La Commission constate que les données permettant de documenter l'efficacité, la tolérance et l'observance sur le long terme (au moins 5 ans) restent manquantes. Celles-ci devront être fournies à l'occasion de la prochaine demande de renouvellement.

Au total, les données non spécifiques analysées par la HAS en 2014 confirment l'efficacité des orthèses d'avancée mandibulaire : réduction de la somnolence et de l'indice apnées-hypopnées. Sur ce dernier critère, la PPC a une efficacité supérieure aux orthèses d'avancée mandibulaire.

Par rapport à la précédente évaluation, le demandeur a fourni les résultats intermédiaires rétrospectifs à 2 ans d'une étude post-inscription « RETRODENT » relative à l'orthèse SOMNODENT. Ces résultats précoces n'apportent pas de nouvelles données quant à l'efficacité, la tolérance et l'observance à long terme de l'orthèse.

L'étude prospective multicentrique « SOMNODENT » en cours de réalisation, avec un critère de jugement clinique, devrait permettre d'apporter des informations sur l'efficacité de cette orthèse d'avancée mandibulaire.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 2014¹⁰, la HAS a précisé la place respective de la PPC et des OAM¹¹ :

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.

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).

La Commission considère que les orthèses d'avancée mandibulaire ont un intérêt dans la stratégie de prise en charge du SAHOS, en seconde intention en cas de refus ou d'intolérance de la PPC et en première intention chez les patients ayant SAHOS avec un IAH compris entre 15 et 30 événements par heure et sans signe de gravité associé.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission constate l'absence de données d'efficacité à long-terme spécifiques à l'OAM SOMNODENT telles que demandées lors de l'inscription.

La Commission souligne cependant l'intérêt thérapeutique des OAM chez certains patients ayant un SAHOS dans les situations cliniques suivantes :

- **En seconde intention, en cas de refus ou d'intolérance à un traitement par PPC.**
- **En première intention, chez les patients ayant SAHOS avec un IAH compris entre 15 et 30 événements par heure et sans signe de gravité associé.**
-

¹⁰ 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 médico-technique et évaluation clinique. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2014.

¹¹ http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1779510

Compte tenu de la variabilité inter-individuelle, un contrôle de l'efficacité de l'orthèse (i.e. correction des événements obstructifs vérifiée à l'analyse polygraphique) doit être réalisé chez chaque patient après la période de titration et l'atteinte de l'avancée mandibulaire maximale. Les répercussions de l'orthèse sur les arcades dentaires et l'articulation temporo-mandibulaire doivent être évaluées sur le long terme.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE 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...

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 travail¹⁰.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Chez l'adulte, la prévalence du SAHOS a été estimée entre 3 à 8% des hommes et entre 2 à 6% des femmes selon les études dans la tranche d'âge 30-60 ans³.

La plupart des études retiennent comme définition du SAHOS après 65-70 ans un IAH ≥ 15 événements/heures, ce qui correspond à un SAHOS modéré à sévère. A 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 1^{er} janvier 2017¹², on estime entre 800 000 et 1 100 000 le nombre de patients, entre 30 et 60 ans, avec SAHOS tous stades confondus en France.

En France, en 2016, le nombre de patients traités par PPC s'élevait à plus de 865 000 et le nombre de patients traités par OAM était de l'ordre de 11 000 patients¹³.

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

¹² Données INSEE au 1er janvier 2017 (population entre 30 et 60 ans)

¹³ LPP AM 2006-2016. Présentation, pour chaque dispositif médical, par code affiné, des dénombrements, bases de remboursements et montants remboursés annuels 2006-2016 - Édition juillet 2017 [consulté le 08/11/2017]

04.2.3. IMPACT

Dans les indications de première et seconde intention le besoin thérapeutique est couvert par les différentes orthèses d'avancée mandibulaire inscrites à la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'orthèse SOMNODENT a un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence du SAHOS et de ses conséquences médicales.

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

La Commission retient les indications suivantes : patients ayant des apnées/hypopnées obstructives du sommeil et au moins trois des symptômes suivants : somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffements ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie, céphalées matinales :

- lorsque que l'indice d'apnées hypopnées est compris entre 15 et 30 événements par heure, en l'absence de signe de gravité associée (i.e. présence de, au moins, 10 micro-éveils par heure de sommeil ou présence d'une comorbidité cardio-vasculaire grave) ;
- dans les situations cliniques suivantes en cas de refus ou d'intolérance au traitement par pression positive continue :
 - indice d'apnées hypopnées supérieur à 30 événements par heure ;
 - 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 cardio-vasculaire 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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La prescription de l'orthèse d'avancée mandibulaire par un spécialiste du sommeil est réalisée selon le schéma suivant :

- le diagnostic d'apnée du sommeil est documenté par un examen clinique et polysomnographique (ou par une polygraphie ventilatoire) ;
- avant la réalisation de l'OAM, un spécialiste de l'appareil manducateur réalise un bilan du système manducateur pour vérifier l'absence de contre-indication à la pose d'une OAM ;
- en cas de contre-indication(s) définitive(s), le patient est informé et réadressé au médecin prescripteur ;
- en cas de contre-indication(s) temporaire(s), le traitement par OAM est mise en œuvre après la réalisation des soins permettant de lever la (les) contre-indication(s) à la pose d'une OAM ;
- en l'absence de contre-indication, l'OAM est réalisée.

La prise en charge est assurée après entente préalable remplie par le médecin prescripteur lors de la première prescription et à chaque renouvellement. La réponse de l'organisme de sécurité sociale doit être adressée dans les délais prévus à l'article R. 165-23 du code de la sécurité sociale.

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

Un suivi tous les six mois de l'appareil manducateur doit être effectué.

La prise en charge de l'orthèse exclut la possibilité de prise en charge concomitante d'un traitement par pression positive continue (PPC).

L'orthèse est garantie un an.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

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

06.2. NIVEAU D'ASR

Les données disponibles ne permettent pas de comparer les orthèses d'avancée mandibulaire les unes par rapport aux autres.

En l'absence de données comparatives, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu de l'orthèse SOMNODENT 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

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats à de l'étude post-inscription en cours « RETRODENT », dont les résultats intermédiaires ont été fournis pour la présente évaluation et de l'étude prospective à 3 ans « SOMNODENT ».

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

Dans son rapport d'évaluation publié en 2014³, la HAS a réalisé une analyse détaillée des données épidémiologiques du SAHOS.

À partir des données de la littérature en population générale, la fourchette haute qui a été retenue pour le SAHOS (tout stade de sévérité confondu c'est-à-dire IAH ≥ 5 événements par heure avec une somnolence déclarée) est de 8 % chez les hommes et de 6 % chez les femmes, la fourchette basse qui a été retenue est de 4 % chez les hommes et de 2 % chez les femmes. Si on applique ces taux à la population française de 2017¹⁴, le nombre de cas de **SAHOS tout stade de sévérité confondu, entre 30 et 60 ans**, serait compris **chez les hommes entre 526 255 et 1 052 509, et chez les femmes entre 272 724 et 818 173** (cf. Tableau 1).

Pour le **SAHOS modéré à sévère**¹⁵ (i.e. IAH ≥ 15 événements par heure avec une somnolence déclarée), les taux retenus pour les fourchettes basse et haute sont de 3 et 5,5% respectivement. Si on applique ces taux à la population masculine française de 2017, le nombre de cas serait compris chez les **hommes entre 394 691 et 723 600**. Chez les femmes, la fourchette basse serait de 109 090 cas sur la base d'un taux à 0,8 %. (cf. tableau 5). Si on applique le facteur de 3 retrouvé entre les fourchettes hautes et basses dans le SAHOS avec IAH > 5 chez les femmes (818 173/272 724), on peut estimer que la fourchette haute serait de 327 270. Ainsi, le nombre de cas de SAHOS modéré à sévère serait compris chez les **femmes entre 109 090 et 327 270**.

Tableau 1 : estimation de la population cible des patients ayant un SAHOS en France à partir des données de la littérature

[30-60 ans]	Hommes 13 156 364 (au 1er janvier 2017)		Femmes 13 636 213 (au 1er janvier 2017)	
	IAH ≥ 5	IAH ≥ 15	IAH ≥ 5	IAH ≥ 15
Fourchette basse				
Taux de prévalence (%)	4	3	2	0,8
Nombre de patients	526 255	394 691	272 724	109 090
Fourchette haute				
Taux de prévalence (%)	8	5,5	6	NR
Nombre de patients	1 052 509	723 600	818 173	327 270 (extrapolation)

En conclusion, **concernant la prévalence du SAHOS**, pour les patients, entre 30 et 60 ans, ayant un SAHOS avec un indice d'apnées hypopnées supérieur à 15 événements par heure, les estimations de population cible varient entre 504 000 et 1 051 000 patients. **Dans la population des patients de plus de 30 ans, on peut estimer que la population cible concernerait entre 1 080 000 et 2 102 000 patients.**

¹⁴ Taux appliqués à la population française âgés de 30 à 60 ans (INSEE 2017).

¹⁵ Les données épidémiologiques n'ont pas permis d'estimer le nombre de patients ayant une SAHOS avec IAH >30 .

Concernant l'incidence du SAHOS modéré à sévère, si on applique les taux retrouvés dans l'étude du SHHS¹⁶ (augmentation annuelle des SAHOS avec IAH ≥ 15 événements par heure de 2 % chez les hommes et de 1 % chez les femmes), **le nombre de nouveaux cas par an serait compris chez les hommes entre 10 000 et 20 000 par an et chez les femmes entre 3 000 et 8 000 par an en France**. En tenant compte du vieillissement de la population française et de l'évolution de la prévalence de pathologie comme l'obésité (12,4 % dans la population française avec un possible doublement de la prévalence dans les 10 ans à venir), il est à prévoir que le nombre de cas de SAHOS tout stade de gravité confondu (IAH ≥ 5 événements par heure) devrait augmenter dans les années à venir.

Il n'est pas possible d'estimer la sous-population de patients susceptible de bénéficier d'un traitement par orthèse d'avancée mandibulaire.

A titre d'information, en France, en 2016, le nombre de patients traités par PPC s'élevait à plus de 865 000 et le nombre de patients traités par OAM était de l'ordre de 11 000 patients (chiffres LPP'AM 2006-2016). La population traitée pour un SAHOS augmente de 15% par an en moyenne¹⁷.

¹⁶ Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med 2005;165(20):2408-13.

¹⁷ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - 2 juillet 2015 – Propositions de l'Assurance Maladie pour 2016 - Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance Maladie au titre de 2016 (loi du 13 août 2004), disponible sur <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/rapport-charges-et-produits-pour-l-annee-2016.php>