

TRANSCRIPTION DES DEBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de services, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMITS

du 7 mai 2019

1. ONIRIS PRO - Orthèse d'avancée mandibulaire (5954) - Audition - Demande d'inscription (LPP)

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Nous sommes à l'heure pour une audition pour l'orthèse d'avancée mandibulaire ONIRIS PRO de Oniris SAS.

Les représentants d'Oniris SAS rejoignent la séance.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Bonjour. Vous avez demandé à être auditionnés ici sur le projet d'avis que nous avons donné pour votre dispositif. Bienvenue dans cette Commission pour vous exprimer.

Vous avez en face de vous les membres de la Commission avec voix délibératives jusqu'à moi-même ; à votre droite, les membres de la Commission avec voix consultatives et enfin les collaborateurs de la HAS jusqu'à Monsieur Galmiche, responsable du service « Évaluation des dispositifs médicaux ».

Une présentation rapide et en synthèse sera faite par le chef de projet pour rappeler le dossier de votre dispositif ONIRIS PRO aux membres de la Commission. Vous aurez ensuite 10 minutes pour vous exprimer tout à fait librement, mais sans aucune donnée nouvelle puisque cela n'est pas autorisé par le règlement de la CNEDiMTS. Enfin, les membres de la CNEDiMTS poseront des questions pendant une dizaine de minutes et nous redélibérerons hors votre présence.

Les choses sont-elles claires ?

Réponse affirmative

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous voyons le laboratoire Oniris dans le cadre de la demande d'inscription de l'orthèse d'avancée mandibulaire ONIRIS PRO. Il s'agit d'une orthèse bibloc constituée de 2 gouttières semi-rigides thermoformables. Ces gouttières sont solidarifiées par 2 biellettes, immergées ensuite dans de l'eau bouillante et adaptées sur les arcades dentaires du patient.

Cette orthèse est titrable et permet une titration progressive de l'avancée par pas de 1 mm.

Je vous rappelle la place des orthèses d'avancée mandibulaire dans le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil, définie dans le rapport d'évaluation clinique et économique de la HAS en 2014.

Pour les patients ayant un SAHOS avec au moins 3 symptômes cliniques et 1 indice d'apnées-hypopnées supérieur à 3 événements par heure, les orthèses d'avancées mandibulaires sont indiquées en 2^{ème} intention en cas de refus ou d'intolérance à la pression positive continue. Elle est également recommandée en 2^{ème} intention lorsque l'indice d'apnées-hypopnées est compris entre 15 et 30 événements par heure avec des signes de gravité associés.

Elle a sa place en 1^{ère} intention lorsque l'indice d'apnées-hypopnées est compris entre 15 et 30 événements par heure sans signes de gravité associés.

Les indications revendiquées sont celles issues des conclusions de la HAS que je viens de vous décrire.

Il n'y avait pas d'Amélioration du Service Attendu revendiquée par rapport aux autres orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR.

La demande était fondée sur l'étude contrôlée, randomisée, multicentrique en ouvert, IRIS, dont l'objectif était d'évaluer la non-infériorité de l'orthèse thermoformable ONIRIS PRO par rapport à l'orthèse sur-mesure TALI après 2 mois d'utilisation.

Les patients étudiés avaient un SAHOS sévère, en refus ou abandon de traitement par pression positive continue. Ce SAHOS sévère était défini par :

un index d'apnées-hypopnées \geq à 15 événements/heure ;

somnolence diurne sévère ou avec au moins 2 des critères suivants :

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 réponse, complet ou partiel, évalué à 2 mois.

Dans le projet d'avis du 9 avril 2019, la Commission avait émis les arguments suivants : le comparateur de l'étude était bien choisi au regard des indications revendiquées, toutefois, cette étude comportait des limites méthodologiques. Le calcul d'échantillon était évalué à 204 patients et à deux mois, 156 patients étaient évaluable.

Le nombre de patients ayant arrêté prématurément le traitement à 2 mois est déséquilibré entre les deux groupes : 23 arrêts prématurés dans le groupe ONIRIS PRO vs 11 dans le groupe TALI. Parmi ces arrêts, 16 patients ont arrêté pour intolérance dans le groupe ONIRIS PRO vs 4 dans le groupe TALI. Ce déséquilibre pourrait être un potentiel biais d'attrition pour l'analyse du critère de jugement principal.

Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies, l'intérêt de l'orthèse d'avancée mandibulaire ONIRIS PRO ne pouvait être établi dans les indications revendiquées.

Pour l'ensemble de ces raisons, le Service Attendu octroyé était insuffisant.

Je laisse place à l'audition et le soin à la société Oniris d'apporter les arguments sur les changements évoqués, notamment sur l'observance et la tolérance dans le projet d'avis. Ce courrier vous a été transmis le 3 mai.

M. Mathieu VINCENT (Oniris SAS).- Madame la Présidente, Mesdames et Messieurs de la Commission, je vous remercie tout d'abord de nous accueillir aujourd'hui. Je suis Mathieu Vincent, Président de la société Oniris. La société conçoit 3 dispositifs que vous connaissez sûrement déjà :

l'orthèse sur-mesure TALI ;

l'orthèse ONIRIS classique ;

l'orthèse ONIRIS PRO.

Je suis accompagné par le Professeur Pépin, chef du service sommeil au CHU de Grenoble ainsi que par le Professeur Molinari, méthodologiste, qui officie à l'université et au CHU de Montpellier. Ils font tous deux partie de notre Comité scientifique. Monsieur Thibault Vincent, Directeur général d'Oniris, est bio-ingénieur et responsable de l'ensemble des programmes de recherche et de développement au sein d'Oniris.

Avant de leur passer la parole, j'aimerais en quelques minutes vous présenter la société Oniris et notre démarche. Oniris est une TPE familiale ; c'est également le dernier laboratoire français, fabricant d'orthèses sur-mesure. Elle est soutenue, aujourd'hui, par un pool d'actionnaires composé de personnes privées comme vous et moi, essentiellement des médecins et des patients utilisateurs.

Oniris, c'est aussi un travail de formation pratiquement quotidien auprès des dentistes puisque après 3 ans, nous avons formé à peu près 1 000 professionnels dentaires à la pose des orthèses. Depuis maintenant un peu plus de cinq ans, nous avons mis au centre de notre stratégie, l'innovation et la démarche médicale. C'est quelque chose qui était vraiment très important pour nous.

L'innovation, aujourd'hui, se traduit par un accompagnement de la banque publique d'investissement sur l'ensemble de nos programmes. Nous avons également été, à plusieurs reprises, lauréat de divers concours liés à l'innovation médicale.

Et puis, nous avons fait le choix de nous inscrire dans une démarche clinique de qualité afin de démontrer l'efficacité de nos dispositifs sur un marché malheureusement hyperconcurrentiel où les a priori et préjugés sont légion.

L'étude IRIS est le résultat de cette démarche scientifique que nous avons entamée il y a plus de 5 ans maintenant. J'ajouterai – le professeur Pépin le redéveloppera par la suite – que cette étude vient de faire l'objet d'une publication dans la revue Thorax.

Je terminerais mon introduction en insistant sur le fait que cette étude a tout de même nécessité 4 ans de travail, un investissement de plusieurs centaines de milliers d'euros, ce qui n'est pas anecdotique pour notre structure. D'une certaine manière, c'est finalement la preuve de notre démarche clinique et scientifique avant de suivre tout objectif financier de court terme.

J'en ai terminé. Je passe la parole au professeur Molinari. Je vous remercie.

M. le P^r MOLINARI, pour Oniris SAS.- Je vous remercie. En ma qualité de méthodologiste, je vais répondre aux questions émises, car il semble que nous avons manqué de clarté dans le dossier. Nous allons donc reprendre les points un par un.

Concernant le nombre de sujets nécessaires, je pense qu'il y a eu une petite confusion. En effet, le nombre de sujets nécessaires n'était pas de 204, mais de 162. Le chiffre de 204 tenait compte de 25 % de données manquantes ou non exploitables. Le nombre de données exploitables était fixé à 162 et nous en avons eu 156. Nous n'étions pas aussi loin que cela. Par ailleurs, l'analyse de sensibilité que nous avons appelée sur l'analyse de la population tol, la tolérance, a été faite sur 190 sujets évaluables. Nous étions au-dessus de ce NSN calculé.

Sur le second point, le biais d'attrition sur ces arrêts prématurés pour tolérance, évidemment, c'est vrai, il y a des arrêts plus importants dans le bras ONIRIS PRO que dans le bras TALI. Nous l'avons évidemment pris en compte en considérant que tous ces arrêts prématurés étaient des échecs. Nous avons pénalisé le bras ONIRIS PRO qui avait plus d'arrêts prématurés auxquels nous avons attribué la valeur « échec du traitement » pour éviter, justement, de minimiser ce biais d'attrition et même être pénalisants vis-à-vis du bras expérimental.

L'aveugle, bien évidemment, nous ne pouvions pas l'avoir dans ce type d'étude puisque le patient voit très bien l'orthèse qu'il porte. Ensuite, il y a l'expérience des expérimentateurs qui, là aussi, a été jugée un peu défavorable dans ONIRIS PRO, le bras expérimental tout simplement parce que les investigateurs ont, par définition, un a priori défavorable sur ces orthèses thermoformées ; ils préfèrent les orthèses faites sur-mesure. Par conséquent, nous avons choisi des centres qui n'avaient pas d'expérience avec ces orthèses ; ces centres utilisaient souvent d'autres orthèses, pas forcément les 2 initiées à l'essai. Nous avons pris des centres un peu naïfs, ce qui peut aussi expliquer un petit peu ce nombre élevé d'abandons et d'échecs, en tout cas que nous avons considérés comme des échecs.

Je vous le rappelle, il y avait eu 11 arrêts prématurés dans le bras TALI vs 23 dans le bras ONIRIS PRO ; on voit qu'il y a une différence, mais encore une fois, j'insiste, nous avons considéré ces 34 sujets comme des échecs et nous avons donc pénalisé le bras ONIRIS PRO dans l'analyse.

La non-infériorité a été démontrée dans les 2 populations : Dans la population perprotocole où nous n'avons pas considéré ces sujets et dans l'analyse de sensibilité où ils sont considérés comme des échecs.

Je passe la parole au Professeur Pépin pour l'interprétation des résultats.

M. le P^r PÉPIN, pour Oniris SAS.- Personnellement, je vais apporter des commentaires métier. La plupart d'entre vous connaissent Nicolas Molinari ; je pense que c'est une garantie sur le plan méthodologique assez incontestable sur le plan national et international. Je ne suis pas là pour faire sa publicité, mais je pense qu'il a un niveau de reconnaissance et de compétence évident.

Les données que nous vous représentons là ont été publiées cette semaine dans la revue anglaise Thorax, qui a un impact facteur à 10 – c'est la deuxième revue de la spécialité – accompagnées d'un éditorial. L'article va faire la couverture du journal dans le mois qui vient ou le suivant.

Dans le milieu, il y a probablement un niveau d'intérêt et de reconnaissance significatif. Il n'existe pas un seul autre essai randomisé de cette taille dans le domaine. Nous entendons et répondons plus que volontiers aux commentaires précédents, mais je pense qu'il est difficile de considérer que nous avons un niveau de preuve faible par rapport à d'autres évaluations d'orthèses d'avancée mandibulaire.

Sur la comparaison de l'orthèse TALI sur-mesure et ONIRIS PRO sur l'index apnées -, l'effet est le même au 2^{ème} et au 3^{ème} mois et reste le même à 12 mois.

La somnolence mesurée par l'échelle d'Epworth : nous avons également mis des outcome pour les patients dans l'étude. Il n'y a pas de différence entre les deux traitements, c'est non-inférieur. C'est la même chose pour la fatigue et la dépression ainsi que pour les différents items de la qualité de vie ; nous pourrions ajouter la pression artérielle. Par rapport à l'expérience des investigateurs, nous avons fait une analyse de sensibilité : d'un centre à l'autre, nous n'avons pas la même efficacité des deux orthèses puisque les gens sont plus ou moins expérimentés, mais nous retrouvons la non-infériorité dans tous les centres. Par conséquent, nous pouvons généraliser les résultats sans difficulté.

L'autre aspect que nous avons tout à fait décrit dans l'article qui est une tolérance un peu moins bonne à court terme d'ONIRIS PRO avec, en particulier, un encombrement un peu supérieur à l'orthèse sur-mesure. Nous souhaitons également rappeler que dans la période d'habituation à l'orthèse, la différence était significative, mais à long terme, pour tous les gens qui ont poursuivi le traitement, nous avons retrouvé des taux de gêne majeure à moins de 3 % avec l'orthèse ONIRIS PRO. Nous ne retrouvons plus ces différences à long terme, à 12 mois.

L'analyse rigoureuse des données fait – nous sommes bien sûr là pour en discuter avec vous – que nous pensons que le niveau de preuve est élevé. Il s'agit du seul essai randomisé de référence dans le domaine. Le nombre de sujets est atteint. Comme l'a décrit Nicolas Molinari, le biais d'attrition a été traité en pénalisant ONIRIS PRO puisque nous avons considéré 23 échecs dans ce bras-là vs 11 dans l'autre, ce qui n'a certainement pas avantage l'orthèse ONIRIS PRO.

Dans ce domaine des orthèses non faites sur-mesure, la seule autre étude existante est une étude observationnelle de cohorte. Je n'ai pas besoin de vous décrire les inconvénients et la qualité scientifique par rapport à un essai randomisé.

Nous avons l'impression de fournir des données d'un niveau de preuve élevé. Je pense que c'est plus qu'une impression, mais encore une fois, nous pouvons en rediscuter.

Pourquoi l'orthèse a-t-elle un intérêt sur les aspects métier ? Une des limites – c'est ce que nous indiquons en introduction de l'article – réside dans le fait que les orthèses sur-mesure sont probablement supérieures à très long terme, mais il faut plus de temps pour les ajuster. Par ailleurs, elles sont plus coûteuses et moins accessibles. L'avantage d'ONIRIS PRO, qui sera proposée à un niveau économique plus bas, est de traiter plus rapidement les patients, de traiter des patients ayant des soins dentaires à réaliser - elle peut être thermoformée plusieurs fois. Cela va réduire les inégalités d'accès aux soins ; je pense que c'est un sujet auquel nous sommes tous sensibles puisque l'avance de frais est beaucoup plus faible – à peu près le tiers – et le reste à charge est moins élevé. Cela réduit également les coûts pour notre système de santé par rapport à une prise en charge : moins de frais de pose. Les contrôles d'efficacité vont être équivalents.

Tous ces éléments nous font dire qu'en termes de démonstration et de données, nous pensons avoir fourni des données convaincantes. D'autre part, il y a un intérêt particulier pour la prise en charge des patients pour cette orthèse.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Merci infiniment d'avoir tenu le temps imparti. Je laisse place aux membres.

M^{me} ZOHAR.- J'aimerais revenir sur le problème d'intolérance puisque c'est ce qui m'a le plus gênée ; ce n'est pas l'imputation sur les données manquantes sur le critère de jugement principal.

Dans les tableaux 20 à M2 au niveau de la tolérance, j'ai du mal à retrouver les 16 vs 4 patients sortis de l'étude entre l'inclusion et M2. Je les ai un peu recherchés dans le paragraphe « Tolérance ». Je suppose que dans votre tableau n° 20, entre l'évolution des gênes entre l'inclusion et M2, ils doivent être dans l'intolérance majeure et susceptible de remettre en cause les bénéfices apportés du traitement. Je suppose que c'est cela, mais j'ai du mal à les retrouver parce qu'il y en a plus.

Lorsque vous faites un test entre l'importance des gênes à l'inclusion et M2, cela sort significatif entre les deux bras ; il y a bien un problème de tolérance. Ensuite, vous continuez dans un deuxième tableau en disant ce qui s'est résolu à M2. C'est partie majeure susceptible dans le bras ONIRIS il y en a 3 vs 1 dans le bras TALI ; il y en a beaucoup moins ce qui signifie que cela s'est résolu. Cependant, je ne comprends pas pourquoi les patients sont sortis de l'étude si cela s'est résolu ; je ne les retrouve pas.

J'ai plutôt ce problème de clarté. Ils ont eu un problème d'intolérance, on les a sortis de l'étude, mais cela s'est résolu à M2, donc pourquoi ne pas avoir pris le critère de jugement principal d'efficacité ? Est-ce toléré ou pas ? Pouvez-vous m'éclairer là-dessus ?

M. Thibault VINCENT (Oniris SAS).- Merci pour votre question. Il y a plusieurs choses : d'une part, des patients ont eu des difficultés de tolérance et ont décidé d'arrêter le suivi ; ils ne sont pas allés jusqu'aux 2 mois de l'évaluation du critère principal. Néanmoins, nous avons présenté la fréquence des gênes sur tous les patients participant à l'étude – le tableau auquel vous faites référence. Nous n'avons pas fait un détail sur les gênes spécifiques aux patients ayant arrêté prématurément l'étude. Ces données ne sont effectivement pas dans le dossier.

Sur ces patients-là, nous savons que sur les 16 dans le bras ONIRIS, une majorité – 9 patients – a arrêté dès le premier rendez-vous de contrôle. Nous expliquons que les 2 premiers mois représentent une période considérée vraiment comme une période d'adaptation et de réglage. Il est normal que le patient ressente des gênes et le dentiste est là pour faire des réglages et les améliorer. Et puis, le temps joue aussi pour nous, puisque le corps va petit à petit s'habituer au dispositif.

Là, nous constatons que la majorité des sorties d'étude sont intervenues dans les 15 jours, c'est-à-dire avant même que le patient ait le temps de s'habituer et que le dentiste ait pu faire les moindres réglages. En l'occurrence, la majorité des gênes évoquées concernait une hypersalivation. Ce n'est pas un effet secondaire douloureux, c'est assez classique et nous savons que cela se résout naturellement avec le temps. À 1 mois, 1,5-2 mois, cette réaction du corps disparaît petit à petit.

Typiquement, ce sont des sorties d'étude que nous pensons en lien avec l'absence d'aveugle, d'une part parce que nous savons qu'il y a une meilleure perception des orthèses sur-mesure. Tout le monde connaissant cette différence-là, cela peut favoriser l'arrêt de ces patients, et l'impact de l'expérience de l'opérateur sur la maîtrise des réglages permettant de résoudre ces soucis de tolérance qui peuvent s'améliorer assez rapidement.

C'est ce que nous avons constaté concrètement dans l'étude.

M^{me} ZOHAR.- Si ces patients sont sortis, c'est qu'il y avait un problème d'intolérance, mais il y a tout de même une différence entre les 2 bras, que l'on voit même en faisant un test de Fischer tout bête.

En termes de jugement de ces intolérances, le fait que vous observez cela dans votre étude par rapport à ce qui se passera plus tard dans la population, ne pourrions-nous pas dire qu'il y a un problème d'intolérance ? Même si vous les jugez minimales, les patients, eux les ont jugés tels qu'ils ont arrêté le traitement.

M. Thibault VINCENT (Oniris SAS).- D'une part, sur la durée, nous avons les données, c'est-à-dire que les deux premiers mois ne sont pas du tout représentatifs du traitement dans la durée.

M. le P^r PÉPIN, pour Oniris SAS.- Je pense que votre question est bien sûr importante. Le fait que nous voyons cette différence vient de ce que nous avons respecté une méthodologie correcte avec un essai randomisé. C'est une première chose qu'il faut redire en introduction

parce que si vous aviez des données observationnelles, vous ne verriez pas ce type d'information.

Il s'agit d'une méthodologie qui permet de l'envisager. Nous voyons que les gens qui ont une tolérance concevable au démarrage, cela se poursuit sur le long terme ; c'est une première information. Ici, l'encombrement et l'hypersalivation – c'est clairement écrit dans l'article – ne sont pas des douleurs d'articulations temporo-mandibulaires, donc ne sont pas des effets secondaires préoccupants pour le devenir du patient. Ils peuvent gêner la tolérance, mais ne sont pas préoccupants pour le devenir du patient.

Il est probable qu'une appréciation de l'investigateur habitué à son orthèse sur-mesure a pu jouer.

Nous pouvons dire, pour être synthétiques, que cela s'améliore avec le temps ; l'objectif de ce qui est demandé pour cette orthèse est d'avoir un début de traitement – aujourd'hui, nous pouvons le dire de manière fiable -, mais avec cette orthèse thermoformée, sous surveillance d'un dentiste – nous insistons, nous ne sommes pas du tout défenseur qu'elle soit faite par les patients -, le résultat d'efficacité à 2-3 mois est tout à fait satisfaisant.

Si nous devons optimiser un peu la tolérance, nous pourrions, à un moment donné, basculer sur une orthèse sur-mesure plus tard.

Je ne sais pas si cela répond à votre question, mais c'est la réponse prudente que nous pouvons faire en tous cas sur les données que nous avons là, dans un essai randomisé de bonne qualité.

M. le P^r THAI VAN.- En termes de médecine individualisée, pensez-vous que cette solution, à moyen, voire à long terme, est acceptable pour le patient dans la mesure où on ne fait pas d'empreinte sur mesure ?

M. le P^r PÉPIN, pour Oniris SAS.- Nous sommes prudents ; c'est la réponse à laquelle nous avons répondu là. En fait, à court terme, cette solution permet d'évaluer l'efficacité afin qu'il n'y ait pas une perte de chance pour les patients.

La question suivante, qui nécessite une autre étude - nous n'avons pas les données. Nous avons des données à un an que nous allons publier dorénavant – je ne sais pas si je peux les citer puisqu'elles n'étaient pas stricto sensu.

Intervention hors micro

Elles y étaient ? Donc, les données à 1 an montrent que la tolérance ne se dégrade pas et qu'elle est correcte, mais si nous voulons vraiment faire une démonstration d'efficacité à très long terme, il faudrait faire essai randomisé à long terme avec une orthèse sur-mesure.

Je pense que les deux solutions... si un patient tolère très bien, qui n'a pas de vigilance en termes de tolérance, probablement sur les données que nous avons aujourd'hui, nous pouvons continuer. Si nous pensons que la tolérance n'est pas tout à fait optimale, rien ne va empêcher

ensuite de passer sur une orthèse sur-mesure. Et là, nous avons une politique et de réduction des coûts et d'accès aux soins qui nous paraît cohérente.

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude aujourd'hui dans la littérature, y compris pour d'autres orthèses prises en charge, ou pas, démontrant que l'on peut les utiliser à très long terme.

M. Thibault VINCENT (Oniris SAS).- Après, il y a un autre élément classique qui est que l'on peut tout à fait imaginer, pour avoir des données de tolérance sur le long terme, mettre en place un registre à l'avenir. Tout à fait. Je pense que le Comité scientifique est à même de le faire.

M^{me} ZOHAR.- Ce qui m'a gênée, c'est comme cela s'est résolu à 2 mois, cela signifie qu'ils ne l'ont pas enlevée, elle est restée. Pourquoi y a-t-il une sortie d'étude ? Je n'ai pas très bien compris.

M. le P^r MOLINARI, pour Oniris SAS.- Le flowchart n'est peut-être pas très propre. Ces patients-là sont sortis de l'étude pour des effets secondaires qui étaient de l'hyper salivation, c'est tout. Je pense que la présentation n'est pas claire, peut-être.

M^{me} ZOHAR.- Je ne comprends pas la différence entre ce qui s'est passé pendant et à la fin.

M. Thibault VINCENT (Oniris SAS).- Il y a les deux. Une majorité de patients qui, par exemple, au premier rendez-vous, alors que cela fait 15 jours qu'ils essaient le dispositif – il n'est pas adapté et aucun réglage n'a été effectué -, vont dire que cela les gêne ; c'est une gêne importante. Ensuite, on les revoit, on fait les réglages et les choses s'améliorent naturellement. Cela s'est passé comme cela pour la majorité des patients qui ont poursuivi l'étude. Il est fréquent d'avoir des gênes les premières semaines, mais on arrive à les résoudre, ils conservent le dispositif et le suivi se poursuit. Cela a été le cas pour la majorité des gens.

Après, parmi ceux-là, un certain nombre ont directement arrêté, mais sans avoir eu le temps, finalement, de faire les réglages qui permettraient d'améliorer la tolérance. C'est ce que nous avons constaté : Un pool de patients important a été concerné par les gênes, mais qui se sont résolues dans le temps, ce qui est classique du traitement par orthèse, quelle qu'elle soit, et un petit pool de patients – les 16 – a arrêté très vite ce. C'est dommage finalement, car nous savons qu'avec le temps et avec des réglages qui n'ont pas pu être faits, puisque la majorité s'est arrêtée au premier rendez-vous, cela aurait pu être résolu.

M^{me} ZOHAR.- Dans vos tableaux, le deuxième tableau 20, la somme faite bien 92 pour ONIRIS à la fin des 2 mois. Cela signifie que ces patients qui sont supposés sortis d'étude, je les ai tout de même comme si cela s'était résolu.

M. Thibault VINCENT (Oniris SAS).- Ce tableau, pour être tout à fait transparent, présente les données de tolérance ; nous n'excluons aucun patient et nous prenons toutes les gênes décrites par les patients, la plus intense, parce qu'un patient a pu décrire une gêne intense, s'est résolue au deuxième ou troisième rendez-vous ; tout est décrit.

M^{me} ZOHAR.- Cela veut dire que l'on a enlevé tous ces patients-là du dispositif ?

M. le P^r MOLINARI, pour Oniris SAS.- Oui.

M^{me} ZOHAR.- Donc ce tableau dit que cela s'est résolu, mais une partie d'entre eux n'a plus le dispositif en bouche.

M. le P^r MOLINARI, pour Oniris SAS.- C'est cela. Il y a deux tableaux : le tableau sur les résultats en perprotocole et en totalité ce qui crée une ambiguïté.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Vous évoquez les données de tolérance à 12 mois, mais combien de patients sont encore suivis à 12 mois sur les 100 initialement inclus dans le groupe ONIRIS ?

M. Thibault VINCENT (Oniris SAS).- Dans les 2 bras, je pense que nous sommes sur une quarantaine de patients – 35 ou 40 patients, je pense que c'est dans le dossier – par bras. Le taux de patients revus à 1 an est similaire entre les 2 bras. Effectivement, pas mal de patients n'ont pas été revus, le taux de données manquantes n'est pas négligeable. C'est une des problématiques que nous avons avec les orthèses, quelles qu'elles soient. Nous n'avons plus trop de problèmes de tolérance ; la grande majorité des patients sont perdus de vue.

Par ailleurs, dans le protocole, tous les patients considérés comme non-répondeurs au traitement à 2 mois, par définition, ne devaient pas poursuivre l'étude. C'est un paramètre qui explique également que nous ayons une proportion de 35 ou 40 patients par bras.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Avez-vous d'autres questions ou observations ?

Réponse négative

Dans ce cas-là, je vous laisse la parole en dernier si vous voulez ajouter quelque chose tout à fait librement.

M. Thibault VINCENT (Oniris SAS).- Je pense que nous avons fait le tour.

Nous avons juste deux petites remarques de forme sur l'avis dans lequel les résultats d'observance étaient présentés uniquement sur l'analyse de sensibilité, sur la population en tol. Il nous semblait important de présenter également les données d'observation sur la population principale, la population en perprotocole.

De la même manière, la façon dont ont été présentées les données de tolérance. Seules les fréquences des patients ressentant des gênes importantes étaient décrites sur la période de réglage, la période d'adaptation des 2 premiers mois qui ne sont pas forcément représentatifs du traitement dans la durée. Il serait intéressant de compléter l'information par les gênes qui apparaissent également à 2 mois et à 1 an, de manière à être assez complets dans la présentation des données.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- C'est l'objet de votre courrier.

M. Thibault VINCENT (Oniris SAS).- Exactement ; c'était pour être plus transparent.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Merci de vous être déplacés. Nous allons maintenant redélibérer.

Bon retour à ceux qui viennent de loin, d'après ce que j'ai compris.

Les représentants d'Oniris quittent la séance.

M^{me} ZOHAR.- Je me permets de résumer pour ceux qui n'avaient pas les tableaux sous les yeux. Ils ont présenté la tolérance en 4 catégories :

aucune gêne ;

négligeable ;

faible compte tenu des bénéfices potentiellement apportés ;

majeure susceptible de remettre en cause les bénéfices apportés par le traitement.

Dans ces tableaux, si nous prenons en compte ceux qui ne sont pas encore sortis d'étude pour tolérance, il y a bien une différence significative de tolérance entre les 2 bras.

Ensuite, ils présentent de nouveau ce tableau à la fin des 2 mois, et d'un seul coup, ce n'est plus significatif et nous arrivons bien à la somme. Sauf qu'ils ont également inclus ceux pour lesquels l'appareil a été sorti donc, forcément que les problèmes de tolérance sont résolus - on leur a enlevé l'appareil donc ils n'ont plus de problèmes. Par conséquent, d'un seul coup, ce n'est plus significatif donc il n'y a plus de problèmes de tolérance à M2, et non pas le tableau d'avant entre J0 et M2.

Par conséquent, même si ce sont des problèmes de salivation qui sont négligeables, on peut le rattraper. Le problème de fond est que le patient – là, c'est la perspective des patients et non pas la perspective des soignants – a jugé qu'il ne pouvait plus garder le dispositif en bouche.

La question de fond est plus sur une perspective des patients parce que j'ai compris que ce n'était pas très grave. Toutefois, si le patient juge qu'il y a tellement de salivation qu'il ne peut plus le garder en bouche, que faut-il considérer ? Je ne considère pas l'efficacité qui a été faite plus tard en enlevant ces patients-là ; c'est juste un problème d'intolérance. Pour moi, l'intolérance prime avant l'efficacité ?

M. Le P^r LE FEUVRE.- Pour aller dans le même sens, la moins bonne tolérance est confirmée par l'observance puisque à 2 mois, elle est moins bonne avec ONIRIS qu'avec TALI ; elle est très inférieure : 73 vs 90.

Pour le suivi à 1 an, nous ne pouvons pas nous prononcer puisqu'il y a plus de 2 tiers de perdus de vue.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Avez-vous d'autres questions ?

Réponse négative

Personnellement, il me paraît important, en relisant l'avis – quoi qu'il arrive, je ne préjuge pas -, un des intervenants a expliqué la question du nombre de sujets nécessaires, donc une phrase n'est peut-être pas très adéquate dans notre avis.

Par conséquent, quoiqu'il arrive, même si majoritairement nous votions un non-changement d'avis, il faudrait, de toute façon, faire des modifications dans l'avis sur certaines phrases. Pour ceux qui voteront une modification de l'avis, ce sera carrément une modification, non plus de forme, mais des conclusions de l'avis.

Par ailleurs, en dernier ressort, ils ont évoqué des points, notamment dans leur courrier que vous avez eu dans lequel ils demandent à ajouter certaines phrases. Ils disent en particulier que les résultats montrent entre le temps 0 et M2 qui est une période d'adaptation non représentative de la tolérance des orthèses, le nombre de patients ayant rapporté une gêne, etc., ils veulent que nous ajoutions que cette période est non-représentative.

Enfin, ils veulent que l'on ajoute, encore une fois, cette histoire de non-représentation et la fréquence des gênes se réduirait très significativement...

Je vous propose d'abord de voter sur le fond – nous avons donné un avis insuffisant – donc d'oublier momentanément le nombre de sujets nécessaires, etc. Ne vous exprimez pas là-dessus, nous verrons à potentiellement modifier l'avis s'il est inscrit. Donc, lorsque je vais vous demander de vous prononcer sur le maintien de l'avis, c'est sur le fait que ce soit insuffisant ou suffisant.

Oui : nous maintenant l'avis insuffisant ; non : nous passons à un avis suffisant et dans ce cas-là nous verrons le niveau d'ASA. En fonction du vote, nous passerons sur questions de forme de l'avis.

Avez-vous d'autres questions ?

Réponse négative

Je procède au vote : Qui est pour le maintien de l'avis, soit un avis insuffisant ?

Il est procédé au vote à main levée.

Maintien de l'avis : 5 voix

Changement de l'avis : 12 voix

Je n'ai pas besoin de poser l'abstention puisque tous les votants se sont exprimés.

Puisqu'il s'agit maintenant d'un avis suffisant, nous allons procéder à tous les éléments qui suivent. Nous ne revenons pas sur l'indication puisque c'était celle qui était revendiquée pour le service suffisant.

Le comparateur revendiqué était « *les autres orthèses d'avancée mandibulaire inscrites sur la LPPR* ». Ce comparateur ne peut qu'être retenu, il n'y a pas de débat.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Dans la mesure où il s'agissait d'une étude comparative vs l'autre dispositif, TALI, nous pourrions mentionner que c'est uniquement versus TALI. C'est la seule chose.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Oui, laissons les autres.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Ensuite, ce serait plus une sorte de doctrine pour la Commission effectivement : pour une fois que nous avons une étude comparative, c'est peut-être l'occasion de l'utiliser et de marquer que vous l'avez utilisée et que c'est de cette manière que vous avez comparé par rapport à ce produit et non pas une étude comparative versus d'autres produits.

M. le P^r JUILLIÈRE.- Il n'est pas inscrit ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- Si, ils sont inscrits au remboursement, sur la LPP.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Avec quel comparateur TALI a-t-il été inscrit ? S'il a été inscrit avec les autres comparateurs, si celui-ci est comparable à TALI qui est comparable aux autres...

M. GALMICHE, pour la HAS.- C'était une comparaison aux autres, mais comme cela a été dit un peu par l'entreprise qui est venue vous l'expliquer, c'est un peu la première fois que nous avons une étude qui compare les produits entre eux. Avant, nous n'avions pas d'étude comparant. C'était une ASA V par rapport aux autres produits parce que nous n'avions pas d'autres données permettant de les comparer. Je vous laisse juger.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Vous confirmez que TALI était vs les autres, l'étude portant...

Êtes-vous d'accord pour laisser l'indicateur revendiqué ?

Réponse affirmative

Nous laissons donc ce comparateur.

Ils revendiquent une ASA de niveau V. Qui est pour ?

Il est procédé au vote à main levée.

ASA V : 11 voix

Abstention : 6 voix.

Sur la durée d'inscription, je suppose qu'il n'y a pas de débat : 5 ans. Pas de condition spéciale de renouvellement.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Ils parlaient d'un Observatoire. Pouvons-nous être soutenant par rapport à cela ? Non ? Ce n'est pas important, d'accord.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Il faut changer l'avis, donc je vous laisse intégrer et les membres le verront au moment où vous aurez rédigé le projet d'avis.

M. GALMICHE, pour la HAS.- J'aurais besoin d'une confirmation de votre part concernant la réalisation, non pas d'une étude post-inscription puisque pour toutes les autres orthèses, vous avez toujours demandé la mise en place d'une étude.

Pour les autres orthèses d'avancée mandibulaire, la Commission a toujours demandé une étude visant à démontrer le maintien de l'efficacité dans la durée et surtout les problèmes de tolérance.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- C'est surtout la tolérance.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Par conséquent des études post-inscription ou l'arrivée de données.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Ce sont des études post-inscription spécifiques.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- L'objectif était de savoir, justement, si ces orthèses sont maintenues, utilisées à long terme par les patients.

M. le P^r JUILLIÈRE.- Dans 60 % des cas, nous ne le saurons pas.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Par conséquent, nous mettons les mêmes études post-inscription dans les mêmes termes. C'est réalisable sur les 5 ans ; il n'y avait pas de soucis par rapport à ce que nous faisons actuellement ?

Réponse négative

Les données manquantes, nous sommes bien d'accord, concernent bien la question de la tolérance. Nous sommes bien d'accord, sur la tolérance ?

La durée de suivi demandée dans ces autres études était d'au moins 5 ans. 5 ans, ça ne sera pas possible, parce que si nous donnons une durée d'inscription... Il ne faut pas faire exactement la même chose que les autres fois, par définition, puisque nous demandons au moins 5 ans alors que nous donnons une durée d'inscription de 5 ans. Vous réviserez cela.

M^{me} ZOHAR.- Serait-il possible de leur demander une étude observationnelle sur les données de tolérance ?

M^{me} LE PRÉSIDENT.- C'est ce que nous sommes en train de voir, cependant nous adapterons en fonction pour que ce soit réalisable pour que la Commission, dans 5 ans, ne se retrouve pas sans chiffres possibles puisque c'était au-delà de 5 ans.

Cela vous convient-il ?

Réponse affirmative.