



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juin 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

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 service, 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.

1. SUNOSI 75 mg* — Inscription (CT)

M. LE PRÉSIDENT.- Le chef de projet est [REDACTED]. Nous avons deux experts externes, une contribution des patients et deux experts internes.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Je fais entrer les deux experts externes. Il n'y a pas de dépôt pour ce dossier.

(Les experts rejoignent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous accueillons nos experts qui sont là. Merci d'être présent. Nous allons avoir l'exposé de [REDACTED] sur le produit et on vous cède la parole.

[REDACTED], **pour la HAS.-** C'est une demande d'inscription en ville et hôpital dans l'indication suivante : pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints soit de narcolepsie, avec ou sans cataplexie, soit présentant un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, le SAOS, dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primeur du SAOS tel que la pression positive continue. C'est un médicament dont la prescription est réservée aux spécialistes en neurologie, pneumologie ou titulaires d'une formation spécialisée transversale sommeil, ainsi qu'aux médecins exerçant dans les centres du sommeil.

Le laboratoire demande un remboursement dans un périmètre restreint. Nous allons voir cela par la suite.

Nous avons présenté les deux experts externes et nous avons deux membres référents de la Commission et deux associations de patients qui ont contribué, l'Association Française de Narcolepsie, Cataplexie et Hypersomnie rare, ainsi que l'Alliance Apnées du Sommeil.

Je vais succinctement présenter la somnolence dans la narcolepsie et je laisserai la parole à M^{me} Ruppert.

Il y a eu une ANU mise en place, de cohorte, depuis novembre 2019 avec une trentaine de patients. L'indication était uniquement dans le traitement symptomatique de la somnolence diurne excessive chez les patients adultes souffrant de narcolepsie en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux alternatives thérapeutiques.

Les revendications du laboratoire dans cette partie de somnolence diurne excessive dans la narcolepsie, c'est uniquement en seconde intention chez des patients qui ont déjà eu du modafinil.

Pour la stratégie thérapeutique, je laisserai Mme Ruppert détailler, mais c'est la même chose que ce que vous avez vu dans le dossier précédent. Il y a Modiodal qui est en première intention, avec

un SMR important et une ASMR I. Le méthylphénidate qui a un SMR important et une ASMR II en deuxième intention.

Dans les options en cas de handicap lié aux cataplexies, il y a les antidépresseurs ou l'oxybate de sodium, avec un SMR important et une ASMR IV attribués par la Commission.

Nous avons également dans le cas des somnolences et cataplexies pharmaco-résistantes, le Wakix, le pitolisant, qui a un SMR modéré et une ASMR IV.

Les données des études dans l'indication de la narcolepsie, une étude sur 12 semaines, randomisée en double aveugle versus placebo avec des résultats significatifs pour le dosage à 150 mg, mais non significatifs pour le 75mg, et je laisserai Mme Ruppert présenter les résultats que la quantité d'effets, et une autre étude, de 52 semaines, avec deux semaines de phase comparative montrant des résultats significatifs sur deux scores, le score d'Epworth et une échelle d'amélioration déterminée par le patient.

Comme nous l'avions évoqué en bureau, je propose de faire en deux temps, d'abord, un point sur la narcolepsie, puis d'aborder le SAHOS.

Monsieur le Président, si vous êtes d'accord, nous pouvons laisser la parole à M^{me} Ruppert.

M. LE PRÉSIDENT. - D'accord, nous vous cédon la parole.

M^{me} le Dr RUPPERT. - Je suis neurologue MCHP au Centre des troubles du sommeil, centre de compétences hypersomnies rares, au CHU de Strasbourg. Je n'ai pas d'expérience personnelle concernant l'utilisation du Solriamfetol. C'est un produit récent. Je m'appuie sur les données scientifiques et les retours de quelques collègues qui ont des patients sous Sunosi.

La narcolepsie est une hypersomnie rare. C'est d'origine auto-immune. Ce sont des traitements symptomatiques qui s'inscrivent sur le long cours. C'est une maladie très invalidante avec des endormissements intempestifs, un risque accidentologique important, des retentissements importants sur le côté professionnel, social, etc.

En ce qui concerne la stratégie thérapeutique, nous disposons de différentes molécules qui, toutefois, sont d'utilisation complexe. La prise en charge est, d'un côté, aussi non médicamenteuse, mais le traitement médicamenteux est indispensable. Il y a eu les recommandations de consensus. À l'époque, le pitolisant n'était pas tout à fait en routine clinique. Il est moins sur le diagramme. Après, le traitement est adapté aux caractéristiques de chaque patient.

En première intention, c'est le modafinil, Modiodal, un traitement très prescrit avec un recul de 20 ou 30 ans, prescrit usuellement à la dose de 400 mg par jour en deux prises, mais nous pouvons aller facilement jusqu'à 600 mg, même hors AMM. C'est assez bien toléré. Les effets indésirables sont céphalées, irritabilité, nausées, tachycardie, insomnie...

C'est un inducteur enzymatique. Cela peut poser problème lors des prescriptions chez les patients ayant des comorbidités avec d'autres traitements. Il augmente le métabolisme des contraceptifs hormonaux, ce qui est gênant pour les patientes en âge de procréer et qui ne veulent pas de contraception mécanique ou un stérilet en cuivre.

On a le pitolisant, prescrit entre 18 et 36 mg par jour, en une prise le matin. Il est bien toléré. Nous notons des insomnies, céphalées, nausées. Il réduit également l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Pour lui, nous sommes très gênés dans la prescription chez les femmes en âge de procréer, ce qui est un pourcentage très important de notre patientèle pour la narcolepsie.

Le méthylphénidate, un stupéfiant, plutôt en deuxième intention, prescrit entre 20 et 60 mg par jour, en une, deux ou trois prises quotidiennes en fonction de la galénique, avec des effets secondaires, baisse d'appétit, céphalées, accélération des paramètres cardiovasculaires. Est recommandée une surveillance mensuelle des paramètres cliniques cardiovasculaires.

Enfin, le Xyrem, l'oxybate de sodium, un dépresseur du système nerveux central, agissant sur les récepteurs gamma B, stupéfiants. On l'utilise sur une population assez ciblée de narcolepsie de type 1, avec des prises contraignantes au coucher, et deuxième prise, il faut mettre le réveil, 2,5, à quatre heures plus tard, il faut manger 3 heures avant la première prise et ne pas conduire tant d'heures après la deuxième prise, et souvent, de tolérance difficile avec des effets secondaires, des nausées, vertiges, énurésies nocturnes, éveils confusionnels, somnambulisme.

En ATU nominative, en dernière intention, nous avons la dextroamphétamine, avec les mêmes contraintes qu'un médicament stupéfiant, une à trois prises, des effets secondaires potentiellement importants, baisse d'appétit, nausées, céphalées, insomnies, irritabilité, mais également au niveau cardiovasculaire, une hypertension artérielle pulmonaire, valvulopathie, angor, dépression, psychose.

Sur la population pédiatrique, seul le méthylphénidate a l'AMM, même si nous utilisons d'autres molécules chez les enfants.

La monothérapie est rarement suffisante. Nous adaptons la stratégie thérapeutique aux caractéristiques de chaque patient. Pour les interactions du modafinil et du pitolisant, avec les contraceptifs hormonaux, nous sommes gênés chez les femmes en âge de procréer. L'effet inducteur enzymatique du modafinil pose problème chez les patients ayant des comorbidités. Le méthylphénidate et le dextroamphétamine baissent le seuil épileptogène et nécessitent une surveillance cardiovasculaire ce qui limite la prescription chez certains patients.

L'oxybate de sodium est très contraignant, réservé à une population bien ciblée de narcolepsie de type 1. Enfin, la classe thérapeutique des stupéfiants est très contraignante, vécue de manière stigmatisante pour les patients, et même l'ordonnance d'exception du modafinil est déjà vécue comme étant stigmatisante.

Beaucoup de patients sont en échec thérapeutique et restent invalidés par la somnolence.

Je n'ai pas parlé de l'amplitude d'effet. J'enchaîne ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, de façon synthétique.

M^{me} le D^r RUPPERT.- De manière générale, on observe une amplitude d'effet considérable, comparée à celle du modafinil et du pitolisant, sous réserve qu'il n'y ait pas eu d'étude avec un comparatif actif.

Pour les études, je n'ai pas de biais à relever sur les méthodologies. Ne pas avoir de comparateur actif est difficile. C'est une maladie rare. Il n'est pas évident de trouver des patients prêts à être inclus dans ce type d'étude.

Pour résumer l'amplitude de l'effet, quand nous regardons le bras du Solriamfetol 150 mg, a latente moyenne d'endormissement au test de maintien de l'éveil, un test objectif, pour mesurer la capacité à maintenir l'éveil, c'est plus que doublé au bout de 12 semaines, par rapport à l'inclusion. Nous sommes sur 7,8 minutes versus 17,6 minutes, avec une augmentation de la moyenne des moindres carrés, comparée à la condition placebo, est vraiment très significatif cliniquement.

Également pour le score de somnolence, l'échelle d'Epworth, dans le bras 150 mg, le score moyen est de 17 à l'inclusion, de 11,5 à 12 semaines, ce qui est proche des valeurs normales, statistiquement significatives quand nous regardons la différence des moindres carrés. Il n'y a pas eu d'étude comparative versus modafinil et pitolisant, mais sur ces études, ici, nous avons une différence de la latence moyenne d'endormissement versus placebo de 7,7 minutes, elle était pour le modafinil sur une méta-analyse de 17,8 minutes. Le pitolisant est similaire au modafinil. Les deux sont efficaces.

Il y a un effet dose dépendant entre les bras de 75 mg, 150 mg et 300 mg. Après, toutefois, pour le 300 mg, ils ont jugé qu'il n'y avait pas plus d'amplitude d'effet comparé à une tolérance moins bonne, que cette balance bénéfice/risque n'est pas jugée intéressante. Ils ne demandent pas l'AMM pour le 300 mg.

De manière générale, la tolérance paraît comparable à celle des autres traitements éveillants, à savoir le modafinil et le pitolisant. Les données d'étude correspondent tout à fait aux retours que j'ai pu avoir des cliniciens qui ont des patients traités pour Solriamfetol et reflétés par les témoignages de l'association de malades.

Solriamfetol a un mécanisme d'action nouveau par rapport aux molécules actuellement disponibles dans l'arsenal thérapeutique pour lutter contre la somnolence et favoriser le maintien de l'éveil de ces patients narcoleptiques très handicapés dans le quotidien. Il y a différentes caractéristiques qui suggèrent que c'est intéressant comme alternative thérapeutique aux traitements actuellement disponibles, d'où l'importante amplitude d'effet. La tolérance paraît bonne, comparable à celle du modafinil et du pitolisant. On n'a pas d'effet inducteur enzymatique, pas d'interaction avec les contraceptifs hormonaux, tels qu'on les a avec le modafinil et le pitolisant. Il n'est pas classé parmi les stupéfiants, comme le méthylphénidate, la

dextroamphétamine et l'oxybate de sodium. Le fait qu'il soit en une seule prise le matin va faciliter l'observance au traitement. Si vous avez des questions, n'hésitez pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous le verrons dans un deuxième temps. Je cède la parole à M. Trzepizur.

[REDACTED], pour la HAS.- Je pensais faire une slide d'introduction sur le syndrome d'apnée du sommeil, si vous êtes d'accord.

Les revendications du laboratoire, c'est SMR important et ASMR IV dans un périmètre restreint, puisqu'ils veulent le réduire aux patients observant un traitement primaire et pour lesquels une somnolence diurne excessive persiste. Aujourd'hui, la stratégie thérapeutique, M. Trzepizur va détailler, ce sont des mesures hygiéno-diététiques, ensuite, en première intention, une ventilation nasale par pression positive continue, en deuxième intention, éventuellement, une orthèse d'avancée mandibulaire. À ce jour, il n'y a pas de médicament dans la stratégie thérapeutique.

Trois études ont été déposées par le laboratoire. Une qui a le même schéma d'étude que dans la narcolepsie, sur 12 semaines, une étude randomisée en double aveugle versus placebo avec des résultats significatifs pour les dosages 150 mg et 75 mg. Pour le dosage 37,5 mg, c'est significatif pour le score TME et le score d'Epworth, mais pas concernant l'amélioration globale. Nous avons deux autres études secondaires.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour la synthèse. Maintenant nous cédon la parole.

M. le P^r TRZEPIZUR.- Je vais parler de quelque chose qui est moins bien décrit que la narcolepsie, puisque la somnolence diurne sous PRC n'est pas une maladie en soi.

La somnolence, telle qu'elle a été considérée dans les études et surtout dans les revendications du laboratoire, se base sur le score d'Epworth, l'échelle la plus utilisée en pratique clinique. Souvent, les limites sont discutées par les spécialistes. Ce seuil de 10 est largement reconnu comme étant pathologique. C'est une limite qui, initialement, à ma connaissance, était faite de façon arbitraire, qui a pu être vérifiée par la suite en faisant passer des questionnaires d'Epworth à des patients qui se disaient non somnolents.

Dans les études en population générale, 12 % des sujets tout-venant ont un score d'Epworth supérieur à 10. Ce n'est pas du tout spécifique. La somnolence, les causes sont extrêmement multiples. Nous avons parlé de narcolepsie, une maladie rare, mais plus fréquemment, ce sont des problèmes de dette de sommeil, de privation, ou des conséquences de médicaments, des problèmes de rythmes circadiens. Le syndrome d'apnée du sommeil fait partie de la liste, mais ce n'est pas la seule cause de la somnolence diurne. Seule la moitié des patients se plaignent de somnolence. Il n'y a pas de corrélation très précise entre la sévérité du syndrome d'apnée du sommeil qui est toujours évaluée par l'index d'apnée hypopnée, et la somnolence telle qu'elle peut être évaluée par l'échelle d'Epworth.

Dans la stratégie thérapeutique, comme déjà proposée juste avant moi, ce sont des mesures hygiéno-diététiques. Dans de larges majorités des cas, ce syndrome d'apnée du sommeil est le fait du surpoids. C'est la perte de poids qui est la solution la meilleure, la plus élégante et curative de cette pathologie.

Celle-ci est souvent difficile. Nous sommes amenés à proposer des mesures mécaniques, la pression positive continue, qui a pour principe de traiter l'élément causal de la maladie, l'obstruction des voies aériennes supérieures, en soufflant de l'air, permettant de faire régresser les apnées et d'améliorer les symptômes décrits par les patients.

En deuxième intention, ou en première intention dans les syndromes d'apnée légers, il y a l'orthèse d'avancée mandibulaire, moins contraignante et qui peut être tout aussi efficace.

Cela permet de traiter correctement les gens. Nous savons que des gens ne peuvent supporter ni l'un ni l'autre des traitements. 30 % des patients restent sans traitement efficace, mais ce n'est pas l'objet de la présentation d'aujourd'hui. Nous nous intéressons aux patients qui tolèrent ces traitements qui sont inhabituels, mais qui restent somnolents.

Il y a une série de mesures à faire en pratique clinique. S'assurer que cette machine est bien adaptée au patient, sans fuite, sans apnée sous traitement, qu'il l'utilise suffisamment. Si cela persiste, il faut reprendre un interrogatoire classique de tout médecin qui s'occupe du sommeil pour rechercher d'autres causes.

Nous pouvons nous aider d'examens complémentaires pour voir s'il n'y a pas de problème d'hygiène de sommeil chez les patients avant de conclure à une somnolence résiduelle sous PPC.

Une fois que nous avons fait le tour de toutes les autres causes, nous sommes dans un certain nombre de cas, évalué entre 5 et 13 % des patients traités, d'après les données disponibles, devant des patients qui restent somnolents avec un score d'Epworth supérieur à 10, malgré un traitement bien conduit.

Dans cette situation, jusqu'ici, nous n'avons pas de traitement supplémentaire à proposer aux patients. Cela peut avoir un impact sur leur qualité de vie, leurs relations professionnelles, familiales, sociales et une mise en jeu de leur pronostic de par l'accidentologie, au travail ou les accidents de la route.

Je passe à l'analyse des études qui ont été présentées. J'ai été surpris de voir que les critères d'inclusion des études ne correspondaient pas aux revendications du laboratoire en termes d'indication de ce traitement. En effet, pour que les patients soient inclus dans les différentes études TONES, il fallait un score d'Epworth supérieur à 10 sous traitement, de plus qu'ils aient des temps de maintien d'éveil abaissés. Il y avait une mesure objective non pas de la somnolence, mais de la vigilance, ce qui a conduit à sélectionner des patients relativement sévères en termes de somnolence. Les scores d'Epworth sont souvent proches de 15, ce qui reste des somnolences sévères ou inhabituelles chez les patients apnéiques où on est plus entre 10 et 14.

Ce qui questionne, c'est la place de ce nouveau médicament. À ma connaissance, jusqu'ici, tous les stimulants de la vigilance décrits par ma collègue avant se font sur la base de mesures objectives de la somnolence, qui ne sont pas les temps de maintien d'éveil, mais les temps itératifs de la tendance d'endormissement. Pour la narcolepsie, c'est bien défini sur des critères objectifs précis, des enregistrements polysomnographiques, ou des tests biologiques sur les fonctions lombaires.

Dans cette indication, nous nous basons sur le score d'Epworth, dont nous pouvons discuter. Est-ce un élément suffisant pour prescrire ce type de médicament ? J'ai été surpris dans les documents consultés que la différence entre les critères d'inclusion des études et les indications revendiquées n'a pas été discutée.

Après, en termes d'efficacité et de tolérance, je rejoins ce que disait ma collègue. Les études sont tout à fait positives. L'effet observé moyen par rapport au placebo sur le score d'Epworth est de 5, ce qui est considérable. Nous savons que les patients s'améliorent en moyenne dans les méta-analyses de deux à trois sous traitement par pression positive continue. 5, c'est important.

Il faut relativiser, parce que les patients partent de plus haut que d'habitude. Il est plus facile de descendre sur un score d'Epworth à 15 que lorsque l'on part de 8, comme dans de nombreuses autres études sur l'apnée du sommeil.

Le profil de tolérance semble correct, puisque nous n'avons pas noté d'événement indésirable majeur par rapport aux autres des stimulants de la vigilance qui ont été détaillés par ma collègue, à part quelques effets hémodynamiques sur la fréquence cardiaque, qui amènent à restreindre son utilisation chez les patients qui présentent une cardiopathie évolutive ou un problème cardiovasculaire évolutif.

Dans les apnées du sommeil, comme nous avons affaire à des patients obèses, nous avons souvent affaire à des patients comorbides, au moins en termes de facteurs de risque cardiovasculaires, voire en pathologie cardiaque, avec des antécédents d'infarctus, de cardiopathie ischémique ou d'AVC.

Dans mon document, j'ai fait remarquer que j'étais surpris de ce que l'on fait sur l'apnée du sommeil. On a l'habitude sur l'index de l'apnée et hypopnée pour juger de la sévérité initiale de la maladie. Ni dans les études ni dans les documents très précis des études qui sont fournis pour évaluer ce dossier, je n'ai trouvé la sévérité de la maladie initiale. À l'inclusion, les patients reçoivent un traitement par PPC, mais très souvent, nous savons que s'ils avaient un syndrome d'apnée du sommeil léger, modéré et sévère, c'est vrai que pour avoir une idée de savoir si nous avons traité des patients avant tout des patients apnéiques ou des patients somnolents, cela aurait été utile. Cela manque dans l'analyse de ce dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Serge, je te cède la parole.

M. le D^r KOUZAN.- Je n'ai pas grand-chose à ajouter. De mon point de vue, c'était un essai bien réalisé. Il avait des critères subjectifs, puisque l'Epworth est un critère auto-rapporté et un critère objectif avec la latence moyenne d'endormissement.

Il y avait des N points sur la qualité de vie. Un des retentissements majeurs, c'est l'efficacité au niveau relationnel. L'essai est très positif, même avec un effet placebo important, qui est la règle dans ce genre d'essai. Il y a une relation dose/effet et un plafonnement entre 150 et 300 mg. La posologie retenue est à 150 mg, d'autant qu'il y a le questionnaire sur la tension artérielle.

Il y a deux autres essais, un peu supportifs, où la FDA avait demandé un sevrage pendant 15 jours. Quand nous arrêtons le médicament, cela se dégrade. L'essai de 52 semaines montre un maintien de l'efficacité au long des 40 à 52 semaines avec efficacité sur la qualité de vie.

Concernant les effets secondaires, il y a un questionnaire sur la tension artérielle. Nous pouvons avoir une augmentation de 1 à 3 mm de mercure de la tension artérielle. Cela nécessite une surveillance tensionnelle au cours du traitement. Puis, il y a le fait que le médicament ne doit être prescrit qu'à l'issue d'un algorithme rigoureux, comme le disait M. l'expert.

Comme dans l'asthme, quand on dit « résistant », il faut passer tout un algorithme. Là, c'est pareil. Il faut éliminer les autres causes de somnolence que celles du SAHOS. Cela ne considère que 9 à 12 % des patients qui ont un traitement par PBO.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Michel ?

M. le P^r CLANET.- Je serai relativement bref. Mes interrogations ont été en partie levées par M^{me} Ruppert. Concernant l'intensité de l'effet, quand nous regardons uniquement sur les tests proposés, qui sont extrêmement positifs dans l'étude, nous nous demandons si l'intensité de l'effet correspond à un effet fonctionnel sur le plan clinique qui soit très significatif. Vous avez répondu en disant que c'était un effet considéré comme important, même si les comparaisons avec les autres médicaments sont sauvages. Ce n'est qu'une comparaison très indirecte.

Ma question sera surtout sur le fait qu'il y a une demande d'inscription au remboursement que dans un sous-groupe de l'indication de l'AMM, c'est-à-dire les patients qui sont en échec de modafinil. Or, comme vous l'avez souligné, nous n'avons pas d'étude contre un vrai comparateur actif, qui aurait dû être ici le modafinil. Nous sommes dans une situation où, au niveau de la doctrine de la Commission de la Transparence, nous sommes un peu en difficulté pour arriver à situer les médicaments, notamment par rapport à une stratégie thérapeutique telle que celle montrée dans le consensus.

Ma question : pensez-vous qu'une étude contre un comparateur actif était impossible ? En tant que thérapeute de la narcolepsie, comment situeriez-vous le traitement, à quel niveau dans votre pratique ?

Puis, j'aurais un troisième commentaire sur les événements indésirables, mais si vous voulez bien répondre à ma question sur ce sujet.

M^{me} le D^r RUPPERT.- Pour les études avec un comparateur actif, rien n'est impossible. Il y a une certaine hétérogénéité. Les patients qui travaillent ne sont pas disponibles pour les études. Cela ne me semble pas facilement faisable dans une maladie rare de faire un groupe supplémentaire avec un comparateur actif.

Pour situer le traitement dans la stratégie thérapeutique, le retour que j'ai par les collègues qui l'utilisent et d'après les données scientifiques, d'un côté, nous avons le recul du modafinil de 30 à 30 années d'expérience. Nous savons qu'il y a des conséquences cardiovasculaires à très long terme. Nous avons des reculs par rapport à la molécule. Ce n'est pas un traitement qui est nouveau. Mais l'amplitude d'effet, les caractéristiques, la bonne tolérance font que, chez beaucoup de patients, nous sommes dans une urgence thérapeutique. Nous faisons des filières pour avoir des délais de rendez-vous rapides, des explorations rapides. Après, nous ne souhaitons pas perdre du temps pour envoyer les patientes vers le gynécologue, vers la stratégie plutôt double dose de pilule contraceptive ou stérilet au cuivre. Nous aurions envie d'aller vers le traitement jugé le plus adapté et efficace pour éviter que le patient perde son emploi, qu'il ne soit trop handicapé au quotidien.

Dans la stratégie thérapeutique, je m'attends à ce qu'il prenne une place importante, sous réserve que ce soit un traitement récent. Nous manquons de recul à moyen et long terme.

En termes d'effet indésirable, la demande initiale était avec beaucoup de précautions au niveau cardiovasculaire. Il y a un suivi qui a été fait. Mais il était bien toléré. C'était une tolérance correcte sur le plan cardiovasculaire.

M. le P^r CLANET.- La population des narcoleptiques est différente de celle du syndrome du sommeil. Les risques cardiovasculaires sont moins importants, mais comme c'est souligné dans le PGR, le risque important identifié est la surveillance cardiovasculaire. C'est exactement le fait, avec le modafinil, qu'il y a dans la conférence de consensus une surveillance régulière à assurer pour tous les patients traités par modafinil.

Si j'entends bien ce que vous dites, ce médicament pourrait être utile. Il y a un besoin, notamment chez les femmes qui prennent la pilule. Ce médicament pourrait avoir un intérêt, bien que nous n'ayons pas d'éléments comparateurs et de possibilité de le situer par rapport aux autres. Je vous remercie.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut le souligner, mais il faut se méfier. C'est en deuxième intention. La phrase sur la femme sous pilule, il faudra le préciser.

M^{me} le D^r RUPPERT.- Pilule et tout contraceptif hormonal, même les stérilets ou les dispositifs implantables.

M. LE PRÉSIDENT.- Les associations de patients.

M. Le P^r THIERRY.- Il y a eu une première contribution dans la première indication narcolepsie de l'Association Française de Narcolepsie, Cataplexie et Hypersomnies rares, domiciliée au CHU de Montpellier dans le centre de référence.

C'est un apport de témoignage sur le biais des réseaux sociaux des adhérents depuis septembre 2019. Je ne reviens pas sur l'impact de la maladie. Les syndromes dépressifs concernent jusqu'à 35 % des personnes. Il y a une répercussion sur la vie de tous les jours et l'environnement.

Sur l'accidentologie, dans leur contribution, ils citent juste la réglementation, puisque la somnolence contre-indique la conduite automobile, qui est une déclaration obligatoire à la préfecture et que l'on peut conduire uniquement sur prescription médicale, si je puis dire.

Ils rappellent l'ensemble des cinq thérapeutiques disponibles et l'essentiel de leur contribution, c'est de dire que c'est une bonne idée d'augmenter l'arsenal thérapeutique avec le Sunosi, puisque cela peut être une personnalisation de la prescription. Ils ont des retours de quelques patients qui ont déjà utilisé le Sunosi, positifs, avec quelques inconvénients cités, comme la nervosité, la faim, les céphalées et des durées d'endormissement moins rapides en fin de journée.

L'arrivée de la nouvelle thérapeutique sur le marché est un espoir pour les patients, ils citent quand même « en échec thérapeutique ».

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. Le P^r THIERRY.- La deuxième, c'est l'Alliance Apnée du Sommeil, parisienne, mais présidée par un pneumologue. Ils ont fait une grande étude par Internet entre janvier et février 2020 avec près de 1 000 répondants. Ce sont des gens traités pour syndromes d'apnée du sommeil à 95 % par PPC. 34 % des patients déclarent ressentir ou peut-être toujours ressentir de la somnolence avec des conséquences sur la vie familiale, professionnelle.

C'est plus précis sur l'accidentologie. 1 % déclare déjà avoir eu un accident. 2,7 % ont failli avoir un accident. Près de 9 % ont fait des franchissements de lignes ou ont été obligés de s'arrêter et 16 % se disent gênés par la somnolence au volant.

Est-ce déclaré auprès de la préfecture ? Je ne crois pas.

Eux disent pas de thérapeutique ou de dispositif permettant de traiter la somnolence. Ils s'organisent en faisant des siestes et des micro-siestes. Pour eux, pas d'expérience avec le médicament évalué et pas de solution thérapeutique. Seulement près de 9 % des patients abordent le sujet de la somnolence avec leur médecin. Globalement, ils sont prêts à avoir éventuellement la prescription de ce médicament. Voilà ce que je voulais dire.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons plusieurs questions.

M. le P^r DUFOUR.- J'avais une question, mais cela a été évoqué par un expert, sur la sévérité initiale, nous n'avons pas de données. Et deuxièmement, il y a une stratification observance

versus non-observance, je parle des syndromes d'apnée du sommeil. Y a-t-il une définition de l'observance ? Ce n'est pas clair. Un critère, c'est qu'il n'y ait pas de réponse suffisante à la pression positive. Cela dépend du nombre d'heures. Y a-t-il des données ? Comment définir observance et non-observance ?

██████████, pour la HAS.- Au niveau des données, l'observance, c'était un critère de stratification, notamment dans l'étude TONES 3. Les résultats ont été équivalents dans le groupe observant et non observant en termes de résultat.

M. le P^r DUFOUR.- Ce n'est pas tout à fait ma question. Comment définir l'observance ?

██████████, pour la HAS.- Je peux donner les critères de l'étude sur l'observance, mais nous pouvons en établir d'autres. C'était : « Observance du traitement primaire du SAHOS stable depuis plus d'un mois selon les critères suivants : une utilisation stable du traitement primaire du SAHOS, un manque d'utilisation du traitement primaire du SAHOS après tentative d'utilisation, ou une tentative d'intervention chirurgicale pour traiter les symptômes du SAHOS. » Ces paramètres ont été considérés comme une observance dans l'étude.

M. le P^r DUFOUR.- Il n'y a pas de critère d'heure.

M. le P^r TRZEPIZUR.- Dans les études TONES, ils ont toléré les non-observances, du moment qu'ils avaient une certaine stabilité. Vous décrivez un patient qui a essayé le traitement, mais qui ne le supportait pas, mais de façon stable, mais nous ne pouvons pas parler de patient observant. Ils étaient plus tolérants dans les études que dans l'indication revendiquée. C'est un patient qui utilise la machine en moyenne plus de quatre heures par nuit, sur des fenêtres glissantes de 28 jours, de quatre heures par nuit, ce qui est classiquement retenu comme le seuil à partir duquel nous pouvons nous attendre à avoir des effets bénéfiques.

Il y avait des patients non observant dans toutes les études qui ont reçu le médicament. Ce n'est pas les revendications du laboratoire. La question à se poser, c'est si les patients diminuent l'observance sur le long terme, en pratique clinique, si nous gardons le médicament, même s'ils n'utilisent plus la machine. Cela pose beaucoup de questions.

M. le D^r KOUZAN.- Le critère d'inclusion était un peu flou de ce point de vue. En revanche, ils ont évalué l'observance du traitement par PPC au cours de l'étude et qu'il n'y a pas de diminution de la durée d'utilisation.

M. le D^r TRZEPIZUR.- Sur un an.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

M. le P^r GUILLOT.- Sur la narcolepsie, même si M^{me} Ruppert, vous avez déjà répondu à la question de Michel Clanet, pouvez-vous confirmer que ce médicament apportera quelque chose de tangible pour les patients avec narcolepsie ou mal équilibrés ou pas traités par le traitement de première intention ? Vous manquerait-il si vous ne l'aviez pas ?

M^{me} le D^r RUPPERT.- Je n'ai pas tout à fait compris la question. Il y avait des bruits de fond.

M. le P^r GUILLOT.- Ce médicament vous manquerait-il si vous ne l'aviez pas pour traiter les patients mal équilibrés ou qui ne supportent pas ou pour lesquels il y a une contre-indication ?

M^{me} le D^r RUPPERT.- Il manque clairement. Nous avons un pourcentage non négligeable de patients en invalidité, en arrêt maladie, parce qu'ils n'arrivent pas à fonctionner correctement avec trois ou quatre siestes par jour.

M. le P^r GUILLOT.- D'accord. Merci. Deuxième question, concernant l'apnée du sommeil, j'ai eu l'occasion de voir passer à la CNEDiMTS les appareils de pression positive. Nous savons qu'il y a une durée minimum d'utilisation pour qu'il y ait une efficacité. Cela a été bien prouvé par les études. C'est assez contraignant globalement.

Ce serait le premier médicament avec une indication dans les apnées du sommeil. Est-ce que cette arrivée ne risque pas d'induire un mésusage du patient préférant prendre un comprimé plutôt que d'avoir cet appareil nocturne, bien toléré par certains patients et moins par d'autres avec la notion de tolérance très subjective ?

J'ai des craintes sur le mésusage et la facilité de prescription.

M. le P^r TRZEPIZUR.- Globalement, vous avez compris que je partage ces craintes. Dans l'étude la plus longue, sur un an, il n'y a pas de diminution de l'observance du traitement chez les patients qui l'utilisaient, mais cette question arrivera forcément sur la table lors des consultations. Jusqu'où serons-nous contraignants à dire aux patients que s'ils veulent le médicament, il faut mettre la machine ? J'exprime les mêmes craintes sans réponse définitive.

M. le P^r GUILLOT.- Merci.

M^{me} le D^r RUPPERT.- J'ajoute que cette somnolence résiduelle est un motif fréquent qui arrive dans le cadre du centre de compétences hypersomnies rares. Nous vérifions l'hygiène du sommeil, nous retirons la pression, nous faisons une évaluation psychiatrique si besoin. Cela ne touche pas tant de patients sous PPC que cela, mais c'est une population qui est importante. Beaucoup de gens sont sous PPC, et nous sommes démunis. À l'époque, nous avions le modafinil qui avait l'AMM, et qui a été retiré en 2012 pour une balance bénéfice/risque au niveau cardiovasculaire. Depuis, ce sont des patients extrêmement invalidés, qui font des accidents, qui travaillent, qui sont en grosse souffrance.

Nous les traitons quand même, mais hors AMM, dans le cadre de centres de compétences hypersomnies rares. Par rapport à la somnolence, c'est différent par rapport au patient narcoleptique. Les endormissements à l'emporte-pièce se voient moins. La définition est bien reprise dans la classification. Suivant les tests de maintien de l'éveil, ils sont pathologiques. Nous avons du mal à ne pas soigner la somnolence qui est très handicapante. Cela permet une amélioration de leur qualité de vie. Nous n'avons aucune molécule en AMM dans cette indication.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vais céder la parole à Jean-Claude et Olivier.

M. le P^r DAUBERT.- Le docteur Trzepizur a bien indiqué que c'était un traitement purement symptomatique, et qu'il ne fallait pas en attendre plus, mais je suis surpris de lire que cela augmente la mortalité toutes causes et la morbidité cardiovasculaire. Cela crée un lien de cause à effet. Quand on utilise ce type de formulation, on admet qu'un traitement efficace de la cause aura un effet positif sur les conséquences, en l'occurrence cardiovasculaires.

Or, nous savons tous que plusieurs essais contrôlés de grande taille ont été récemment menés, l'un sur l'hypertension réfractaire, le deuxième sur la prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les sujets à risque, le troisième sur la morbi-mortalité des patients. Tous ces essais sont négatifs avec insuffisance cardiaque. Tous ces essais sont négatifs.

Nous n'avons aucune preuve qu'un traitement quelconque du syndrome d'apnée du sommeil peut avoir une influence favorable sur la mobilité cardiovasculaire.

Tout cela pour dire que ce terme « augmente » dans le projet d'avis est abusif et je me contenterais d'un terme moins fort.

M. le P^r TRZEPIZUR.- Je l'ai décrit comme un facteur de risque. Je suis tout à fait d'accord avec l'ensemble de vos remarques.

M. Le P^r SAINT JEAN.- Ce que je voulais évoquer a été dit. Le seul effet démontré au long cours, c'est de faire baisser la pression artérielle, et c'est paradoxal de voir qu'il l'augmente. Je ne sais pas si c'est un médicament très utile.

Je voulais interroger l'expert sur le sentiment de ce hiatus entre la réaction de l'AMM et les malades réellement inclus dans les études, avec des bornes d'âge qui sont pour l'essai principal de 65 ans. Chez les patients de plus de 65 ans, le syndrome d'apnée du sommeil est fréquent, on le voit associé de plus en plus avec des problématiques de déclin cognitif. N'avez-vous pas envie de limiter ? J'ajoute le fait que je sur la clairance de la créatinine. Ne faut-il pas nous restreindre dans notre indication aux patients de moins de 65 ans ?

M. le P^r TRZEPIZUR.- C'est une question délicate. Je ne connais pas la prévalence en fonction de l'âge de cette somnolence sous PPC. Je ne sais pas si nous passerions à côté de beaucoup de patients en nous limitant par l'âge. Je n'ai pas la réponse.

M. le P^r KOUZAN.- Je n'ai pas la notion dans l'étude qu'il y avait une limite d'âge. Mais je sais que le traitement par PPC n'a pas d'influence sur le déclin cognitif. Ce n'est pas du tout la question actuelle. Nous ne parlons que de la somnolence. Je ne suis pas partisan de limiter à 65 ans. Cela ne repose sur aucune donnée de cet essai clinique.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair.

M. le P^r CLANET.- C'est limité à 65 ans.

██████████, pour la HAS.- C'était l'étude dans la narcolepsie, TONES 2. Les deux études dans le SAHOS, c'était limité à 75 ans.

M. le D^r KOUZAN.- 75 ans, ce n'est pas la même chose. Après, il est clair que la PPC, ce n'est pas le traitement du déclin cognitif. C'est une évidence.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a d'autres facteurs de comorbidité qui expliquent la mortalité et le fait que ce soit essentiellement un traitement symptomatique.

Nous vous remercions beaucoup. Nous allons discuter entre nous avant de nous prononcer. Merci de nous avoir aidés et de nous avoir fait vos deux exposés précieux. Au revoir.

(Les experts quittent la visioconférence.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Les experts sont sortis.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous avons évoqué un certain nombre de points pour ces deux maladies, narcolepsie ou SAHOS.

M. le P^r CLANET.- Sur la narcolepsie, un petit mot. Dans mon rapport, j'étais gêné sur le fait de savoir si l'intensité d'effet constatée sur les critères était pertinente sur le plan fonctionnel. L'experte a exprimé que ce n'était pas négligeable, important.

Le deuxième point, c'était l'absence d'étude contre le comparateur. Cela m'avait amené à proposer, selon la doctrine, un SMR insuffisant. Ceci étant, j'ai bien entendu ce qu'elle disait et le besoin manifesté par cette maladie rare.

Suite de l'intervention inaudible

Pour le SAHOS, je ne suis pas un spécialiste, mais il me semble que si nous le prenons, il faudra faire attention à restreindre la population.

M. le D^r KOUZAN.- La question de prescription de facilité est une préoccupation légitime. D'ailleurs, dans les éditoriaux des revues spécialisées, c'est au premier plan.

Ceci étant, je ne sais pas comment est libellée l'AMM, mais pour mon rapport, cela doit être limité aux pneumologues et aux spécialistes des maladies du sommeil, sans trop corseter. Si nous limitons aux centres hospitaliers spécialisés du sommeil, le délai étant d'un an ou deux pour une primo consultation, ce serait inefficace. Les gens qui font le DU du sommeil et les pneumologues qui sont habitués à traiter l'apnée du sommeil sont compétents pour mener à bien l'algorithme qui fait que nous restreignons entre 9 et 12 % des patients traités ceux qui ont une vraie somnolence résiduelle après avoir éliminé toutes les causes.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je voudrais vous cuisiner sur l'absence de comparateur. Dans la doctrine, il n'y en a pas, on n'en prend pas. Elle a dit que ce n'était pas facile. Est-ce que parce que ce n'est pas facile que l'on ne peut pas le faire ?

M. le P^r GUILLOT.- Dans l'étude, il y a 91 % des patients qui ont déjà eu un traitement. Ils sont clairement en seconde ligne, dont la moitié avaient eu le modafinil et 34 % l'armodafinil. Quel était le comparateur ?

M. le P^r CLANET.- Tous ces patients, comme tu l'as vu, ont pris ces médicaments, mais il n'est pas évident qu'ils soient en échec. Tu peux traiter un patient avec du modafinil, lui dire que tu as un essai thérapeutique avec un nouveau médicament, et à ce moment, il devait arrêter le traitement moins de 8 jours ou plus...

M. le P^r GUILLOT.- Sans doute, oui.

M. le P^r CLANET.- Effectivement, il y en avait plus 50 % qui avaient eu du modafinil, 25 % qui avaient eu du pitolisant ou d'autres. Ils avaient déjà eu des traitements préalables.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous aurions pu le mettre en add-on des précédents traitements.

M. LE PRÉSIDENT.- Je voulais faire la même réflexion que Bernard. En définitive, ils étaient en échec de traitement que l'on aurait pu considérer comme comparateur. Cela biaise, même si ce n'est pas dans la doctrine, je suis d'accord avec Françoise, un échec au modafinil et qu'on leur reproche de ne pas s'y comparer, c'est curieux.

M^{me} le D^r DEGOS.- En add-on, cela aurait fonctionné.

M. le D^r BINARD.- Tous les comparateurs ont un SMR important.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui. La première intention, c'est le modafinil, la deuxième, c'est le méthylphénidate, et ensuite, autre chose.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est en deuxième intention.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a une stratégie bien stabilisée. A priori, il y a un besoin indéniable. Il existe des choses. Pour aller dans le sens de ce que disait Françoise, il est bien écrit que les facteurs conduisant à un SMR insuffisant, c'est une perte de chances qui ne peut pas être écartée au regard des comparateurs et notamment lorsque l'étude comparative a été réalisée versus un comparateur qui n'est pas pertinent, sans qu'il n'y ait de justification acceptable du choix.

M. le P^r CLANET.- Est-ce que Wakix, l'oxybate de sodium, a eu le SMR important ? Ou a-t-il eu un SMR modéré avec comparateur ou pas ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai demandé à [REDACTED] de préparer la slide.

██████████, pour la HAS.- Il y a le slide des conclusions sur Wakix, qui avait eu SMR modéré et une ASMR IV.

M. le P^r CLANET.- C'est le pitolisant.

██████████, pour la HAS.- C'est ce que vous avez demandé. Une non-infériorité n'était pas démontrée pour le pitolisant versus modafinil, pas de données versus comparateur actif sur la réduction des attaques de cataplexie, puisque l'indication Wakix est un peu différente, inquietude sur la tolérance et besoin thérapeutique important.

M. le P^r CLANET.- La non-infériorité n'était pas démontrée.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait, mais il y avait une comparaison.

M. le P^r CLANET.- Elle n'était pas démontrée, mais il a été pris.

M. Le D^r BINARD.- C'est un peu pareil d'avoir une infériorité non démontrée et de dire qu'il n'y en a pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons passer au vote. Nous avons suffisamment discuté. Nous passons au vote séparé.

M. le P^r CLANET.- Votons-nous suffisant ou non, d'abord.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, je crois, et médicament par médicament pour que ce soit clair.

M. Le P^r THIERRY.- J'ai une question sur SAHOS.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut préciser le vote. Faites-vous voter suffisant et insuffisant dans l'entièreté de l'AMM ou suffisant ou insuffisant en dernière intention ?

M. LE PRÉSIDENT.- Dans le cadre de l'AMM, en deuxième intention.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils demandent en deuxième intention. Ce n'est pas clair. Il ne faut pas le mettre dans l'entièreté de l'AMM.

██████████, pour la HAS.- Pour l'AMM, c'est narcolepsie sans place spécifique. La revendication du laboratoire, c'est seconde intention. Les données de l'ATU et ce que nous avons pu discuter, c'est en échec d'une autre ligne de traitement de la narcolepsie.

M. le P^r CLANET.- Il faut voter dedans.

M. LE PRÉSIDENT.- Lequel ?

M. le P^r CLANET.- Il faut voter dans ce périmètre d'échec de deuxième intention.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est en gras sur la diapositive.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ce que je disais et ce que demande le laboratoire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y avait un doute, mais c'est plus clair. C'est pour ou contre le remboursement.

M. LE PRÉSIDENT.- En seconde intention.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour moi en seconde intention ou en échec, est-ce que nous clarifions la différence ? Est-ce en seconde intention, après modafinil ou en échec, c'est-à-dire que cela comprend aussi d'autres médicaments potentiellement ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En échec, c'était le terme de l'ATU, si ma mémoire est bonne.

M. LE PRÉSIDENT.- C'était dans mon esprit.

M. le P^r GUILLOT.- Ce n'est pas mal, en échec ou intolérance.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Suffisant : 19 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Maintenant, nous crantons le SMR et nous votons pour SMR et ASMR.

M. le P^r GUILLOT.- Il y a l'ISP.

M. le P^r CLANET.- C'est uniquement pour la narcolepsie ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Ils ne demandent pas d'ISP, n'est-ce pas ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non. Vous pouvez qualifier le SMR, faible modéré et important, et l'ASMR.

M. le P^r GUILLOT.- Est-ce susceptible d'avoir un impact sur la santé publique ?

[REDACTED], pour la HAS.- Pardon. Oui. Voulez-vous les arguments de l'ISP ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous les connaissons.

M. le D^r KOUZAN.- Les autres ont-ils ISP ?

[REDACTED], pour la HAS.- Je vérifie.

M. le P^r GUILLOT.- De toute façon, nous n'entrons pas dans les critères d'ISP.

M^{me} le D^r DEGOS.- Déjà, nous sommes gentils.

M. le P^r GUILLOT.- Je ne crois pas, mais il n'y a pas d'ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons ISP, nous crantons le SMR et nous votons l'ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Comme nous sommes en retard, pouvons-nous ajouter le SMR en miroir, ce qui est couvert par l'AMM et qui n'est pas en échec ?

Cela ferait un vote en échec de l'ISP, ISP, pas ISP, ensuite, vous crantez le niveau de SMR, ensuite, le niveau d'ASMR, et après, SMR suffisant et insuffisant pour le miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 19 voix

SMR important : 5 voix

Modéré 12

Faible 2

Abstention 1

ASMR V : 19 voix

SMRi en miroir : 19

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En échec, SMR modéré, ASMR V, pas d'ISP. SMR insuffisant en miroir. Vous pouvez passer au SAHOS.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans un premier temps, SMR suffisant ou pas. Est-ce nécessaire ? Nous le faisons.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Le laboratoire demandait une restriction chez le patient observant à un traitement, et pour lequel une SDE persiste. Voulez-vous le préciser dans la stratégie thérapeutique ou l'appliquer sur le SMR ?

M. le P^r KOUZAN.- Cela me semble légitime.

[REDACTED], pour la HAS.- Le professeur Trzepizur l'a évoqué avec les 28 jours consécutifs où on vérifie que l'on est appareillé en moyenne au moins quatre heures par nuit.

M. le P^r DUFOUR.- Cela paraît indispensable, puisque cela fait partie des critères.

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr, dans ce périmètre restreint.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR insuffisant : 18 voix

Abstention : 2

Le deuxième vote porte sur l'ISP. Les revendications sont un SMR important et une ASMR de niveau IV.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et le miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 17 voix

Reconnaissance d'IPS : 1 voix

Abstention 2

SMR important : 13 voix

SMR modéré : 3 voix

SMR faible : 2 voix

Abstention 2

ASMR IV : 10 voix

ASMR V : 8 voix

Abstention 2

SMR insuffisant en miroir : 18 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Bernard, à juste titre, soulevait le problème des prescripteurs. Il avait été indiqué qu'au moins pour le syndrome d'apnée du sommeil, il fallait que la prescription initiale soit hospitalière, réservée aux spécialistes en neurologie, pneumologie, ou titulaires de la formation spécialisée transversale sommeil et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED], est-ce l'AMM ?

[REDACTED], pour la HAS.- C'est exactement ce que dit l'AMM. Je vous le mets en commentaire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a pas besoin, si c'est ce que dit l'AMM. C'est par là.

M. le P^r GUILLOT.- C'est bon.

M. le D^r KOUZAN.- Sur l'hospitalière, est-ce vraiment hospitalier, dans l'AMM ? Cela me semble très restrictif pour le SAHOS.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, ce n'est pas forcément hospitalier. « Médicaments de prescriptions réservées aux spécialités en neuro-pneumologie ou titulaires de la formation spécialisée. » Cela peut être en libéral.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est « prescription initiale hospitalière ».

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. C'est la première prescription qui est hospitalière, mais le reste ne l'est plus.

M. le D^r KOUZAN.- J'é mets une restriction dessus, pour la SAHOS. C'est le même problème abordé lors des sujets précédents. Il faut un an de délai de rendez-vous et il y a, en dehors de l'hôpital, des centres qui s'occupent du sommeil, qui sont totalement compétents, de même que des spécialistes.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M. le P^r DUFOUR.- Je pense que dans la stratégie, il faudrait préciser ce qu'est l'observance. Ce qui était dans l'étude était complètement flou. Quatre heures toutes les nuits pendant 28 jours, d'accord, mais il faut le préciser.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous pouvons mettre en pied de page de la définition observance de rappeler les critères.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous sommes dans le SMR, c'est un vote restrictif. Ce sera dans le SMR.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est le problème de la primo-prescription hospitalière. Nous n'avons pas tranché. C'est dans le libellé de l'AMM. Il est difficile d'élargir.

M. le P^r GUILLOT.- Compte tenu du risque de mésusage, si la prescription est large, il faudra une étude sur qui a prescrit cela d'ici deux à trois ans. Il y aura une telle pression des patients pour savoir s'il faut prendre un comprimé plutôt que la machine que ce sera la facilité. La machine a très peu d'effets secondaires, voire pas.

M. le P^r CLANET.- Serge a raison. Il y a des centres du sommeil, parfois libéraux, avec des gens très compétents, qui exercent parfois en même temps dans les hôpitaux. Il faut bien faire attention que la prescription hospitalière, c'est une prescription dans des établissements hospitaliers.

M. le P^r GUILLOT.- Ce n'est pas hôpital au sens CH, CHU, c'est établissement de santé, qui soit public, privé, coopératif. Le mésusage sera catastrophique pour ce produit.

M. le P^r CLANET.- Ce sont les centres du sommeil, qui sont privés ou publics et cela va très bien.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela paraît-il clair ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, je n'ai pas bien entendu. Il y a pas mal d'écho. Cela s'entend comme établissement de santé. Nous pourrions rappeler que, compte tenu du mésusage et de l'importance de monitorer l'observance, puisque c'est en co-administration avec la PPC, vous rappelez qu'il faut une prescription initiale dans les établissements de santé, incluant les centres de prise en charge de la maladie du sommeil, avec mise en place d'une étude d'usage.

M. le P^r GUILLOT.- Cela m'irait très bien.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela dépasse le libellé restrictif hospitalier. Nous disons « centres de santé ».

M. le P^r DUFOUR.- Qui a le droit de prescrire la PPC ?

M. le D^r KOUZAN.- Elle est prescrite par des pneumologues ou des gens qui ont une spécialisation dans le sommeil.

M. le P^r DUFOUR.- Ça ne peut-il pas être les mêmes ?

M. le D^r KOUZAN.- C'est mon argumentaire. Je plaide pour cela.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ce que nous disons.

M. le P^r DUFOUR.- Ce n'est pas un problème.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, c'est exactement ce qui est mentionné dans l'AMM. Vous êtes tous d'accord.

M. le D^r LACON.- Beaucoup de généralistes sont maintenant formés sur les troubles du sommeil et prescrivent des PPC.

M. le P^r GUILLOT.- Nous touchons un sujet délicat, universitaire, mais les formations, les FST vont donner des spécialités, mais elles ne sont pas fonctionnelles pour l'instant, mais les DU ne donnent pas de compétences. Si nous ouvrons cette boîte de Pandore de la compétence, nous ne sommes pas sortis de l'auberge.

M. le P^r DAUBERT.- Les DU doivent disparaître avec l'ouverture des FST.

M. le D^r LACON.- Il y a une habilitation faite par les CNP, avec le décret ministériel, et le CNP de médecine générale valide.

M. LE PRÉSIDENT.- Là, on ne se mouille pas. Nous disons : « Prescription initiale en centre de santé, plus réservé aux spécialistes en neuro, pneumo, etc. » Cela correspond à ce que nous disons tous. Si nous entrons dans les DU, FST, nous ne sommes pas sortis. Nous proposons un libellé et nous validons la fois prochaine.

M. le P^r DUFOUR.- Dans le texte, il faudra mettre la remarque de Jean-Claude Daubert sur le fait que nous n'avons pas démontré que cela avait un intérêt en diminuant les problèmes cardiovasculaires.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons bien fait le point et il faudra marquer qu'il faut une surveillance importante, cardiovasculaire, des patients SAHOS avec ce médicament, puisqu'ils sont à risque cardiovasculaire élevé. Il faut un suivi précis.

M. le D^r KOUZAN.- C'est une surveillance tensionnelle.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Exactement. Nous pourrions le préciser. Vous attirez l'attention dans cette population d'une surveillance tensionnelle.

M. le P^r CLANET.- Cardiovasculaire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, et rapprochée, chez les patients à risque.

M. le D^r KOUZAN.- Ce qui montre le mésusage, c'est que les PPC sont toutes surveillées électroniquement et le remboursement s'arrête quand l'observance est moins de quatre heures par nuit. C'est bien balisé.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons clore la discussion.