



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 janvier 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. OZAWADE – Examen – Inscription (CT)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Concernant ce dossier, il n’y a pas de dépôt. Concernant notre expert, il n’a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d’intérêts. Je le fais entrer.

(Wojciech Trzepizur rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Trzepizur. Merci de vous joindre à nous pour cette expertise d’OZAWADE. Je vais d’abord donner la parole à notre chef de projet et ensuite nous vous écouterons. Nous aurons ensuite deux rapporteurs internes, un pour la méthodologie, le Professeur Chevret, et un pour les aspects plus pneumologiques, le Docteur Kouzan.

Michel Clanet, Vice-Président.- Pierre, excuse-moi, pour les prises de parole est-ce que c’est la main ou le tchat ?

Pierre Cochat, Président.- C’est comme vous voulez. Je crois que je vais faire la main. Tu as raison de poser la question parce qu’il y en a qui n’ont pas accès au tchat. Je vous le dis pour que vous le sachiez, je ne peux avoir sur mon écran que les mains ou le tchat. C’est-à-dire que si je dis que ce sont les mains, je ne verrai pas le tchat. Nous allons donner priorité à la main parce que c’est ce qui est le plus objectif et cela évite de dériver sur le tchat. Je vais prendre les mains et nous verrons s’il y a un problème en cours de route.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Si on n’a pas accès au tchat, il faut désinstaller et réinstaller la nouvelle version de Teams et à ce moment-là, cela marche.

Pierre Cochat, Président.- Je vous avoue que je préfère le tchat, parce que si vous respectez bien la règle du jeu et que vous ne mentionnez que les prises de parole, cela permet aussi, de temps en temps, d’insérer un commentaire qui peut être important et qu’il ne faut pas que je rate. Personnellement, je préfère le tchat. Voilà. Je ne sais pas si un ou deux d’entre vous veulent se prononcer. Il faut que nous décidions. Serge est d’accord.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Après, il faut faire attention à ce qu’on met dans le tchat.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait, c’est sous réserve de ce que l’on met dans le tchat mais je vous le redis, on ne met que les prises de paroles ou les éléments urgents comme il a pu y en avoir parfois. Cela peut être important.

François Lacoïn, membre de la CT.- Cela permet aux experts de faire des commentaires, par exemple.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait. Nous allons rester sur le tchat si cela ne vous ennuie pas. Cela veut dire que nous ne sommes pas sur les mains puisque je ne vous verrai pas. Essayez de rester disciplinés comme vous l’avez toujours été.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Pour information, il a juste mis dans le tchat qu'il avait un problème de son et qu'il se reconnectait.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il s'est reconnecté. Est-ce qu'il nous entend ?

Pierre Cochat, Président.- Monsieur Trzepizur, nous entendez-vous ?

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Non, il ne nous entend pas. Je pense qu'il est en train d'appeler quelqu'un.

Wojciech Trzepizur.- Je suis désolé, je ne sais pas ce qu'il se passe. Je vous vois et je ne vous entends pas du tout. J'ai tout essayé mais cela ne marche pas, alors que cela marchait très bien d'habitude.

Pierre Cochat, Président.- Ce n'est pas grave. L'essentiel est que nous trouvions une solution alternative. Déjà, je vous remercie de nous consacrer un peu de temps. Nous allons voir le dossier d'OZAWADE, qui va d'abord être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous vous passerons la parole et nous aurons ensuite deux experts internes à la commission qui donneront aussi leur avis, le Professeur Chevret pour la méthodologie et le Docteur Kouzan pour les aspects pneumologiques du dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous voyez aujourd'hui l'inscription de la spécialité OZAWADE, une spécialité à base de pitolisant, dont l'indication AMM est la suivante. OZAWADE est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes présentant un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil parmi lesquels deux populations étaient discernées :

- une première population de patients dont la somnolence n'a pas été traitée de manière satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue des voies aériennes ;
- une seconde population, correspondant aux patients ne tolérant pas ce traitement.

Il s'agit d'une inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités. OZAWADE a fait l'objet d'une ATU de complément qui a débuté le 14 juin 2021 dans une indication restreinte de l'AMM, à savoir chez les patients dont la somnolence diurne excessive n'a pas été traitée de manière satisfaisante par une thérapie primaire du SAHOS telle que la PPC, et étant en échec de l'alternative médicamenteuse, qui est le solriamfetol, ou ne pouvant recevoir ce traitement pour des raisons de tolérance. Je vous parlerai du solriamfetol juste après.

Concernant les conditions de prescription et de délivrance, OZAWADE est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pneumologie ou titulaires de la formation spécialisée transversale sommeil ou aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Par contre, le renouvellement de prescription est non restreint.

Il est à noter qu'en France, nous disposons actuellement de la spécialité WAKIX, à base de pitolisant, qui est disponible mais dans une indication autre, qui est l'indication de narcolepsie.

Je fais une rapide présentation de la stratégie thérapeutique, qui sera reprise par notre expert. Dans le SAHOS, les patients auront tout d'abord des mesures hygiénodététiques qui s'appliqueront à l'ensemble de ceux-ci. Le traitement de référence est la ventilation nasale par PPC. En seconde intention, les orthèses d'avancée mandibulaire peuvent être proposées après refus ou intolérance de la PPC. Enfin, en alternative, il y a également les interventions chirurgicales qui existent également. Il est à savoir qu'il y a une alternative médicamenteuse, le SUNOSI, à base de solriamfetol, qui a été évaluée par la CT le 24 juin 2020.

Je fais un bref rappel de l'évaluation de la spécialité SUNOSI par la CT à l'époque. L'indication AMM du SUNOSI était l'amélioration de l'éveil et la réduction de la somnolence diurne excessive chez les patients présentant un SAHOS dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que PPC. La CT a restreint son remboursement en distinguant deux populations de patients selon l'observance ou non d'un traitement primaire. À l'époque, la CT a octroyé à SUNOSI un SMR important chez les patients observant un traitement primaire, avec une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique associée, et un SMR insuffisant en miroir chez les patients non observants à un traitement primaire du SAHOS.

Aujourd'hui, pour la spécialité OZAWADE, à base de pitolisant, la demande d'inscription repose principalement sur deux études qui sont des études de schémas similaires. Ce sont des études multicentriques de phase 3, de supériorité, randomisées en double aveugle versus placebo. En termes de critères d'inclusion, les patients devaient avoir un SAHOS modéré à sévère. Ces deux études diffèrent de par le fait que la première étude concernait des patients ayant été observants au traitement par PPC et présentant une somnolence diurne excessive résiduelle, tandis que dans la seconde étude, il s'agissait de patients qui devaient refuser d'être traités par PPC et se plaignant d'une somnolence diurne excessive. Il est à noter que pour cette deuxième étude, HAROSA II, le motif de refus de PPC n'était pas décrit dans les études.

Les patients ont été randomisés dans ces deux études selon un ratio d'allocation 3 : 1 pour recevoir durant une phase en double aveugle de 12 semaines du pitolisant ou du placebo. Ensuite, ils recevaient du pitolisant durant une phase de suivi en ouvert pendant 40 semaines. En termes d'effectif, on avait 244 patients dans la première étude HAROSA I sous PPC, et 268 patients, dans la seconde étude, HAROSA II, sans PPC.

Le critère de jugement principal évalué a été la variation de l'échelle de somnolence d'Epworth, qui a été évaluée à 12 semaines dans la population ITT avec une méthode d'imputation des données manquantes selon la méthode LOCF. On peut noter, parmi les principales caractéristiques à l'inclusion, que les patients avaient un indice d'apnée-hypopnée moyen de 4 sous PPC pour l'étude HAROSA I et un indice d'apnée hypopnée moyen de 50 versus 47 lors du diagnostic de SAHOS pour l'étude HAROSA II sans PPC. En termes de score ESS moyen, on avait un score ESS moyen de 15 dans la première étude et de 16 dans la seconde étude.

En termes de résultat sur le critère de jugement principal, pour ces deux études la supériorité du pitolisant a été démontrée par rapport au placebo sur le critère de jugement principal de variation du score ESS à 12 semaines par rapport à l'inclusion, avec pour la première étude une variation moyenne de -9 points versus -6,7 points, soit une différence moyenne estimée

de -2,6 points en faveur du pitolisant, et, pour la seconde étude, une variation moyenne de -6,3 points versus -3,6 points, soit une différence moyenne estimée de -2,8 points pour le pitolisant.

En termes de profil de tolérance on a observé, au cours des deux études cliniques, un pourcentage de patients présentant un événement indésirable de 30 % à 47 % dans les groupes pitolisant versus 25 % à 33 % dans les groupes placebo. Les principaux événements indésirables ayant été rapportés ont été les céphalées, avec 9 % à 15 % selon l'étude, et l'insomnie avec 3 % à 9 % selon l'étude.

Il est à noter qu'il y a eu deux décès, au cours de l'étude HAROSA II, qui correspondent à l'étude sans PPC :

- un événement indésirable grave de défaillance cardio-pulmonaire fatal qui a été rapporté au cours de la phase en double aveugle et considéré comme peu probablement lié au pitolisant ;
- un événement indésirable grave de syndrome de la mort subite au cours de la phase en ouvert et considéré également comme probablement non lié au traitement.

En termes de risques identifiés au PGR, on voit qu'il n'y a aucun risque important identifié pour ce médicament. Concernant les risques importants potentiels, on peut noter notamment les événements cardiovasculaires, y compris l'allongement de l'intervalle QT et les risques à long terme d'augmentation du poids corporel. Il est à noter que dans le cadre du PGR, une étude PASS est programmée afin d'évaluer la tolérance cardiovasculaire et la tolérance à long terme chez les patients présentant un SAHOS.

Je finis avec les revendications du laboratoire pour l'inscription de ce dossier. Comme vous l'avez vu, l'indication AMM comporte deux types de population dont la deuxième population est une indication supplémentaire au comparateur SUNOSI, l'indication d'intolérance au traitement primaire du SAHOS.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique, dans la première population de patients correspondant aux patients dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par le traitement primaire, un alignement avec le SUNOSI, à savoir un SMR important chez les patients observants, une ASMR IV et une absence de revendication chez les patients non observants. Dans la seconde population, les patients intolérants, il revendique un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie.

Pour expertiser ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Trzepizur du CHU d'Angers. Serge Kouzan nous apportera également des éléments d'information sur ce dossier. Nous avons interrogé Sylvie Chevret car une analyse combinée des deux études fournies a été réalisée par le laboratoire. Je vous laisse la parole.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Monsieur Trzepizur, c'est à vous.

Wojciech Trzepizur.- Merci beaucoup. Je vais reprendre un peu. C'est vrai que cela ressemble beaucoup à la présentation que je vous avais faite sur le solriamfetol. Si on reprend la problématique de la somnolence, comme je l'ai mis dans mon rapport, il faut bien se rappeler

que la somnolence est finalement assez fréquente lorsqu'on se sert du score d'Epworth. Nous avons des données épidémiologiques extrêmement précises, récentes et sur une population qui nous ressemble, celle du canton de Lausanne, en Suisse, où ils ont fait une très belle étude épidémiologique.

On sait donc que c'est pratiquement 10 % de la population générale qui est somnolente. Il faut bien se rappeler que le syndrome d'apnée du sommeil n'est qu'un élément parmi d'autres qui peuvent engendrer de la somnolence et que les principales causes sont plutôt psychiatriques ou d'hygiène de sommeil. La corrélation entre les apnées et la somnolence est quelque chose qui reste assez lâche.

Une fois que l'on a dit cela, la problématique existe quand même. Le syndrome d'apnée du sommeil concerne énormément de patients. En principe, il se définit à la fois par des symptômes et un IAH élevé. Comme je l'ai fait remonter dans mon rapport, je pense qu'il est important de préciser qu'il y a un problème entre la définition et la vraie association entre les apnées et les symptômes. C'est-à-dire qu'actuellement, considérer un IAH à 6 comme étant pathologique est totalement déraisonnable, je pense, et on ne peut pas attribuer des symptômes à un IAH aussi bas.

Tout cela s'explique par des changements dans les techniques de mesure de cet IAH. Les définitions remontent déjà aux années 1990 où les techniques de détection étaient bien différentes de ce que l'on utilise aujourd'hui. Nous sommes beaucoup plus fins dans nos capacités de détection des apnées, ce qui fait qu'effectivement, à 5, comme je vous l'ai fait remonter, c'est jusqu'à 80 % des adultes de sexe masculin notamment. Je pense qu'il faudrait donc au moins revoir cet IAH.

Néanmoins, si on prend les symptômes, parmi lesquels la somnolence, mais qui n'en est pas l'unique, et l'IAH au-dessus de 15, on arrive quand même à une prévalence d'environ 10 %, avec aujourd'hui plus de 1 million de patients traités. Cela reste toujours très vague, mais dans la majorité des études, on considère qu'il y a entre 30 % et 50 % de patients qui ne sont pas correctement traités, soit pour des histoires de refus de traitement qu'il est difficile de préciser, et je dirais que dans la pratique courante ce n'est pas le plus gros souci, soit pour des problèmes de tolérance de traitement, et là c'est effectivement une vraie problématique.

Le traitement de référence qu'est la pression positive continue reste quelque chose d'extrêmement contraignant. On est bien loin des médicaments habituels. Pour des raisons à la fois de claustrophobie et d'intolérance au matériel, de nombreux patients ne supportent pas ce traitement actuellement.

Dans la stratégie de prise en charge, de toute manière nous avons quelques autres outils, même s'ils ne sont pas si nombreux que cela. On peut proposer au patient l'alternative principale qui est l'orthèse d'avancée mandibulaire, mais tout cela est soumis à un état buccodentaire qui doit être favorable. Pratiquement un patient sur trois, ou un patient sur deux, ne peut pas bénéficier de ce type de traitement.

Dans de rares cas, on a des propositions chirurgicales, mais qui restent extrêmement restreintes. On fait opérer assez rarement les gens. Il y a des traitements alternatifs, mais qui ne sont pas pris en charge actuellement, comme le traitement d'éventuels syndromes

d'apnées du sommeil positionnels, donc des patients qui ne feraient des apnées que sur le dos, pour faire simple, et il y a donc des techniques très mécaniques pour éviter que les patients ne se mettent sur le dos.

Enfin, il y a quand même un développement qui existe actuellement, notamment la stimulation des muscles qui servent à garantir la rigidité du pharynx, mais qui actuellement n'est pas non plus remboursée non plus. On ne la pratique que dans deux centres en France, mais il y a des techniques qui sont en train un peu de se développer.

Actuellement, les deux problèmes existent. Il y a à la fois les patients qui restent somnolents sous PPC, et là on se retrouve dans une problématique très proche de celle du solriamfetol, et je pense que globalement on a des résultats assez comparables. Pour l'instant, on ne peut pas vraiment différencier ces deux molécules. Il y en a une, le solriamfetol, qui semble un peu plus efficace en termes de diminution de la somnolence, mais elle est peut-être un peu moins bien tolérée et avec quelques répercussions cardiovasculaires supplémentaires, alors que le pitolisant semble un peu moins efficace mais avec un impact sur le score d'Epworth qui reste pour moi tout à fait significatif. Au-dessus de 2, on considère que l'on est dans quelque chose de significatif et qui est donc assez proche de ce que l'on obtient avec la pression positive continue dans les études randomisées.

Concernant l'analyse des deux études, elles ont déjà été largement présentées donc je ne reviendrai pas trop dessus. En comparaison avec le solriamfetol, le pitolisant a proposé de façon un peu plus large l'inclusion de patients avec des comorbidités cardiovasculaires, sauf vraiment instabilité cardiaque récente.

Concernant la population cible, c'est ce que je vous avais déjà un peu fait remonter. S'il y a 1 million de patients traités qui correspondent aux 70 % des patients qu'on aurait aimé traiter, il faut retrouver les 30 % à 50 %, donc on doit être aux alentours de 500 000 personnes. La mise en garde, c'est effectivement ce que j'ai lu dans les revendications du laboratoire, à savoir de retenir le syndrome d'apnée du sommeil dans sa globalité, c'est-à-dire dans ce cas-là un IAH au-dessus de 5, et on se retrouve alors avec une population beaucoup plus importante. Je n'ai pas de chiffre précis, mais là on compte des personnes par millions.

Je pense que dans ce cas, on se retrouve devant une autre problématique. Comme je vous l'ai dit tout à l'heure, je pense que chez quelqu'un qui a un IAH à 6 et qui est somnolent, il faut bien sûr chercher d'autres causes et on ne peut pas attribuer cette somnolence aux apnées du sommeil. En conclusion, je dirais que vis-à-vis des patients qui sont somnolents sous PPC, je pense que cette molécule est tout à fait comparable et que l'on n'a pas d'élément scientifique pour la distinguer du solriamfetol aujourd'hui. Ce serait une alternative à ce type de traitement sans avantage notable.

Peut-être que l'avantage notable, ce sont des signaux plutôt positifs en termes cardiovasculaires et une molécule qu'on connaît assez bien dans le milieu du sommeil puisqu'on l'utilise et qu'on la connaît bien de par son indication dans la narcolepsie. La nouveauté, pour la communauté pneumologie et somnologie, serait d'avoir un traitement symptomatique de la somnolence chez les patients apnéiques. Ce serait un grand changement dans nos pratiques, puisque nous n'avons jusqu'ici que des traitements que l'on pourrait appeler étiologiques, où on lutte contre l'apnée du sommeil soit par la machine soit par

l'orthèse d'avancée mandibulaire principalement. Il n'existe aucun traitement symptomatique aujourd'hui proposé.

Je pense que cela peut être un vrai plus, qui nécessite quand même que l'on ait fait tout le travail, c'est-à-dire d'une part de s'être assuré que les patients soient intolérants et que tout a été mis en œuvre pour les rendre tolérants avant de juger de l'intolérance, et dans un second temps de s'être bien assuré que la somnolence soit bien attribuable aux apnées et qu'il n'y ait pas d'autres causes. Traiter de façon symptomatique, pourquoi pas, mais avec peut-être des restrictions, en tout cas en termes de prescription initiale, qui me paraîtraient assez nécessaires dans ce cas.

Après, il y a la question qui se pose toujours, puisqu'on a toujours décrit le syndrome d'apnée du sommeil comme un potentiel facteur de risque cardiovasculaire. Il faut juste rappeler que jusqu'ici, tous les traitements que nous avons à notre disposition n'ont pas démontré une diminution du risque, donc je ne pense pas que l'on prenne de risque majeur à traiter de façon symptomatique les apnées du sommeil, puisque si c'est un facteur de risque, de toute manière il n'est pas modifiable par les techniques de traitement classique. Par conséquent, je ne pense pas qu'il y ait un surrisque majeur à cette nouvelle façon de prendre en charge les patients.

Voilà ce que je pouvais vous dire.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Vos commentaires sont très intéressants. Je vais peut-être passer la parole à Serge, avant Sylvie, si vous êtes d'accord.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Je vais essayer de ne pas faire de redite. Je suis d'accord avec tout ce qu'a dit Monsieur Trespazur. J'ai préparé des diapositives pour comparer un peu les deux molécules qui arrivent quasiment en même temps, même si on a vu le solriamfetol en 2020, et un certain nombre de collègues ne sont donc pas familiers avec cette molécule.

La première diapositive, c'est juste pour donner des caractéristiques de fond. En gros, le pitolisant que nous voyons aujourd'hui est un agoniste inverse de l'histamine H3. Il augmente l'activité des neurones histaminergiques alors que le solriamfetol est un sympathomimétique qui augmente la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Un point à souligner est qu'aucun de ces deux ne constitue un traitement pathogénique de l'apnée du sommeil, à l'opposé des autres options thérapeutiques qui ont été mentionnées tout à l'heure. En ce qui concerne le potentiel addictif, pour le pitolisant il ne semble pas exister. Pour le solriamfetol, il est sensible-t-il non nul, et aux États-Unis il est dans la même classe que les benzodiazépines.

En ce qui concerne un effet cardiovasculaire potentiel, il y a un petit effet QT mais modeste pour la molécule que nous voyons aujourd'hui, alors que pour le solriamfetol il peut y avoir une augmentation de la pression artérielle. Les patients qui sont instables sur le plan cardiovasculaire doivent être exclus, mais en fait, c'est exactement la même chose pour le pitolisant dans les critères d'inclusion des essais cliniques, puisque dans les deux molécules il y avait presque la moitié des patients qui avaient une hypertension artérielle contrôlée. Dans un cas il y avait une exclusion de ceux qui avaient des antécédents cardiovasculaires significatifs depuis plus d'un an alors que de l'autre côté, c'est plus de six mois. En gros, il n'y a pas un déséquilibre majeur entre les indications et les contre-indications dans les inclusions

des essais, même si en fait le pitolisant n'a pas de contre-indication cardiovasculaire alors que le solriamfetol en a.

Sur la diapositive suivante, dans le solriamfetol, il y avait un tout petit chaland de patients qui avaient d'autres traitements que la PPC, et 30 % des patients ne prenaient plus le traitement quel qu'il soit, ou ce traitement était étiqueté non efficace, alors qu'en ce qui concerne le pitolisant, la compliance était semble-t-il de 100 % dans l'essai HAROSA I. Par contre, dans le deuxième essai, l'un des critères d'inclusion était un refus de PPC. En fait, c'est peut-être une tentative d'accroître le chaland de patients pouvant relever du médicament, mais les autorités d'enregistrement n'ont pas suivi, d'autant plus qu'il n'y avait aucune documentation des motifs du refus. Ce pouvait être soit une intolérance soit un refus de confort. Dans les deux cas, Monsieur Trzepizur l'a rappelé, il faut toujours exclure les autres causes de somnolence par une démarche très rigoureuse et toujours extensive.

C'est vrai que le pitolisant a un cran d'efficacité en deçà du solriamfetol puisque quand on prend l'Epworth, la diminution par rapport au placebo est d'un côté de 4,5 et de l'autre de 4,5 en sachant que je vis avec la notion que le seuil médicalement pertinent est de 3, même si Monsieur Trzepizur pense que c'est plutôt 2 actuellement. Toujours est-il qu'il y a vraiment un petit différentiel d'efficacité que l'on retrouve aussi sur les tests objectifs puisque les tests objectifs étaient améliorés d'un côté, et pas améliorés de manière statistique de l'autre.

Concernant la tolérance, il y a eu une petite augmentation de l'hypertension de manière significative dans 2,3 % des cas pour le solriamfetol. Pour le pitolisant, il n'y a pas d'événement particulier. Je retiens quand même, cela m'avait un peu échappé, le fait qu'il y ait eu deux décès sous pitolisant. Je pense que les études post-inscription vont devoir vérifier que ce sont juste des événements qui n'ont aucun lien parce qu'avec 2 sur 300 ou 400, on ne peut pas exclure que ce soit un bruit de fond ou qu'il y ait quelque chose en lien avec la molécule.

En relisant la diapositive suivante, je me rends compte qu'elle est compliquée. Concernant l'AMM, il y a un point commun. Ce sont les patients dont la somnolence n'a pas été traitée de manière satisfaisante. Par contre, pour la molécule que nous examinons aujourd'hui, il y a en plus « ne tolérant pas ce traitement ». Je pense qu'il est important de bien cadrer cette définition pour éviter les dérives. Déjà, dans l'AMM, le refus de la PPC a été exclu. C'est déjà un point pour cadrer et pour éviter les dérives. Il y a aussi la mention dans le RCP que le traitement primaire quel qu'il soit, principalement la PPC actuellement, doit être premièrement maintenu, ou, deuxièmement, régulièrement reproposé. Je pense que dans la place dans la stratégie thérapeutique, dans le document que nous allons produire, il faudrait appuyer sur le fait qu'il y a un algorithme rigoureux de définition d'une intolérance vraie qui doit être fait.

J'ai déjà parlé des contre-indications. J'ai déjà parlé du potentiel d'abus.

Sur la dernière diapositive, j'indique que les deux médicaments ont un rapport efficacité/tolérance un peu similaire mais avec des numérateurs et des dénominateurs un peu différents. Le solriamfetol est un peu plus efficace et moins bien toléré, même si cette moins mauvaise tolérance est relative. Il y a quand même un potentiel d'abus qui doit être surveillé. À l'inverse, le pitolisant est un peu moins efficace et un peu mieux toléré, même s'il va quand même falloir faire attention à ces deux décès dans les études post-inscription.

Dans mon rapport, je proposais qu'on les valorise de manière identique ou que l'on mette un SMR modéré compte tenu du fait que l'efficacité est un cran en dessous. Pour le moment, je pense qu'on ne peut pas prioriser l'un ou l'autre. La place relative sera affinée par le futur et l'étude post-inscription doit un peu calquer celle du solriamfetol pour documenter qu'il n'y ait pas une dérive vers une prescription de facilité à la place d'un traitement étiologique de l'apnée du sommeil.

J'ai fini.

Pierre Cochat, Président.- Merci, Serge. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Bonjour. On m'a demandé de regarder l'analyse groupée des deux études. En préambule, je voulais vous souligner un fait sur les essais qui m'a frappée et dont vous n'avez absolument pas parlé. C'était des essais randomisés 3 x 1 parce qu'il y avait 3 doses du pitolisant, 5, 10 ou 20 milligrammes pendant la période de double aveugle même si après, dans la phase de prolongation, j'ai l'impression que tout le monde recevait 20 milligrammes. Il me semble que le laboratoire a eu l'AMM sur la base de 20 milligrammes, mais je trouve que le dossier est très mal présenté sur les comparaisons de ces trois groupes de pitolisant.

Cela dit, l'analyse groupée, qu'ils appellent de manière un peu impropre une méta-analyse, a pour but deux choses. La première était de donner un effet groupé pour avoir une estimation plus précise de la taille de l'effet du pitolisant. La deuxième était d'évaluer la différence d'efficacité selon la population, traitée ou non par PPC. Je trouve que la justification d'une analyse groupée a un sens de vouloir réunir les deux études pour être plus précis, si ce n'est que ce que j'ai trouvé un peu maladroit, c'est de donner en objectif secondaire le fait de vouloir comparer leur efficacité, dans la mesure où s'il y a une différence d'efficacité, la signification d'un effet estimé sur la base des deux études réunies n'a pas de sens.

Cela dit, c'est fait proprement. Il y a des hétérogénéités en dehors des traitements par PPC entre les deux populations, comme vous l'avez dit tout à l'heure, sur les valeurs de base des scores ESS, Osler et AHI, mais manifestement cela ne conduit pas à une interaction significative entre l'effet mesuré sur les deux études.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est qu'ils ont changé le critère de jugement pour évaluer l'effet sur les deux études groupées, et on ne sait pas trop si cela a été fait a posteriori, une fois réalisée l'analyse de regroupement des deux études, ou non. Cela reviendrait quand même à dire que potentiellement, on a introduit un biais dans l'estimation de cet effet.

Par rapport aux données manquantes, l'analyse a été aussi modifiée, et je trouve que c'est une bonne chose parce que l'approche LOCF, qui consiste à garder le score initial lorsqu'on ne dispose pas de mesure au cours du suivi, est montrée comme apportant une réponse peu adéquate à la prise en compte des données manquantes alors que l'imputation multiple est préférable. De ce point de vue, cela me semble correct.

Pour conclure, je pense que le fait de réaliser une analyse groupée repose sur l'absence d'hétérogénéité entre les études. Sur un plan clinique, on a l'impression que cette hypothèse est violée. Sur un plan statistique, il n'y a pas d'argument en faveur d'une hétérogénéité ce

qui fait que leur estimation d'un effet global a un sens. Cela plaide donc pour un effet de l'ordre de 3 points sur l'échelle ESS en faveur du groupe traité, même si la dose reçue par les malades me semble très peu décrite.

Voilà. Je n'ai rien à ajouter.

Pierre Cochat, Président.- Merci, Sylvie. J'ai juste une question. Tu as parlé de l'approche LOCF. Je ne sais pas ce que c'est.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Cela signifie last observation carried forward. Cela veut dire que lorsque tu as une donnée manquante sur un critère de jugement, tu prends la dernière mesure disponible, « carried forward ». Les gens ont montré que c'était source de biais dans l'estimation d'un critère de jugement de pénaliser les gens en leur gardant la valeur initiale.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Merci. Il y a une première question de Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci de me donner la parole, et encore plus à nos experts internes et externe pour ces excellentes présentations. Serge, c'est à toi que s'adresse cette remarque. Je crois que tu as pu affiner les choses dans la présentation orale et dans ton PowerPoint, mais tu indiquais dans ton rapport que la taille de l'effet, l'efficacité, était différente pour les deux molécules qui ont été présentées. Cela revient à faire des comparaisons indirectes avec des problèmes de transitivité sur les populations. Pourrais-tu préciser à nouveau ce point ? Penses-tu vraiment que l'on puisse affirmer qu'une molécule est moins efficace qu'une autre ou qu'il faut faire état d'une certaine incertitude sur ce sujet ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bien sûr, cela n'a aucune validité statistique. Je constate juste que le différentiel d'Epworth dans les deux essais versus placebo n'est pas du même ordre de grandeur.

Le deuxième élément, c'est que pour une des molécules il y a une modification qui passe le seuil cliniquement pertinent de test objectif, en sachant que l'Epworth est un questionnaire subjectif de patients, alors que dans la molécule que l'on voit aujourd'hui, les tests objectifs ne sont pas modifiés, même si ce n'était pas les mêmes que ceux pour la première molécule. Là, en l'occurrence, c'est un test de maintien de l'éveil. Il y a une petite différence qui n'est pas significative. Ils font plusieurs tests en disant « oui, mais ce n'est pas significatif dans ce truc-là, mais c'est significatif si on prend l'âge du capitaine », etc.

Je suis d'accord que la comparabilité statistique n'est pas faisable. Néanmoins, nous avons deux molécules, dont l'une passe certaines barrières et pas l'autre. Je refile le bébé aussi à Monsieur Trzepizur, mais je pense que nous sommes un peu d'accord pour dire qu'il y en a une qui est un tout petit peu moins efficace, sans potentiel addictif, et l'autre plus efficace mais avec un petit potentiel addictif et avec une tolérance cardiovasculaire qui nécessite une surveillance de tension artérielle.

Wojciech Trzepizur.- Nous sommes complètement d'accord. Concernant les tests objectifs, la différence avec le solriamfetol, c'est qu'ils exigeaient un test pathologique de maintien d'éveil

pour être inclus. C'est-à-dire que les patients devaient être somnolents et avoir une vigilance altérée pour le solriamfetol.

Le test d'Osler était pratiqué pour le pitolisant, mais il n'y avait pas de critère à l'inclusion de test pathologique. Il est très difficile de les comparer à ce stade, et effectivement pour le pitolisant le choix a clairement été fait de passer en secondaires les tests objectifs, et un test d'Osler qui est d'ailleurs très peu utilisé en clinique. Autant, le test de maintien d'éveil est quelque chose que l'on pratique au quotidien, autant, le test d'Osler, à ma connaissance, je m'en sers surtout en termes de recherche.

L'objectif est de prescrire visiblement sur des symptômes, encore plus que pour le solriamfetol, et de s'éloigner de la possibilité d'exiger un test objectif, ce qui pourrait être discuté, mais là nous en avons pour des heures avant de prescrire ce type de médicament. Comme on ne l'a déjà pas fait pour le solriamfetol, je ne pense pas que ce soit le débat du jour.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Serge Kouzan avait un autre commentaire à faire.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui. C'était juste pour donner la précision à Sylvie qu'il y avait une période de titration dans cet essai, donc on commençait par une dose faible et on augmentait jusqu'à 20 milligrammes avec des possibilités de revenir en arrière. C'est pour cela qu'il y a plusieurs doses, mais en fait c'est juste une titration ascendante.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais ils disent qu'il y a 70 % des malades qui sont arrivés à 20. Cela sous-entend que certains ne sont pas allés jusqu'à 20.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ils ne sont pas allés jusqu'à 20 parce que l'effet clinique était estimé correct.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, donc tout le monde n'a pas eu besoin de la dose pleine. C'est ce que je voulais dire.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Tout à fait.

Pierre Cochat, Président.- François Lacoïn ?

François Lacoïn, membre de la CT.- Ma question rejoint ce qui a été dit précédemment. C'est sur l'échelle d'Epworth que je me pose des questions, sur la validation de l'échelle. On voit qu'elle est utilisée dans toutes les études, là c'est le critère principal d'évaluation. Pour autant, j'ai l'impression que là, on est avec une « incertitude » relativement importante sur la significativité et la pertinence clinique du delta.

On parle de 3, on parle de 2. Finalement, ce n'est pas beaucoup, mais si c'est 3, on est en dessous dans le protocole que nous voyons. Si c'est 2, on est au-dessus. J'aimerais avoir un peu plus de précision sur cette validation de l'échelle et sur la pertinence des variations qui me paraissent quand même un peu limites, pas très importantes. C'est important, parce que c'est le critère principal.

Wojciech Trzepizur.- Je m'attendais un peu à ce débat qui est assez récurrent, donc je suis retourné un peu dans la littérature. D'un côté, les dernières méta-analyses montrent que dans les randomisées PPC versus contrôle, l'amélioration est en gros de 2,4. C'est vrai que le traitement qui est toujours considéré comme le gold standard ne dépasse pas les 3.

Le deuxième élément de réponse est qu'en 2019, dans l'AJRCCM, ils ont requestionné quel est le seuil pertinent en essayant de comparer justement les modifications en termes d'Epworth au ressenti des patients, mais la réponse reste assez vague entre 2 et 3. C'est vrai que je pense que le 2,6 apporté ici reste quand significatif.

Ce qu'il faut noter aussi c'est que comme vous l'avez vu, même si je ne sais pas si c'est bien perceptible, le placebo a déjà un impact majeur sur la somnolence. Dans le groupe placebo, on perd déjà 3 ou 4 points, donc c'est vrai qu'ensuite les différences sont forcément amoindries comparées au placebo.

Effectivement, cette échelle est imparfaite, on le sait, mais c'est celle que l'on utilise tout le temps. Après, il y a des subtilités d'évaluation de la somnolence. C'est-à-dire que quelqu'un qui s'endort devant le film le soir, ce n'est pas le même que celui qui va se crasher en voiture, mais nous n'avons pas les outils cliniques validés pour être plus pertinents dans l'évaluation de la somnolence. On n'a pas mieux à proposer aujourd'hui, je pense.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Le temps avec l'expert est terminé. Monsieur Trzepizur, je vous remercie pour votre aide et je vous remercie de vous déconnecter pour que nous puissions discuter et voter. Merci.

(Wojciech Trzepizur quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je suis désolé pour ceux qui avaient d'autres questions, mais nous sommes un peu « short » dans le temps. Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Nous avons bien compris que c'était un traitement purement symptomatique susceptible d'améliorer le confort de vie des patients. J'étais extrêmement surpris, dans les deux études HAROSA, de ne pas trouver d'analyse plus sérieuse de la qualité de vie. Nous n'avons que des données exploratoires de faible niveau qui sont basées sur un questionnaire générique, le SF-35, et personnellement je trouve cela un peu indigent pour ce type de traitement.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec toi.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est vrai qu'en plus cela ne montre pas de différence significative. En ce qui concerne l'autre molécule, il y avait certains éléments de questionnaire de qualité de vie respiratoire qui étaient améliorés. Je parle sous le contrôle de Jean-Christophe Lega, mais il y a quand même un petit delta de différence dans les deux molécules.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Je suis désolé, Francis et Albert, nous n'avons pas le temps. Nous avons un très gros dossier après. Je propose que nous passions au vote. J'ai été content des précisions de l'expert sur les relations entre sommeil et somnolence et sur le problème des observants et non-observants.

Nous verrons ce que vous préférez au vu notamment de ce qu'ont dit les experts, mais le Bureau proposait :

- un SMR important ou modéré chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante ;
- un SMR insuffisant en miroir chez les non-observants et chez les intolérants après un traitement primaire du SAHOS ;
- une ASMR IV comme le SUNOSI.

Michel Clanet, Vice-Président.- Peux-tu nous rappeler quel a été le SMR du SUNOSI ?

Pierre Cochat, Président.- Je crois que c'était un SMR important.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, c'était un SMR important et une ASMR IV.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai une remarque, Pierre, par rapport aux discussions qui ont été faites. Restreindrions-nous également le périmètre de remboursement au SAHOS modéré à sévère ? Il y a eu beaucoup de discussions à ce sujet.

Pierre Cochat, Président.- Cela m'irait bien.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je suis d'accord. C'est une remarque pertinente de Monsieur Trzepizur aussi. Par contre, je n'ai pas bien compris ta position sur les intolérants.

Pierre Cochat, Président.- Le problème, c'est la définition de l'intolérant. Il en a parlé, quand même. Il a parlé de ceux qui étaient intolérants au matériel. On les mettrait aussi dans le même groupe, dans le SMR important ou modéré.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personnellement, je serais partisan de cela, à condition que l'intolérance soit vraiment bien étiquetée « intolérance vraie ». Il ne faut pas que ce soit juste en cinq minutes.

Pierre Cochat, Président.- Là, nous marchons un peu sur des œufs, parce que cela va être très clinicien-dépendant.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est vrai, mais nous pouvons juste signaler dans la stratégie que l'intolérance doit être validée par un algorithme rigoureux.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, mais cet algorithme rigoureux est difficile, je trouve. Non ? Ce n'est pas ton avis ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce n'est pas plus difficile que n'importe quoi en médecine.

Pierre Cochat, Président.- Oui, nous sommes d'accord, mais il y a quand même une part de subjectivité là-dedans qui reste importante, je trouve. Notre chef de projet voulait-il faire un commentaire ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'était surtout par rapport au SAHOS modéré à sévère. Il faudra effectivement bien cadrer dans la stratégie thérapeutique la notion d'intolérance. Je pense également qu'il faut faire un rappel que le RCP mentionne qu'il faut repropose régulièrement le traitement primaire aux patients pour lesquels une intolérance a été établie. Effectivement, il faudra bien le définir dans la stratégie.

L'expert a apporté des éléments sur la nécessité de vérifier que tout a été bien mis en œuvre pour vérifier que la notion d'intolérance était observée, et s'assurer également du diagnostic de la somnolence diurne excessive et qu'elle soit bien liée au SAHOS. Nous étayerons tout cela dans notre paragraphe « place dans la stratégie ».

Pierre Cochat, Président.- Du coup, le vote va être un peu compliqué parce qu'il y a le miroir du miroir.

Pour le SMR, je répète ce que nous proposons. Sauf si vous n'êtes pas d'accord, et dans ce cas je vous propose de le dire au début de votre vote, je pense qu'il faut limiter le champ aux SAHOS modérés et sévères.

Pour le SMR, je vous laisse voir entre important et modéré, sachant que l'autre produit avait un SMR important, chez les patients observants avec une somnolence qui n'a pas été traitée de façon satisfaisante, et dans ce cas ce serait un SMR insuffisant en miroir chez les non-observants, mais aussi chez les intolérants, si vous êtes d'accord, mais il avait l'air d'accord.

Nous proposons une ASMR IV dans la stratégie comme le SUNOSI. C'est ce qui est rappelé sur la diapositive du chef de projet. Je vous propose de passer au vote, en commençant donc en disant si vous êtes d'accord sur le cadre que nous proposons.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous pouvons demander qui n'est pas d'accord.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Pour le SMR, n'oubliez pas le miroir pour les non-observants.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous faisons l'ASMR chez les observants et ensuite en miroir chez les non-observants.

Pierre Cochat, Président.- C'est cela, sans ASMR évidemment.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ne pouvons-nous pas grouper les intolérants et observants ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, les intolérants et observants, et le miroir chez les non-observants.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de leur statut, Mesdames Aslangul, Eiden et Barka ne prennent pas part au vote. Chez les patients observants et intolérants, nous avons 18 voix pour un SMR important et 4 voix pour un SMR modéré.

Concernant l'ASMR, nous avons 22 voix pour une ASMR IV comme SUNOSI. Chez les non-observants, nous avons 22 voix pour un SMR insuffisant.

C'est donc un SMR important et une ASMR IV chez les patients observants et intolérants, et un SMR insuffisant chez les non-observants.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je fais juste une petite précision pour terminer. Nous demanderons également une étude post-inscription comme ce qui avait été fait pour le SINUSI, donc une étude d'utilisation, et nous l'adopterons la prochaine fois.

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