

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 mai 2019

Faisant suite à l'examen du 26/03/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 09/04/2019

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 07/05/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 21/05/2019

CONCLUSIONS

ONIRIS PRO, orthèse d'avancée mandibulaire (OAM)

Demandeur : ONIRIS SAS (France)

Fabricant : ONIRIS SAS (France)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :

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 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 Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : <ul style="list-style-type: none"> – l'intérêt thérapeutique dans les situations cliniques définies par les indications retenues ; – l'intérêt de santé publique compte tenu de la prévalence du SAHOS et de ses conséquences médicales.
Comparateurs retenus :	Autres orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données spécifiques</u> : Etude IRIS : Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée multicentrique en ouvert dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'OAM ONIRIS PRO par rapport à l'OAM TALI, chez des patients ayant un SAHOS sévère, en refus ou abandon de traitement par pression positive continue. Le critère de jugement principal était le taux de patients répondeurs (complets ou partiels) au traitement à 2 mois.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA:	
– Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>La prescription de l'orthèse d'avancée mandibulaire par un spécialiste du sommeil est réalisée selon le schéma suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. <p>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 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.</p> <p>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.</p> <p>Un suivi tous les six mois de l'appareil manducateur doit être effectué.</p>

	<p>La prise en charge de l'orthèse exclut la possibilité de prise en charge concomitante d'un traitement par pression positive continue (PPC).</p> <p>L'orthèse est garantie deux ans.</p>
<p>Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription :</p>	<p>Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt d'ONIRIS PRO au vu des résultats issus d'une analyse intermédiaire à 3 ans d'une étude post-inscription dont l'objectif principal sera d'évaluer la tolérance de cette orthèse à 5 ans. Cette étude devra permettre d'évaluer également l'observance à long terme en tant qu'objectif secondaire.</p>
<p>Population cible :</p>	<p>Les données ne permettent pas d'estimer la population cible des patients susceptible de bénéficier d'ONIRIS PRO.</p> <p>A titre informatif, en France, en 2017, le nombre de patients traités par PPC s'élevait à plus de 950 000 et le nombre de patients traités par OAM était de l'ordre de 15 000 patients.</p>

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. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

- ONIRIS PRO taille standard (référence ONIPRO2SP T1),
- ONIRIS PRO taille large (référence ONIPRO2SP T2).

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

Le conditionnement contient :

- 2 gouttières (1 haute et 1 basse) de taille standard ou large ;
- 18 bielles de titration ;
- 1 boîte dentaire de rangement ;
- 1 notice.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne 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 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 SAHOS¹. »

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont les autres orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR.

¹ SAHOS : Syndrome d'Apnées et Hypopnées Obstructives du Sommeil

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de ONIRIS PRO.

Pour rappel, la commission a évalué, en 2013, l'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) ONIRIS qui est identique, en termes de caractéristiques techniques, à ONIRIS PRO. Dans son avis du 8 octobre 2013², la Commission s'était prononcée pour un SA insuffisant.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

Classe I, déclaration CE de conformité par le demandeur.

03.2. DESCRIPTION

L'orthèse ONIRIS PRO est une OAM de type bi-bloc qui maintient la mâchoire inférieure en position avancée pendant le sommeil.

Elle est constituée de 2 gouttières semi-rigides. La partie externe des gouttières est en PURELL (*Polyethylene Resins*) alors que la partie interne est composée d'un matériau thermoformable en EVA (*Ethyl Vinyl Acetate*).

Il s'agit d'une OAM thermoformée, directement adaptable sur les arcades dentaires du patient, dont le processus de conception est le suivant :

- les biellettes sont montées sur les gouttières ;
- l'OAM montée est immergée dans l'eau bouillante pendant 2 min ;
- une fois l'OAM sortie de l'eau, il faut attendre 15 secondes avant de l'insérer dans la bouche du patient en s'assurant qu'elle est centrée ;
- le patient doit serrer les mâchoires pendant quelques secondes ;
- une fois les empreintes imprimées, le patient doit relâcher la pression et rester immobile 2 minutes.

Les 2 gouttières sont reliées par 2 biellettes de taille variable permettant de régler l'avancée par pas de 1 mm (titration). Le système permet un réglage millimétrique de l'avancée mandibulaire allant de 4 à 15 millimètres.

Ce modèle est également articulé et permet au patient d'ouvrir et de fermer la bouche tout en conservant le dispositif.

L'orthèse est garantie 2 ans par le fabricant.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'orthèse ONIRIS PRO est une OAM amovible destinée à être portée au cours du sommeil. Elle maintient la mandibule en position avancée 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 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.

² Avis de la CNEDIMTS du 8 Octobre 2013. ONIRIS, orthèse d'avancée mandibulaire (consulté le 19/02/2019) [Lien](#)

03.4. ACTES ET PRESTATIONS ASSOCIEES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 55, 18/12/2018), il n'existe pas d'acte associé à la pose d'une orthèse d'avancée mandibulaire « thermoformée » sur les arcades dentaires d'un patient.

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

Etude IRIS³ (2018)

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée multicentrique en ouvert dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'OAM thermoformée ONIRIS PRO par rapport à l'OAM sur-moulage TALI, chez des patients ayant un SAHOS sévère, en refus ou abandon de traitement par PPC.

Le SAHOS sévère était défini par :

- un index d'apnées-hypopnées (IAH) ≥ 15 /heure ;
- une somnolence diurne sévère ou avec au moins deux des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs : ronflements sévères et quotidiens, sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, sommeil non réparateur, fatigue diurne, difficultés de concentration, nycturie (>1 miction/nuit).

Le critère de jugement principal était le taux de patients répondeurs (complets ou partiels) au traitement à 2 mois (M2) défini comme suit :

- répondeurs complets : IAH < 10/heure de sommeil à M2,
- répondeurs partiels : IAH/heure de sommeil réduit de 50% à M2 par rapport à J0.

Le calcul de la taille de l'échantillon reposait sur le critère principal (proportion de répondeurs à M2). En se basant sur la littérature et les études réalisées sur ONIRIS PRO, il a été estimé que la proportion de patients répondeurs à M2 avec les OAM ONIRIS PRO et TALI étaient de 75% chacune. Avec une puissance de 90% et une marge de non-infériorité de 20%, le nombre total de sujets nécessaires calculé était de 162, soit 81 patients par groupe.

En prenant en compte les éventuels perdus de vue, sorties d'étude ou données manquantes, la taille de l'échantillon a été augmentée de 25%, soit un total de 204 patients nécessaires répartis en 2 groupes de 102 patients.

Le protocole précise que dans le cadre de l'attribution des orthèses, les prises de mesures et d'empreintes de la mâchoire de chaque patient étaient faites par un investigateur spécialiste orthèse, 15 jours avant le début du suivi, pour la pose ultérieure et l'enregistrement de l'avancée et de l'ouverture buccale. La pose de l'orthèse était effectuée à J0 par médecin investigateur spécialiste.

³ NCT02348970: Multicenters, Randomised Clinical Trial, to Evaluate Efficacy and Compliance of Mandibular Advancement Devices ONIRIS® vs. Laboratory Devices TALI in Patients With Syndrome of Obstructive Sleep Apnea and Hypopneas.

Au total, 211 patients ont été inclus et 198 patients randomisés (population ITT), dont :

- groupe TALI : n=100,
- groupe ONIRIS PRO : n=98.

La population de tolérance (TOL) (n=190 patients) correspond à tous les patients randomisés ayant utilisé au moins une fois l'orthèse :

- groupe TALI : n=98,
- groupe ONIRIS PRO : n=92.

La population *per protocole* (PP) (n=156 patients) correspond à tous les patients TOL sans déviation majeur du protocole de l'étude après 2 mois de traitement

- groupe TALI : n=87,
- groupe ONIRIS PRO : n=69.

Après 2 mois de traitement, 11 patients du groupe TALI et 23 patients du groupe ONIRIS PRO ont arrêté prématurément le traitement pour les raisons suivantes :

- intolérance au traitement (TALI, n=4 / ONIRIS PRO, n=16) ;
- patients perdus de vue (TALI, n=4 / ONIRIS PRO, n=5) ;
- autres raisons (TALI, n=3 / ONIRIS PRO, n=2).

Après 12 mois de traitement, 68 patients avaient complété leur traitement :

- 38 patients dans le groupe TALI dont 22 patients (57,9%) répondeurs ;
- 30 patients dans le groupe ONIRIS PRO dont 24 patients (80%) répondeurs.

En parallèle, 49 patients ont arrêté le traitement dans le groupe TALI et 39 dans le groupe ONIRIS PRO pour les raisons suivantes :

- intolérance au traitement (TALI, n=4 / ONIRIS PRO, n=3) ;
- patients perdus de vue (TALI, n=23 / ONIRIS PRO, n=18) ;
- traitement inefficace (TALI, n=16 / ONIRIS PRO, n=11) ;
- autres raisons (TALI, n=6 / ONIRIS PRO, n=7).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Population TOL	
	TALI (n=98)	ONIRIS PRO (n=92)
Age (ans)	52,9 ± 12,3	49 ± 11,6
Sexe, n		
Homme	75 (76,5%)	63 (68,5%)
Femme	23 (23,5%)	29 (31,5%)
IMC (kg/m ²)	26,1 ± 2,80	25,8 ± 2,7 (n=91)
Indication OAM, n		
Traitement par PPC refusé	41 (41,8%)	39 (42,4%)
Traitement par PPC abandonné	57 (58,2%)	52 (56,5%)
IAH / h	27,4 ± 10,1	26,0 ± 10,7
IAH > 30/h	32,65%	31,52%
IAH ≤ 30/h	67,35%	68,48%
Pression artérielle systolique (mmHg)	128,0 ± 19,5 (n=97)	126,3 ± 14,4
Pression artérielle diastolique (mmHg)	81,0 ± 12,1 (n=97)	81,3 ± 11,3
Hypertension (grade OMS), n		
Légère	20 (20,6%)	21 (22,8%)
Modérée	7 (7,2%)	5 (5,4%)
Aucune	70 (72,2%)	66 (71,7%)
Ronflements (EVA), m ± ET	6,4 ± 2,6 (n=94)	6,7 ± 2,4 (n=86)
Nombre de dents absentes, m ± ET	3,9 ± 3,2	3,4 ± 2,4
Partiellement édenté, n		
Au moins 1 dent manquante	83 (83,9%)	75 (81,2%)
Au moins 4 dents manquantes	56 (57,1%)	50 (54,4%)

n : nombre de patient, *m* : moyenne, *ET* : écart-type, *EVA* : échelle visuelle analogique, *PPC* : pression positive continue, *IAH* : indice d'apnées-hypopnées

Critère de jugement principal

Les résultats du critère de jugement principal sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	TALI	ONIRIS PRO	Différence de proportion	IC _{90%} exact	p
Taux de patients répondeurs à M2 (Population PP)	45 (51,7%) n=87	37 (53,6%) n=69	0,019	[-0,1140 ; 0,1516]	0,005
Taux de patients répondeurs à M2 (Population TOL)	45 (45,9%) n=98	37 (40,2%) n=92	-0,06	[-0,1764 ; 0,0631]	0,032

L'analyse de non-infériorité pour la population PP a montré que la différence de proportion entre les 2 groupes n'excédait pas la limite de non-infériorité de l'intervalle de confiance à 90% (IC_{90%} exact).

Dans le groupe TALI, le nombre de répondeurs complets était de 28 (32,2%) et le nombre de répondeurs partiels était de 17 (19,5%). Dans le groupe ONIRIS PRO, le nombre de répondeurs complets était de 28 (40,6%) et le nombre de répondeurs partiels était de 9 (13%).

Le nombre de patients non répondeurs était de 42 dans le groupe TALI (48,3%) et 32 dans le groupe ONIRIS PRO (46,4%).

La même analyse a été conduite avec la population TOL en prenant en compte les 11 patients du groupe TALI et les 23 patients du groupe ONIRIS PRO ayant arrêté prématurément le traitement et donc considérés comme non répondeurs. La différence de proportion de patients répondeurs n'excédait pas la limite de non-infériorité.

Critères de jugement secondaires

– Efficacité

Les résultats d'efficacité pour la population TOL, à 2 mois, sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

	TALI (n=98)	ONIRIS PRO (n=92)	P
IAH / h	-11,16 ± 10,80 (n=87)	-11,90 ± 9,43 (n=69)	NS (†)
Ronflements (EVA)	-3,70 ± 2,88 (n=94)	-4,03 ± 2,88 (n=86)	NS (†)
Somnolence (Epworth)	-3,34 ± 3,77 (n=95)	-3,76 ± 4,16 (n=87)	NS (†)
Fatigue (Pichot)	-5,12 ± 6,97 (n=81)	-7,52 ± 7,22 (n=60)	NS (†)
Dépression (Pichot)	-1,44 ± 3,23 (n=79)	-2,12 ± 3,31 (n=59)	NS (†)
Qualité de vie (SF-12)			
Score Mental	5,27 ± 17,68 (n=81)	9,07 ± 21,25 (n=60)	NS (†)
Score Physique	4,22 ± 14,81 (n=81)	7,71 ± 13,02 (n=60)	NS (†)
Pression artérielle diastolique (mmHg)	-7,04 ± 10,85 (n=26)	-4,84 ± 12,80 (n=25)	NS (W)
Pression artérielle systolique (mmHg)	-11,19 ± 16,07 (n=26)	-4,36 ± 17,42 (n=17)	NS (W)

NS : non significatif, (†) Analyse ANCOVA, (W) Wilcoxon

Les résultats d'efficacité à 12 mois sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

	TALI (n=38)	ONIRIS PRO (n=30)	P
IAH / h	-11,5 ± 13,2 (n=37)	-14,6 ± 8,4	NS (T)
Ronflements (EVA)	-4,5 ± 2,5 (n=35)	-5,0 ± 2,7 (n=20)	NS (T)
Somnolence (Epworth)	-3,9 ± 4,4 (n=37)	-4,3 ± 4,5	NS (MW)
Fatigue (Pichot)	-6,9 ± 7,4 (n=37)	-7,8 ± 7,6	NS (T)
Dépression (Pichot)	-1,6 ± 3,9 (n=36)	-1,9 ± 2,4 (n=26)	NS (MW)
Qualité de vie (SF-12)			
Score Mental	8,7 ± 23,1 (n=37)	3,5 ± 14,6 (n=24)	NS (MW)
Score Physique	4,1 ± 15,1 (n=37)	4,0 ± 18,5 (n=24)	NS (MW)
Pression artérielle diastolique (mmHg)	-14,5 ± 13,5 (n=27)	-14,3 ± 16,6 (n=26)	NS (T)
Pression artérielle systolique (mmHg)	-5,3 ± 9,0 (n=27)	-9,4 ± 11,5 (n=26)	NS (T)

NS : non significatif, (T) test t de Student, (MW) Wilcoxon Mann Whitney

– Observance

Les résultats de l'analyse de l'observance déclarée à 2 mois ont été rapportés pour la population TOL. Les résultats de l'analyse, après 12 mois de traitement, ont été rapportés sur les patients ayant complété leur traitement.

	Groupe TALI	Groupe ONIRIS PRO	P
Observance à 2 mois	90,2% ± 15,7 (n=96)	73,8% ± 32 (n=91)	0,0007
Observance à 12 mois	88,9% ± 26,3 (n=37)	89,1% ± 19,8 (n=29)	NS

– Tolérance

Les résultats montrent qu'entre J0 et M2, le nombre de patients ayant rapporté une gêne majeure dans le groupe ONIRIS PRO est plus important (42,4%) que dans le groupe TALI (17,3%). Par la suite, cette différence disparaît entre les 2 groupes de traitement à 2 mois et à 12 mois de suivi.

04.1.1.2. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.2.1. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables de l'étude IRIS sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Evènements indésirables les plus fréquents* rapportés entre J0 et M2	
TALI (n=98)	ONIRIS PRO (n=90)
23,5% : gênes dentaires	19,6% : encombrement buccal
17,3% : douleurs dentaires	16,3% : douleurs dentaires
14,3% : gênes musculaires	16,3% : douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire
13,3% : douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire	15,2% : gênes dentaires
9,2% : douleurs maxillaires et/ou mandibulaires	14,1% : hypersalivation
9,2% : douleurs musculaires	12% : douleurs musculaires

Evènements indésirables les plus fréquents* rapportés entre J0 et M12	
TALI (n=98)	ONIRIS PRO (n=90)
23,5% : gênes dentaires	21,7% : encombrement buccal
19,4% : douleurs dentaires	17,4% : douleurs dentaires
18,4% : douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire	17,4% : douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire
13,3% : gênes musculaires	15,2% : gênes dentaires
12,2% : sécheresse buccale	13% : hypersalivation
10,2% : douleurs maxillaires et/ou mandibulaire	12% : douleurs musculaires
9,2% : douleurs musculaires	10,9% : sécheresse buccale

(* fréquence \geq 9%

4.1.1.2.2. MATERIOVIGILANCE

Aucun incident lié à l'utilisation de l'orthèse ONIRIS PRO n'a été rapporté entre 2016 et 2018. L'orthèse ONIRIS PRO est commercialisée depuis Mai 2016.

04.1.1.3. DONNEES MANQUANTES

Des données sur l'évaluation de la tolérance et de l'observance à long terme des patients utilisant ONIRIS PRO en vie réelle restent manquantes.

Au total, une étude contrôlée randomisée de non infériorité (étude IRIS) a été fournie par le demandeur. Les résultats en rapport avec le critère de jugement principal montrent que l'OAM ONIRIS PRO est non-inférieure à l'OAM TALI concernant le taux de patients répondeurs (complets ou partiels) au traitement à 2 mois. Le comparateur de cette étude est bien choisi au regard des indications revendiquées.

Cependant, cette étude présente les limites méthodologiques suivantes :

- *le nombre de patients ayant arrêté prématurément le traitement au bout de 2 mois de traitement est déséquilibré entre les 2 groupes : 23 patients traités par ONIRIS PRO contre 11 patients traités par TALI ;*
- *le nombre de patients ayant arrêté le traitement durant les 2 premiers mois de traitement pour intolérance est déséquilibré entre les 2 groupes : 11 patients traités par ONIRIS PRO contre 4 patients traités par TALI. Ce déséquilibre est susceptible de créer un biais d'attrition dans l'analyse du critère de jugement principal.*

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 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'avance mandibulaire ONIRIS PRO a un intérêt dans la stratégie de prise en charge du SAHOS, en seconde intention en cas de refus ou d'intolérance à la PPC et en première intention chez les patients ayant un SAHOS avec un IAH compris entre 15 et 30 sans signe de gravité associé.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique de l'orthèse d'avancée mandibulaire ONIRIS PRO 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.**

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 1 médico-technique et évaluation clinique, 2014. (consulté le 21/02/2019) [[Lien](#)]

⁵ Haute Autorité de Santé. Comment prescrire les dispositifs médicaux de traitement du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil chez l'adulte - Bon usage des technologies de santé, 2014. (consulté le 21/02/2019) [[Lien](#)]

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, etc.

Le SAHOS est associé à des complications cardiovasculaires, métaboliques, cognitives. Il est décrit comme un facteur indépendant prédictif de mortalité. Les troubles de la vigilance entraînés par le SAHOS sont responsables d'accidents de la route et d'accidents de 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 4 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 1er janvier 2019⁶, on estime entre 800 000 et 1 800 000 le nombre de patients, entre 30 et 60 ans, avec SAHOS tous stades confondus en France.

En France, en 2017, le nombre de patients traités par PPC s'élevait à plus de 950 000 et le nombre de patients traités par OAM était de l'ordre de 15 000 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 sur la LPPR.

⁶ Données INSEE au 1er janvier 2019 (population entre 30 et 60 ans) (consulté le 21/02/2019) [[Lien](#)]

⁷ LPP AM 2006-2017. Présentation, pour chaque dispositif médical, par code affiné, des dénombrements, bases de remboursements et montants remboursés annuels 2006-2016 - Édition 2018 (consulté le 21/02/2019) [[Lien](#)]

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'orthèse ONIRIS PRO 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 : 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 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 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 deux ans.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les autres orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR au regard des indications superposables entre ces dispositifs médicaux.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données issues de l'étude IRIS ne permettent pas de démontrer la supériorité de l'OAM ONIRIS PRO par rapport à l'OAM TALI.

Aucune étude ne compare l'OAM ONIRIS PRO aux autres orthèses inscrites sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELLEMENT DE L'INSCRIPTION

Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt de ONIRIS PRO au vu des résultats issus d'une analyse intermédiaire à 3 ans d'une étude post-inscription dont l'objectif principal sera d'évaluer la tolérance de cette orthèse à 5 ans. Cette étude devra permettre d'évaluer également l'observance à long terme en tant qu'objectif secondaire.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 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 décrites dans la partie « 04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE », la fourchette haute qui a été retenue pour le SAHOS (tout stade de sévérité confondu c'est-à-dire IAH \geq 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 2019⁶, le nombre de cas de **SAHOS tout stade de sévérité confondu, entre 30 et 60 ans**, serait compris **chez les hommes entre 505 062 et 1 010 125 et chez les femmes entre 263 138 et 789 416** (cf. Tableau 1).

Pour le **SAHOS modéré à sévère**⁸ (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 2018, le nombre de cas serait compris chez les **hommes entre 378 797 et 694 461**. Chez les femmes, la fourchette basse serait de 105 255 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 (789 416/263 138), on peut estimer que la fourchette haute serait de 315 765. Ainsi, le nombre de cas de SAHOS modéré à sévère serait compris chez les **femmes entre 105 255 et 315 765**.

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 12 626 557 (au 1er janvier 2019)		Femmes 13 156 926 (au 1er janvier 2019)	
	IAH ≥ 5	IAH ≥ 15	IAH ≥ 5	IAH ≥ 15
Fourchette basse				
Taux de prévalence (%)	4	3	2	0,8
Nombre de patients	505 062	378 797	263 138	105 255
Fourchette haute				
Taux de prévalence (%)	8	5,5	6	NR
Nombre de patients	1 010 125	694 461	789 416	315 765 (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 484 000 et 1 010 000 patients. **Dans la population des patients de plus de 30 ans, on peut estimer que la population cible concernerait entre 960 000 et 2 020 000 patients.**

Concernant l'incidence du SAHOS modéré à sévère, si on applique les taux retrouvés dans l'étude du SHHS⁹ (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.

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

A titre d'information, en France, en 2017, le nombre de patients traités par PPC s'élevait à plus de 950 000 et le nombre de patients traités par OAM était de l'ordre de 15 000 patients (chiffres LPP'AM 2006-2017). La population traitée pour un SAHOS augmente de 15% par an en moyenne¹⁰.

⁸ Les données épidémiologiques n'ont pas permis d'estimer le nombre de patients ayant une SAHOS avec IAH > 30.

⁹ 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.

¹⁰ 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) (consulté le 14/05/2019) [[lien](#)]

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Etude IRIS Essai clinique randomisé multicentrique évaluant l'efficacité, la tolérance et l'observance de deux orthèses d'avancée mandibulaire chez des patients atteints d'un syndrome sévère d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil
Type de l'étude	Etude non-infériorité multicentrique en ouvert, contrôlée, randomisée
Date et durée de l'étude	Décembre 2014 – Février 2018
Objectif de l'étude	L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'OAM thermoformée ONIRIS PRO par rapport à l'OAM TALI, après 2 mois d'utilisation.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <p>Patients âgés de plus de 18 ans, souffrant de SAHOS sévère, en refus ou abandon de traitement par PPC, ne présentant pas de contre-indication dentaire, parodontale ou articulaire et n'ayant jamais été traités par OAM.</p> <p><u>Critères de non-inclusion</u> :</p> <p>Patients présentant des troubles psychiatriques ou neuromusculaires sévères, présentant plus de 20% d'apnées et d'hypopnées centrales lors de l'examen diagnostique ; présentant un IAH>30 associé à une autre pathologie du sommeil (narcolepsie, hypersomnie idiopathique, syndrome des jambes sans repos sévère) ; avec un IMC > 30 kg/m² ; avec un réflexe nauséux incoercible.</p>
Cadre et lieu de l'étude	France (Bordeaux, Montpellier, Grenoble, Béziers, Perpignan et Paris).
Produits étudiés	Orthèses d'avancée mandibulaire ONIRIS PRO et TALI Le protocole précise que dans le cadre de l'attribution des orthèses, les prises de mesures et d'empreintes de la mâchoire de chaque patient étaient faites par un investigateur spécialiste orthèse, 15 jours avant le début du suivi, pour la pose ultérieure et l'enregistrement de l'avancée et de l'ouverture buccale. La pose de l'orthèse était effectuée à J0 un par médecin investigateur spécialiste.
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal était le taux de patients répondeurs (complets ou partiels) au traitement à 2 mois (M2) défini comme suit : <ul style="list-style-type: none"> – répondeurs complets : IAH < 10/heure de sommeil à M2 – répondeurs partiels : IAH/ heure de sommeil réduit de 50% à M2 par rapport à J0.
Critères de jugement secondaires	<p>Les critères de jugement secondaires suivants ont été analysés :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'évaluation de l'efficacité par: <ul style="list-style-type: none"> • la mesure du taux de patients répondeurs au traitement à 12 mois (M12) en étant défini comme suit : <ul style="list-style-type: none"> ▪ répondeurs complets : IAH par heure de sommeil < 10 ; ▪ répondeurs partiels : IAH par heure de sommeil, réduit de 50% par rapport à J0. • la mesure de l'évolution de l'IAH entre J0 et M2 et M12 ; • la mesure de l'évolution de la qualité du sommeil, entre J0, M2 et M12, à travers : <ul style="list-style-type: none"> ▪ l'intensité des ronflements (mesuré par une Echelle Visuelle Analogique (EVA)) ; ▪ la somnolence diurne (mesurée par le score d'Epworth) ; ▪ la fatigue et la dépression (mesurées par le score de Pichot) ; • la mesure de la qualité de vie des patients entre J0, M2 et M12 (mesurée par l'échelle SF12) ; • la mesure de l'évolution de l'hypertension artérielle (HTA) entre J0, M2 et M12. – l'évaluation de l'observance (déclarations des patients). de J0 à M2 et à M12. Le taux d'observance était calculé sur la base du nombre de nuits de port par semaine et du nombre d'heures de port par nuit de sommeil. – l'évaluation de la tolérance par la mesure de l'occurrence des effets secondaires à J0, M2 et M12 et des impacts dentaires et articulaires à M6 et M12.

Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon reposait sur le critère principal (proportion de répondeurs à M2). Il a été estimé que la proportion de patients répondeurs à M2 avec les OAM ONIRIS PRO et TALI étaient de 75% chacune. Avec une puissance de 90% et une marge de non-infériorité de 20%, le nombre total de sujets nécessaires calculé était de 162, soit 81 patients par groupe.</p> <p>En prenant en compte les éventuels perdus de vue, sorties d'étude ou données manquantes, la taille de l'échantillon a été augmentée de 25%, soit un total de 204 patients nécessaires répartis en 2 groupes de 102 sujets.</p>
Méthode de randomisation	Randomisation (1:1) avec stratification par sévérité et par centre
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse du critère de jugement principal : La différence de pourcentages entre les répondeurs et les non répondeurs a été calculée, ainsi que l'intervalle de confiance (IC90%) en bilatéral). L'IC90% sur la différence a été calculé par la méthode de Wald et comparé à la borne supérieure de non infériorité. Dans le cas où la borne supérieure de l'IC90% était inférieure à la borne de non infériorité, alors la non-infériorité de l'orthèse ONIRIS PRO par rapport à l'orthèse TALI était démontrée.</p> <p>Concernant les analyses statistiques, les variables quantitatives ont été décrites par les effectifs des données renseignées et manquantes, la moyenne, l'écart-type, la médiane, le 1^{er} et 3^{ème} quartile, le minimum et le maximum. Concernant les variables qualitatives, elles ont été décrites par les effectifs des données renseignées et manquantes, la fréquence et le pourcentage par modalité. Le degré de significativité a été fixé lorsque $p < 0,05$.</p>
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>Au total, 211 patients ont été inclus et 198 patients randomisés (population ITT), dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe TALI : n=100 - groupe ONIRIS PRO : n=98 <p>La population de tolérance (TOL) (n=190 patients) correspond à tous les patients randomisés ayant utilisé au moins une fois l'orthèse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe TALI : n=98 - groupe ONIRIS PRO : n=92 <p>La population <i>per protocole</i> (PP) (n=156 patients) correspond à tous les patients TOL sans déviation majeur du protocole de l'étude après 2 mois de traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe TALI : n=87 - groupe ONIRIS PRO : n= 69 <p>Après 2 mois de traitement, 11 patients du groupe TALI et 23 patients du groupe ONIRIS PRO ont arrêté prématurément le traitement pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - intolérance au traitement (TALI, n=4 / ONIRIS PRO, n=16) ; - patients perdus de vue (TALI, n=4 / ONIRIS PRO, n=5) ; - autres raisons (TALI, n=3 / ONIRIS PRO, n=2). <p>Après 12 mois de traitement, 68 patients avaient complété leur traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 38 patients dans le groupe TALI dont 22 patients (57,9%) répondeurs ; - 30 patients dans le groupe ONIRIS PRO dont 24 (80%) répondeurs. <p>En parallèle, 49 patients ont arrêté le traitement dans le groupe TALI et 39 dans le groupe ONIRIS PRO pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - intolérance au traitement (TALI, n=4 / ONIRIS PRO, n=3) ; - patients perdus de vue (TALI, n=23 / ONIRIS PRO, n=18) ; - traitement inefficace (TALI, n=16 / ONIRIS PRO, n=11) ; - autres raisons (TALI, n=6 / ONIRIS PRO, n=7).
Durée du suivi	12 mois

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

	Population TOL	
	TALI (n=98)	ONIRIS PRO (n=92)
Age (ans)	52,9 ± 12,3	49 ± 11,6
Sexe, n		
Homme	75 (76,5%)	63 (68,5%)
Femme	23 (23,5%)	29 (31,5%)
IMC (kg/m ²)	26,1 ± 2,80	25,8 ± 2,7 (n=91)
Indication OAM, n		
Traitement par PPC refusé	41 (41,8%)	39 (42,4%)
Traitement par PPC abandonné	57 (58,2%)	52 (56,5%)
IAH / h		
IAH > 30/h	27,4 ± 10,1 32,65%	26,0 ± 10,7 31,52%
IAH ≤ 30/h	67,35%	68,48%
Pression artérielle systolique (mmHg)	128,0 ± 19,5 (n=97)	126,3 ± 14,4
Pression artérielle diastolique (mmHg)	81,0 ± 12,1 (n=97)	81,3 ± 11,3
Hypertension (grade OMS), n		
Légère	20 (20,6%)	21 (22,8%)
Modérée	7 (7,2%)	5 (5,4%)
Aucune	70 (72,2%)	66 (71,7%)
Ronflements (EVA), m ± ET	6,4 ± 2,6 (n=94)	6,7 ± 2,4 (n=86)
Nombre de dents absentes m ± ET	3,9 ± 3,2	3,4 ± 2,4
Partiellement édenté, n		
Au moins 1 dent manquante	83 (83,9%)	75 (81,2%)
Au moins 4 dents manquantes	56 (57,1%)	50 (54,4%)

n : nombre de patient, *m* : moyenne, *ET* : écart-type, *EVA* : échelle visuelle analogique, *PPC* : pression positive continue, *IAH* : indice d'apnées-hypopnées

Les résultats du critère de jugement principal sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	TALI	ONIRIS PRO	Différence de proportion	IC _{90%} exact	p
Taux de patients répondeurs à M2 (Population PP)	45 (51,7%) n=87	37 (53,6%) n=69	0,019	[-0,1140 ; 0,1516]	0,005
Taux de patients répondeurs à M2 (Population TOL)	45 (45,9%) n=98	37 (40,2%) n=92	-0,06	[-0,1764 ; 0,0631]	0,032

Résultats inhérents au critère de jugement principal

L'analyse de non-infériorité pour la population PP a montré que la différence de proportion entre les 2 groupes n'excédait pas la limite de non-infériorité de l'intervalle de confiance à 90% (IC_{90%} exact).

Dans le groupe TALI, le nombre de répondeurs complets était de 28 (32,2%) et le nombre de répondeurs partiels était de 17 (19,5%). Dans le groupe ONIRIS PRO, le nombre de répondeurs complets était de 28 (40,6%) et le nombre de répondeurs partiels était de 9 (13%).

Le nombre de patients non répondeurs était de 42 dans le groupe TALI (48,3%) et 32 dans le groupe ONIRIS PRO (46,4%)

La même analyse a été conduite avec la population TOL en prenant en compte les 11 patients du groupe TALI et les 23 patients du groupe ONIRIS PRO ayant arrêté prématurément le traitement et donc considérés comme non répondeurs. La différence de proportion de patients répondeurs n'excédait pas la limite de non-infériorité.

Efficacité

A 2 mois

	TALI (n=98)	ONIRIS PRO (n=92)	P
IAH / h	-11,16 ± 10,80 (n=87)	-11,90 ± 9,43 (n=69)	NS (†)
Ronflements (EVA)	-3,70 ± 2,88 (n=94)	-4,03 ± 2,88 (n=86)	NS (†)
Somnolence (Epworth)	-3,34 ± 3,77 (n=95)	-3,76 ± 4,16 (n=87)	NS (†)
Fatigue (Pichot)	-5,12 ± 6,97 (n=81)	-7,52 ± 7,22 (n=60)	NS (†)
Dépression (Pichot)	-1,44 ± 3,23 (n=79)	-2,12 ± 3,31 (n=59)	NS (†)
Qualité de vie (SF-12)			
Score Mental	5,27 ± 17,68 (n=81)	9,07 ± 21,25 (n=60)	NS (†)
Score Physique	4,22 ± 14,81 (n=81)	7,71 ± 13,02 (n=60)	NS (†)
Pression artérielle diastolique (mmHg)	-7,04 ± 10,85 (n=26)	-4,84 ± 12,80 (n=25)	NS (W)
Pression artérielle systolique (mmHg)	-11,19 ± 16,07 (n=26)	-4,36 ± 17,42 (n=17)	NS (W)

NS : non significatif, (†) Analyse ANCOVA, (W) Wilcoxon

A 12 mois

A 12 mois de traitement, sur les 68 patients ayant complété leur traitement :

- 22 patients sur 38 étaient répondeurs patients dans le groupe TALI;
- 24 patients sur 30 étaient répondeurs dans le groupe ONIRIS PRO.

Résultats
inhérents
aux critères
de jugement
secondaires

	TALI (n=38)	ONIRIS PRO (n=30)	P
IAH / h	-11,5 ± 13,2 (n=37)	-14,6 ± 8,4	NS (T)
Ronflements (EVA)	-4,5 ± 2,5 (n=35)	-5,0 ± 2,7 (n=20)	NS (T)
Somnolence (Epworth)	-3,9 ± 4,4 (n=37)	-4,3 ± 4,5	NS (MW)
Fatigue (Pichot)	-6,9 ± 7,4 (n=37)	-7,8 ± 7,6	NS (T)
Dépression (Pichot)	-1,6 ± 3,9 (n=36)	-1,9 ± 2,4 (n=26)	NS (MW)
Qualité de vie (SF-12)			
Score Mental	8,7 ± 23,1 (n=37)	3,5 ± 14,6 (n=24)	NS (MW)
Score Physique	4,1 ± 15,1 (n=37)	4,0 ± 18,5 (n=24)	NS (MW)
Pression artérielle diastolique (mmHg)	-14,5 ± 13,5 (n=27)	-14,3 ± 16,6 (n=26)	NS (T)
Pression artérielle systolique (mmHg)	-5,3 ± 9,0 (n=27)	-9,4 ± 11,5 (n=26)	NS (T)

NS : non significatif, (T) test t de Student, (MW) Wilcoxon Mann Whitney

Observance

Les résultats de l'analyse de l'observance déclarée à 2 mois ont été rapportés pour la population TOL. Concernant les résultats de l'analyse après 12 mois de traitement, ils ont été rapportés sur les patients ayant complété leur traitement.

	Groupe TALI	Groupe ONIRIS PRO	p
Observance à 2 mois	90,15% ± 15,70 (n=96)	73,817% ± 31,974 (n=91)	0,0007
Observance à 12 mois	88,9% ± 26,3 (n=37)	89,1% ± 19,8 (n=29)	NS

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Tolérance				
			TALI (n=98)	ONIRIS PRO (n=92)	p
	Importance des gênes entre l'inclusion et le contrôle à 2 mois	Aucune gêne	22,4%	14,1%	0,0022
		Négligeable compte tenu des bénéfices apportés par le traitement	20,4%	16,3%	
		Faible compte tenu des bénéfices apportés par le traitement	39,8%	27,2%	
Majeure et susceptible de remettre en cause les bénéfices apportés par le traitement		17,3%	42,4%		
Importance des gênes à 2 mois	Aucune gêne	83,7%	78,3%	NS	
	Négligeable compte tenu des bénéfices apportés par le traitement	8,2%	10,9%		
	Faible compte tenu des bénéfices apportés par le traitement	7,1%	7,6%		
	Majeure et susceptible de remettre en cause les bénéfices apportés par le traitement	1%	3,3%		
Importance des gênes à 12 mois	Aucune gêne	86,1 % (n=36)	73,3% (n=30)	NS	
	Négligeable compte tenu des bénéfices apportés par le traitement	5,6% (n=36)	20% (n=30)		
	Faible compte tenu des bénéfices apportés par le traitement	2,8% (n=36)	6,7% (n=30)		
	Majeure et susceptible de remettre en cause les bénéfices apportés par le traitement	5,6% (n=36)	0% (n=30)		

Événements indésirables les plus fréquents* rapportés entre J0 et M2	
TALI (n=98)	ONIRIS PRO (n=90)
23,5% : gênes dentaires 17,3% : douleurs dentaires 14,3% : gênes musculaires 13,3% : douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire 9,2% : douleurs maxillaires et/ou mandibulaires 9,2% : douleurs musculaires	19,6% : encombrement buccal 16,3% : douleurs dentaires 16,3% : douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire 15,2% : gênes dentaires 14,1% : hypersalivation 12% : douleurs musculaires

Événements indésirables les plus fréquents* rapportés entre J0 et M12	
TALI (n=98)	ONIRIS PRO (n=90)
23,5% : gênes dentaires 19,4% : douleurs dentaires 18,4% : douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire 13,3% : gênes musculaires 12,2% : sécheresse buccale 10,2% : douleurs maxillaires et/ou mandibulaire 9,2% : douleurs musculaires	21,7% : encombrement buccal 17,4% : douleurs dentaires 17,4% : douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire 15,2% : gênes dentaires 13% : hypersalivation 12% : douleurs musculaires 10,9% : sécheresse buccale

(*) fréquence ≥ 9%