

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

17 juillet 2018

Faisant suite à l'examen du 15/05/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 29/05/2018. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 10/07/2018.

CONCLUSIONS**BLUEPRO, orthèse d'avancée mandibulaire**

Demandeur : BLUESOM (France)

Fabricant : BLUESOM (France)

*Une référence est proposée par le demandeur (cf. page 4)***Indications
retenues :**

Test de l'efficacité du traitement par orthèse d'avancée mandibulaire pendant une période maximale de 3 mois chez les patients adultes 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 :

- 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 (SA) :	Attendu	Suffisant, en raison de : – l'intérêt thérapeutique dans les situations cliniques définies dans les indications retenues ; – l'intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence du SAHOS et de ses conséquences médicales.
Comparateur retenu :		absence d'orthèse d'avancée mandibulaire test
Amélioration du SA :		ASA de niveau V
Type d'inscription :		Nom de marque
Durée d'inscription :		5 ans
Données analysées :		Gagnadoux et al. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective bicentrique comparative et non randomisée totalisant 158 patients. L'objectif était d'évaluer et de comparer l'efficacité de l'orthèse BLUEPRO aux orthèses d'avancées mandibulaires (OAM) sur mesure AMO et SOMNODENT chez des patients atteints d'un SAHOS (syndrome d'apnées / hypopnées obstructives du sommeil) léger à sévère. El Ibrahimi et al. L'étude d'El Ibrahimi et al. est une étude observationnelle prospective monocentrique totalisant 24 patients. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'orthèse BLUEPRO chez des patients atteints d'un SAHOS léger, modéré ou sévère et ayant refusé ou présentant une mauvaise observance au traitement par PPC.

Éléments conditionnant le SA:	
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 l'absence de contre-indication, l'OAM est réalisée. Comme pour toutes les orthèses d'avancée mandibulaire, la prise en charge est assurée après entente préalable remplie par le médecin prescripteur lors de la prescription. 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. BLUEPRO étant une orthèse test, les modalités de prescription ne doivent pas prévoir son renouvellement. 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.

		La prise en charge de l'orthèse exclut la possibilité de prise en charge concomitante d'un traitement par pression positive continue (PPC).
Conditions renouvellement :	du	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique dont les objectifs devront permettre d'évaluer la proportion de patients s'orientant vers une OAM sur mesure à 6 mois ainsi que la durée de la période test.
Population cible :		Les données ne permettent pas d'estimer la population cible des patients susceptible de bénéficier de BLUE PRO. 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 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELE ET REFERENCE

Disponible en modèle unique.

La référence faisant l'objet de la demande est: BLUEPRO.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

L'orthèse mandibulaire contenant 2 gouttières thermo-modelables est conditionnée dans un sachet plastique scellé comportant le numéro de série.

Elle est associée aux éléments suivants, dans une pochette zip en plastique :

- une boîte de transport ;
- une notice utilisateur ;
- un sac en tissu de transport.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Les patients adultes 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 :

- 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.

Par rapport aux orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) déjà inscrites, le demandeur précise que l'utilisation de l'orthèse BLUEPRO n'est pas recommandée chez les patients présentant une dysharmonie dento-maxillaire intra-arcade importante ne permettant pas l'empreinte sur la gouttière, une prothèse amovible totale ou partielle ou une allergie au matériau (thermacryl, Rilsan).

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont les orthèses d'avancées mandibulaires « sur mesure » inscrites sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de l'orthèse d'avancée mandibulaire BLUEPRO.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe I, déclaration CE de conformité par le demandeur.

03.2. DESCRIPTION

BLUEPRO est une orthèse test d'avancée mandibulaire monobloc indiquée dans le traitement du SAHOS. BLUEPRO est utilisé pour tester l'efficacité du traitement par OAM sur une période maximale de 3 mois. Il s'agit d'un dispositif titrable et personnalisable par prise d'empreinte directe par thermo-modelage.

L'orthèse BLUEPRO est constituée de :

- Une gouttière inférieure et une gouttière supérieure moulées en Rilsan BMNO MED et surmoulées en polycaprolactone (CAPA) 6500. Le surmoulage, à l'intérieur de la gouttière, permet d'imprimer directement l'empreinte dentaire du patient. Une flèche repère est imprimée sur le milieu de chacune des gouttières afin de permettre le placement correct de la gouttière en regard du point inter-incisif au moment de la prise d'empreinte. Les deux gouttières comportent 2 soufflets de dilatation permettant l'élargissement ou le rétrécissement des gouttières selon la taille des arches.
- La gouttière inférieure est munie de 2 charnières latérales externes se terminant chacune par un verrou bleu (SMART lock) en TROGAMID permettant le verrouillage de l'avancée mandibulaire.
- La gouttière supérieure comporte, le long de ses parois latérales externes, un rail cranté de titration millimétrique et sur sa face inférieure une graduation millimétrique destinée à visualiser la distance d'avancement.

Avant la prise d'empreinte, les 2 gouttières sont plongées dans l'eau bouillante (100°) pendant une minute 30. Après refroidissement (1 minute), la gouttière supérieure est positionnée sur le maxillaire et adaptée à la forme de l'arcade du patient puis une pression forte est exercée sur la gouttière pendant 20 secondes afin d'obtenir l'empreinte de la denture supérieure sur toute la hauteur du matériau. La prise d'empreinte inférieure est réalisée suivant les mêmes étapes. Un refroidissement en bouche est ensuite réalisé : il est demandé alors au patient de maintenir les arcades dentaires serrées pendant 4 minutes.

Après la prise d'empreinte, les deux gouttières sont solidarisées entre elles : placées l'une sur l'autre, les verrous bleus de la gouttière inférieure sont rabattus et emboîtés sur le rail cranté de la gouttière supérieure sur lequel ils peuvent coulisser par cran d'un millimètre permettant ainsi l'avancée progressive de la gouttière inférieure (titration). Une fois l'avancée mandibulaire déterminée, une pression sur les verrous bleus permet de verrouiller la position. Cette opération de coulisage / verrouillage est réversible : après déverrouillage des verrous bleus, l'avancée peut être modifiée dans les deux sens.

Mode de fabrication :

Par rapport aux orthèses inscrites sur la LPPR, l'originalité du mode de fabrication de l'orthèse BLUEPRO réside dans le fait que le thermoformage est réalisé directement sur les arcades dentaires du patient (et non sur un modèle en plâtre).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'orthèse d'avancée mandibulaire BLUEPRO est une orthèse amovible destinée à être portée pendant le sommeil. Elle prend appui sur le maxillaire pour maintenir une propulsion forcée de la mandibule, entraînant une avancée de la base de la langue. L'objectif est d'augmenter le calibre des voies aériennes supérieures et de corriger les événements obstructifs au cours du sommeil. La titration vise à régler l'avancée mandibulaire en fonction de l'efficacité et de la tolérance du patient.

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 LBD017	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 ATTENDU

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. DONNEES SPECIFIQUES

Le demandeur a fourni 3 études:

- **Gagnadoux et al.** Une étude observationnelle non randomisée comparative prospective¹ ;
- **El Ibrahimy et al.** Une étude observationnelle prospective non comparative monocentrique² ;
- **Braem M et al.** Une étude non clinique³ dont l'objectif est de déterminer les forces de rétention de l'orthèse BLUEPRO. Cette étude étant réalisée *in vitro*, elle n'a pas été retenue.

¹ Gagnadoux F, Nguyen XL, Le Vaillant M, Priou P, Meslier N, Eberlein A, Kun-Darbois JD, Chaufton C, Villiers B, Levy M, Trzépizur W, Launois S. Comparison of titrable thermoplastic versus custom-made mandibular advancement device for the treatment of obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 2017;131:35-42.

² El Ibrahimy M, Laabouri M. Pilot Study of a New Adjustable Thermoplastic Mandibular Advancement Device for the Management of Obstructive Sleep Apnoea-Hypopnoea Syndrome: A Brief Research Letter. *Open Respir Med J* 2016;10:46-50.

³ Braem M. In vitro retention of a new thermoplastic titratable mandibular advancement device. *F1000Res* 2015;4:56.

Gagnadoux et al.

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective bicentrique comparative et non randomisée. Elle a pour objectif d'évaluer et de comparer l'efficacité de l'orthèse BLUEPRO avec une Orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) sur mesure chez des patients atteints d'un SAHOS (syndrome d'apnées / hypopnées obstructives du sommeil) léger à sévère. Les dispositifs utilisés dans le groupe OAM sur mesure sont : AMO et SOMNODENT.

Plusieurs critères de jugement principaux sont rapportés :

- Variation de l'indice d'apnée-hypopnée (IAH) ;
- Indice d'apnée (IA) ;
- Indice de désaturation en oxygène à 3% (IDO 3%).
- Temps de sommeil avec une saturation en oxygène <90% (T90).

Ces paramètres sont analysés entre l'inclusion et la fin de l'étude (6^{ème} mois).

Les critères secondaires sont :

- Variation du score d'Epworth ;
- Variation du score du questionnaire d'auto-évaluation de la dépression de Pichot (score Q2DA) ;
- Scores de qualité de vie (SF 36) ;
- Scores de symptômes.

Ces paramètres sont analysés entre l'inclusion et la fin de l'étude (6^{ème} mois).

L'étude a duré de Juin 2015 à Janvier 2017.

Résultats

Au total, 289 patients traités par une OAM ont été sélectionnés dans l'étude. Parmi eux, 220 patients ont été traités pendant 6 mois (les 69 patients non retenus ont été traités moins de 6 mois). Parmi les 220 patients restants :

- BLUEPRO : 125 patients ont été traités dont 86 analysés à 6 mois de suivi (39 patients exclus dont 8 en raison d'une douleur ou d'une gêne dentaire).
- OAM sur mesure : 95 patients ont été traités dont 72 analysés à 6 mois de suivi (23 patients exclus dont 2 en raison d'une douleur ou d'une gêne dentaire) parmi lesquels 63 patients ont été traités par AMO et 9 ont été traités par SOMNODENT.

Les caractéristiques initiales des patients sont résumées dans le tableau 1 suivant :

OAM	BLUEPRO N=86	OAM sur mesure N=72
Age (années)	51,6 ± 12,3	56,9 ± 10 ans
IMC	25,9 ± 3,4	27,5 ± 3,9
Sévérité de l'apnée obstructive du sommeil		
- Légère	29,1%	20,8%
- Modérée	39,5%	23,6%
- Sévère	31,4%	55,6%
IAH (événements/h)	23,2±15,1	32,2±32,2
IA (événements/h)	7±10,3	10,5±16,6
IDO (événements/h)	19,9±18,6	25±20,4
T90	2,8±7,9	7±15,8

IA : Indice d'apnée ; IAH : indice d'apnée-hypopnée ; IDO : Indice de désaturation en oxygène à 3% ; IMC : Indice de masse corporelle ; T90 : Temps de sommeil avec une saturation en oxygène <90%

Les résultats à 6 mois de suivi sont résumés dans le tableau 2 suivant :

	BLUEPRO		OAM sur mesure	
	Inclusion	6 mois	Inclusion	6 mois
	N=55		N=65	
IAH (évènements/h) [§]	23,2±1,6	7,9±1,1	32,2±2,4	13,2±1,5
IA (évènements/h) [§]	7±1,2	1,5±0,6	10,5±2,5	2,5±0,6
	NR		NR	
IDO (évènements/h)	19,9±2,1	8,5±0,8	25±2,4	12,9±1,3
T90	2,8±0,9	2,8±0,9	7±1,9	5,5±1,4
Score d'Epworth	9,9±0,6	7,2±0,6	9,4±0,6	6,5±0,5
Score Q2DA	3,1±0,4	2,4±0,4	2,6±0,4	2,3±0,4

§ mesuré par enregistrement polygraphique du sommeil de type III chez 120 patients (BLUEPRO n=55 et OAM sur mesure n=65). IA : Indice d'apnée ; IAH : indice d'apnée-hypopnée ; IDO : Indice de désaturation en oxygène à 3% ; Score d'epworth : Score de somnolence diurne ; Score Q2DA : Echelle d'évaluation de la dépression de Pichot ; T90 : Temps de sommeil avec une saturation en oxygène <90%

Les scores de santé physique et mentale de l'échelle générique SF36 (8 dimensions) sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous (les effectifs ne sont pas précisés) :

	BLUEPRO		OAM sur mesure	
	Inclusion	6 mois	Inclusion	6 mois
Score moyen physique	50,6±0,2	50,8±1,9	51±0,2	50,7±0,3
Score moyen mental	47,7±0,6	48,2±5,1	47,5±0,5	48,3±0,7

Commentaires

Cette étude est de faible niveau de preuve car elle est non randomisée (ne garantissant pas la comparabilité des deux groupes de patients étudiés). Plusieurs critères de jugement sont proposés sans test séquentiel hiérarchique ni répartition du seuil de signification. Le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire pour mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les deux groupes n'est pas rapporté.

Le suivi est de courte durée (6 mois). Par ailleurs, l'analyse des critères principaux porte sur un effectif limité de patients, les patients perdus de vue n'ont pas été pris en compte (BLUEPRO, n=55/86 et OAM sur mesure 65/95) (cf. tableau 2). Ces différents biais limitent l'interprétation des résultats.

El Ibrahim et al.

L'étude d'El Ibrahim *et al.* est une étude observationnelle prospective monocentrique. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'orthèse BLUEPRO chez des patients atteints d'un SAHOS léger, modéré ou sévère et ayant refusé ou présentant une mauvaise observance au traitement par PPC.

Plusieurs critères de jugement ont été évalués avant et après traitement :

- Indice d'apnée/hypopnée (IAH) ;
- Indice de désaturation en oxygène (IDO) ;
- Echelle de somnolence diurne d'Epworth (Epworth sleepiness scale ESS).

Les effets indésirables ont été répertoriés.

Il n'y a pas eu de calcul du nombre de sujet nécessaire.

Résultats

Au total, 24 patients ont été inclus dans l'étude avec un suivi moyen de $106,3 \pm 73,4$ jours.

L'âge moyen des patients à l'inclusion est de 48,6 ans.

La majorité des patients $n=15/24$ (63%) étaient atteints d'un SAHOS modéré.

BLUEPRO a été portée en moyenne 5,6 jours par semaine et 5,4 heures par nuit.

Les résultats sont disponibles dans le tableau 4 suivant :

	BLUEPRO	
	Avant	Après
	N=24	
IAH (événements/h)	$21,4 \pm 7,4$	$9,3 \pm 4,1$
IDO (événements/h)	$7 \pm 6,9$	$4,7 \pm 4,0$
Score d'Epworth	$10,4 \pm 2,8$	$7,3 \pm 2,3$

La réponse au traitement a été considérée comme complète chez 22/24 patients (91,7%) ayant une réduction de l'IAH d'au moins 50% ou un IAH < 5 événements/h.

Commentaires

Cette étude apporte des informations descriptives sur l'utilisation de l'orthèse BLUEPRO à court terme. Le très faible effectif et l'absence de comparaison ne permettent de conclure quant à l'efficacité de l'orthèse. Par ailleurs, la faible durée de suivi dans cette étude ne permet pas de détecter les effets indésirables potentiels induits par ce type d'orthèse, notamment ceux liés à l'usage de ce type de gouttières.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.2.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

L'étude de **Gagnadoux et al.** apporte des scores (échelle de 0 à 3 points : 0 : absent ; 1 : léger ; 2 : modéré ; 3 : sévère) pour chaque événement indésirable observé dans les 2 groupes d'OAM.

Effets indésirables	BLUEPRO	OAM sur mesure
Douleur à la mâchoire	$0,4 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$
Douleur dentaire	$1,3 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$
Rigidité musculaire	$1,3 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$
Sécheresse de la bouche	$0,9 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$
Salivation excessive	$0,5 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$
Mauvais occlusion perçue	$1 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$
Score total	$6 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,5$

Tableau 1-Événements indésirables rapportés dans l'étude Gagnadoux et al.

L'étude d'**El Ibrahim et al.** décrit les événements indésirables pouvant être liés à l'orthèse BLUEPRO. Seules, les valeurs relatives sont fournies.

Effets indésirables	El Ibrahim et al. n=24
Sécheresse buccale	37,5%
Douleur dentaire	37,5%
Inconfort temporo-mandibulaire	16,7%

Tableau 6-Évènements indésirables rapportés dans l'étude El Ibrahim et al.

4.1.1.2.2. MATERIOVIGILANCE

Le demandeur ne déclare aucune donnée de matériovigilance. Le dispositif BLUEPRO est commercialisé depuis Février 2013.

04.1.1.3. DONNEES MANQUANTES

La commission constate que des données permettant d'évaluer la proportion de patients s'orientant vers une OAM sur mesure à 6 mois et ainsi que la durée de la période test restent manquantes.

Au total, 2 études spécifiques de faibles qualités méthodologiques ont été fournies. L'étude de Gagnadoux et al. a rapporté des résultats d'indices respiratoires à 6 mois chez deux groupes de patients traités par BLUEPRO ou par des OAM sur mesure. La méthodologie de cette étude ne garantissait pas la comparabilité des résultats entre les groupes de patients étudiés. L'étude de El Ibrahim et al. est une étude descriptive portant sur un faible effectif de patients (24 patients).

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 2014⁴, la HAS a précisé la place respective de la PPC et des OAM⁵ :

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

⁴ 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.

⁵ http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1779510

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 estime que l'orthèse d'avancée mandibulaire BLUEPRO a un intérêt en tant qu'orthèse test de l'efficacité du traitement par OAM pendant une période maximale de 3 mois dans la stratégie thérapeutique 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 souligne l'intérêt de BLUE PRO en tant qu'orthèse test de l'efficacité du traitement par OAM pendant une période maximale de 3 mois dans la stratégie thérapeutique du SAHOS :

- **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.**

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 travail⁴. *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 ans⁴.

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 2017⁶, 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 patients⁷.

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

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 BLUEPRO 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 Attendu est suffisant pour l'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 : Test de l'efficacité du traitement par orthèse d'avancée mandibulaire pendant une période maximale de 3 mois chez les patients adultes 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 :

- 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.**

⁶ Données INSEE au 1er janvier 2017 (population entre 30 et 60 ans)

⁷ 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]

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

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 l'absence de contre-indication, l'OAM est réalisée.

Comme pour toutes les orthèses d'avancée mandibulaire, la prise en charge est assurée après entente préalable remplie par le médecin prescripteur lors de la prescription. 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. BLUEPRO étant une orthèse test, les modalités de prescription ne doivent pas prévoir son renouvellement.

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.

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

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Compareur retenu : absence d'orthèse d'avancée mandibulaire test

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques fournies sont de faibles niveau de preuve ne permettent pas de valider l'intérêt de BLUEPRO en tant qu'orthèse d'avancée mandibulaire test.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport à l'absence d'orthèse d'avancée mandibulaire test

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 d'une étude de suivi spécifique dont les objectifs devront permettre d'évaluer la proportion de patients s'orientant vers une OAM sur mesure à 6 mois ainsi que la durée de la période test.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Dans son rapport d'évaluation publié en 2014⁴, 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 2017⁸, 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 2).

Pour le **SAHOS modéré à sévère**⁹ (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 2 : 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.**

⁸ Taux appliqués à la population française âgés de 30 à 60 ans (INSEE 2017).

⁹ 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 SHHS¹⁰ (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 test pendant une période maximale de 3 mois.

Les données ne permettent pas d'estimer la population cible des patients susceptible de bénéficier de BLUE PRO.

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 moyenne¹¹.

¹⁰ 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.

¹¹ 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>