



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 mai 2023

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. QUVIVIQ 25 - 50 mg (daridorexant (chlorhydrate de)) (CT-20159) IDORSIA PHARMACEUTICALS FRANCE SAS - Audition Inscription (CT)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On a l'audition de QUVIVIQ. Par contre, je ne sais pas si les personnes du laboratoire sont là.

(Dominique Le terrier, Alice Matheron, Cédric Vaillant et Guy Braunstein rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Dame de IDORSIA PHARMACEUTICALS. On va revoir avec vous QUVIVIQ, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes pour votre présentation, précisément, ensuite 10 minutes de discussion avec la commission tout aussi précisément.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Juste avant, sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire IDORSIA PHARMACEUTICALS dans le cadre de l'audition de la spécialité QUVIVIQ, à base daridorexant, 25 et 50 milligrammes, indiqué chez l'adulte pour le traitement de l'insomnie, caractérisée par des symptômes présents depuis au moins trois mois, avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée.

Vous avez rendu un avis le 26 avril dernier et avait considéré que QUVIVIQ n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu chez l'adulte dans le traitement de l'insomnie, caractérisée par des symptômes présents depuis au moins trois mois : compte tenu d'une part de la démonstration d'une supériorité *versus placebo*, après 12 semaines de traitement du daridorexant 25 au cours de deux études et du daridorexant 50 au cours d'une étude, avec une faible quantité d'effets d'une part sur les paramètres du sommeil objectif de l'ordre de moins 5 à moins 25 minutes *versus placebo* selon les doses, sur le temps d'éveil intra-sommeil et sur la latence d'endormissement, et d'autre part, sur le paramètre du sommeil subjectif de temps de sommeil total de l'ordre de 10 à 25 minutes *versus placebo* selon et doses.

Egalement, compte tenu de la démonstration d'une supériorité *versus placebo*, après 12 semaines de traitement du daridorexant uniquement à la dose de 50 milligrammes sur le score du domaine Envie de dormir du questionnaire IDSQ, de l'ordre de -1,75 à -1,90 point sur 40, et du profil de tolérance acceptable du daridorexant aux deux doses.

Mais au regard de l'absence de données permettant d'évaluer la supériorité du daridorexant en 25 et 50 milligrammes par rapport aux thérapies non médicamenteuses recommandées en première intention, de la pertinence clinique discutable du résultat sur le score du domaine Envie de dormir du questionnaire IDSQ à la dose de 50 milligrammes uniquement, de l'absence de démonstration du maintien de l'effet à long terme du daridorexant sur les paramètres du sommeil, objectifs et subjectifs, faute de données robustes, enfin du caractère limité des données de tolérance à 12 mois sur un effectif réduit de patients randomisés, environ 60 %.

Je cède la parole au laboratoire.

M. LE TERRIER.- Merci beaucoup, Monsieur le Président. Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, je suis Dominique Le Terrier, le président d'IDORSIA PHARMACEUTICALS en France, et je suis accompagné aujourd'hui pour cette audition par le Docteur Guy Braunstein, qui est le Chief Medical officer ayant mené le programme de recherche et de développement clinique du daridorexant au plan mondial.

Tel que nous l'avons notifié, l'objet de l'audition porte sur une demande de valorisation de l'ASMR de QUVIVIQ en reconnaissance de son apport dans la prise en charge des patients souffrant d'insomnies chroniques, modérées à sévères.

Ainsi, nous considérons que QUVIVIQ apporte une amélioration du service médical rendu mineure dans son indication pour les patients pour lesquels un traitement par thérapie cognitivo comportementale n'a pas été efficace ou accessible. Par ailleurs, nous n'avons pas de revendications sur les autres sections de l'avis provisoire rendues par la commission.

De quoi s'agit-il, lorsque l'on parle d'insomnie chronique ? Tout d'abord, c'est une maladie de la nuit et du jour. Elle est définie par le DSM-5, comme une insatisfaction concernant la quantité et la qualité du sommeil. Elle peut concerner l'endormissement, le maintien du sommeil. Elle doit avoir des conséquences sur le fonctionnement diurne, et au-delà de trois mois, il s'agit d'une insomnie chronique.

Sa prise en charge se fait essentiellement en médecine générale. Son diagnostic est basé sur la symptomatologie du patient, comme le rappellent par ailleurs les recommandations de la SFTG et de la HAS de 2006 concernant la prise en charge de l'insomnie en médecine générale. Ainsi, l'observation clinique doit porter sur l'ensemble du cycle sommeil/éveil conçu comme un tout et d'autre part, la notion même d'insomnie repose sur la plainte ou la description du patient.

Notez que les enregistrements du sommeil ne constituent pas seuls une indication pour le diagnostic de l'insomnie.

La commission a reconnu qu'en France, 813 000 à 1,6 million de patients souffrent de cette maladie dans sa forme modérée à sévère, ce qui la rend invalidante et également facteur de vulnérabilité sociale. A ce titre, l'insomnie chronique représente un défi important pour la collectivité et un enjeu important également pour la santé publique.

S'il est incontestable que la prise en charge de l'insomnie chronique en première intention devrait privilégier les approches non médicamenteuses, il est en revanche important de souligner les limitations également déjà relevées par la Commission d'ailleurs concernant l'accès aux thérapies comportementales et cognitives. Cela engendre en pratique une situation très différente de celle attendue, avec la persistance d'un besoin médical très partiellement couvert à ce jour par les TCC insomnies.

Quelles sont ces limitations ? Le nombre de praticiens dispensant à la TCC en France est trop limité. Leur répartition géographique est non homogène sur le territoire. Cette pratique dans

l'insomnie ne dispose toujours pas de cotations spécifiques. De surcroît, sa mise en œuvre est hétérogène de par la diversité des méthodes à disposition et peut ne pas être adaptée à l'ensemble des patients.

Ainsi, alors que les TCC constituent incontestablement une première ligne de traitement efficace. Le besoin médical est en réalité insuffisamment couvert dans la pratique médicale du fait de ces limitations, et nous pouvons même parler d'inégalité dans l'accès à la TCC insomnie.

Par ailleurs, le besoin médical résiduel n'est pas couvert par d'éventuelles alternatives médicamenteuses, et vous l'avez rappelé, il n'existe pas de traitements médicamenteux hypnotiques recommandés dans le traitement de l'insomnie chronique.

Il en résulte donc que le besoin médical dans l'insomnie chronique est très partiellement couvert en première ligne de traitement, du fait des limites d'accès à la thérapie comportementale et cognitive insomnie et non couvert en deuxième ligne, notamment chez les patients pour lesquels la TCC n'aurait pas été efficace.

La situation que je viens de décrire a ouvert un champ finalement assez inédit pour la recherche et le développement d'un médicament ciblant spécifiquement la physiopathologie de l'insomnie chronique. A partir du moment où nous ont été compris le rôle des récepteurs à orexine dans la régulation de la balance sommeil-éveil, nos équipes ont alors cherché à développer un antagoniste de ces récepteurs.

Le développement en phase I a permis de mettre en évidence à la fois un profil pharmacodynamique et pharmacocinétique idéal, ouvrant des possibilités pour le développement d'un nouveau médicament. Le programme de phase II a permis de démontrer l'efficacité sur les paramètres du sommeil et le programme de phase III a à la fois confirmé la pertinence clinique de l'effet atteint sur les paramètres de la nuit ainsi que sur le fonctionnement diurne, ceci à l'aide de la seule échelle spécifiquement développée pour évaluer le fonctionnement diurne IDSQ.

Enfin, il est important de noter que le développement a permis d'objectiver l'efficacité du médicament sans compromis sur sa sécurité d'utilisation, permettant ainsi la démonstration de l'utilité du daridorexant dans le traitement de l'insomnie chronique. Nous souhaitons en effet rappeler que l'objectif de mettre à disposition ce premier traitement pharmacologique de l'insomnie chronique peut s'inscrire dans l'objectif poursuivi depuis des années par la HAS, le DGS aussi et l'ANSM, c'est-à-dire améliorer la prise en charge des patients adultes souffrant d'insomnies chroniques qui, à ce jour, ne disposent d'aucune solution médicamenteuse adaptée.

Rappelons que l'insomnie chronique peut toucher tout type de population et touche particulièrement certaines d'entre elles, les femmes, les patients âgés, certaines catégories socioprofessionnelles vulnérables, et bien sûr les métiers dits de première ligne.

Par ailleurs, la mise à disposition du daridorexant pourrait améliorer l'accès aux soins et éviter aux médecins d'avoir recours à des traitements reconnus comme dangereux dans leurs mésusages.

Dans le contexte que nous venons de décrire, QUVIVIQ répond au besoin médical très partiellement couvert dans l'insomnie chronique. Ainsi, QUVIVIQ est le premier antagoniste des récepteurs de l'orexine disponible en Europe, avec une AMM obtenue en avril 2022. Il n'est pas encore disponible en France et à ce jour, il fait l'objet d'une demande de première inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Du fait de son mécanisme d'action ciblé, et de son profil pharmacocinétique optimal pour la prise en charge de cette maladie, une prise quotidienne permet d'agir sur la nuit sans engendrer de somnolence résiduelle le matin, au réveil, à la dose recommandée par l'AMM de 50 milligrammes.

Je rappelle que le 25 milligrammes n'est réservé qu'à des situations particulières. L'évaluation a permis de démontrer un bénéfice cliniquement pertinent sur les symptômes de la nuit et de la journée. On couvre ainsi l'ensemble du nycthémère pour une pathologie à point de départ nocturne et avec un retentissement dans la journée.

Le profil de sécurité permet d'envisager une prise en charge adaptée au traitement sur plusieurs mois, si nécessaire, sans exposer les patients à des risques non acceptables, y compris à l'arrêt du traitement.

Je vais céder la parole au Docteur Guy Braunstein.

M. Le Dr BRAUNSTEIN. - Merci Dominique. Nous allons maintenant discuter des principaux résultats cliniques qui sous-tendent ce qui vient d'être dit.

Les études qui sont à la base de l'évaluation reflètent la prise en charge en vie réelle. La population incluse dans les études reflète l'épidémiologie de l'insomnie chronique, avec approximativement deux tiers de femmes, 40 % de sujets âgés et une durée moyenne d'insomnie de 20 ans. Le *placebo* est le comparateur pertinent, en l'absence d'alternatives pharmacologiques dans l'insomnie chronique et compte tenu des difficultés de comparaison aux thérapies non médicamenteuses du fait de leur diversité et de l'impossibilité de maintenir l'aveugle indispensable dans une affection subjective.

Les critères de jugement présentés sur le diagramme couvrent les différents aspects de l'insomnie. Les manifestations nocturnes de l'insomnie, d'une part, mesurées objectivement par polysomnographie, temps d'endormissement noté LPS et durée totale des éveils nocturnes, notés WASO, et subjectivement par les agendas de sommeil dont est extrait le temps total de sommeil noté STST. Et d'autre part, les manifestations diurnes recueillies quotidiennement à l'aide du questionnaire IDSQ.

L'effet pharmacodynamique mesuré par les enregistrements polysomnographiques est montré sur la plaque suivante. Le délai d'endormissement en haut du tableau était d'une durée moyenne en ligne de base d'environ une heure. Une réduction sous daridorexant de 35 minutes, soit de plus de 50 % est observée. La durée totale des réveils nocturnes sur la

seconde ligne était de plus d'une heure et demie en ligne de base, et diminue en moyenne d'une demi-heure sous daridorexant.

Ces résultats permettent de conclure un effet du daridorexant sur les deux manifestations majeures de l'insomnie chronique, l'endormissement et le maintien du sommeil. La question qui se pose est celle de l'interprétation de ces résultats, et de savoir si ce gain de sommeil d'environ une heure au total est effectivement perçu par les patients, s'il se reflète dans l'évaluation subjective. C'est sur cette base que la pertinence clinique des résultats peut être jugée.

Ceci est illustré par la diapositive suivante, qui montre l'effet du daridorexant sur le temps total de sommeil collecté quotidiennement par l'agenda de sommeil. Il faut noter que le temps total de sommeil a été identifié par les patients comme le paramètre nocturne le plus important pour eux. C'est la raison pour laquelle nous avons inclus ce paramètre dans la hiérarchie de l'analyse statistique. Sur le graphique, le temps en semaine de traitement est noté sur l'axe horizontal, l'augmentation de temps total de sommeil, sur l'axe vertical. La courbe en rouge montre l'effet du *placebo* et la courbe en bleu l'effet du daridorexant. La ligne pointillée note le seuil de pertinence clinique établi *a priori*.

On observe une amélioration du TST dans les deux groupes, plus marquée sous daridorexant, à la fois statistiquement significative, vous avez la valeur de *p* indiqué, et qui atteint puis dépasse le seuil de significativité clinique. Nous pouvons conclure à ce stade que l'effet de daridorexant sur le sommeil est effectivement perçu par les patients indiquant son importance clinique.

La question est maintenant de savoir si cette amélioration du sommeil ressentie par les patients se traduit également par une amélioration des symptômes de la journée. Pour ce faire, nous avons développé et validé, en impliquant les patients et selon les règles de l'art un questionnaire spécifique PROM, utilisé chaque soir pendant toute la durée des études. Ce questionnaire est montré sur la diapositive suivante.

Vous voyez à gauche les 14 questions qui adressent des symptômes aussi variés que la capacité à se concentrer, la frustration, la lucidité et surtout en rouge, le dynamisme, la fatigue mentale, la fatigue physique et la somnolence. Les 14 questions sont réparties en trois domaines qui peuvent être analysées statistiquement indépendamment, le domaine humeur, le domaine vigilance cognition et le domaine envie de dormir. Ce dernier est composé des quatre questions écrites en rouge ayant été incluses dans l'analyse hiérarchisée.

Notons aussi que le seuil de pertinence clinique a été établi *a priori* lors de la validation de ce PROM.

Les résultats sont montrés sur la diapositive suivante, utilisant le même format que précédemment. On observe une réduction du score correspondant à une amélioration des symptômes de la journée dans les deux groupes, plus marquée sous daridorexant que sous *placebo*, avec une différence statistiquement significative en faveur du daridorexant. L'amélioration sous *placebo* n'atteint pas le seuil de pertinence clinique. Sous daridorexant, ce seuil est atteint dès la quatrième semaine, puis largement dépassé.

La plaque suivante montre des résultats similaires avec les autres scores, tant sur la vigilance cognition que sur le score humeur et le score total.

Ces résultats permettent de conclure que l'effet nocturne du daridorexant est associé à un effet du traitement sur les symptômes de la journée, cliniquement pertinents puisque perçus par les patients.

La question est dès lors de savoir si les bénéfices du daridorexant identifiés sur trois mois sont maintenus sur une longue période. C'est l'objet de l'étude d'extension sur 12 mois. La diapositive suivante montre les résultats sur les deux critères subjectifs, le temps total de sommeil à gauche et les symptômes diurnes à droite.

Arrêtons-nous sur le graphique de gauche. L'axe horizontal montre l'échelle de temps en semaine, l'axe vertical l'amélioration du temps total de sommeil par rapport à la ligne de base. La partie blanche du diagramme montre les résultats de l'étude de 12 semaines, comme indiqué précédemment, la partie grisée montre l'extension sur 40 semaines, pour un total d'un an. À la jonction entre ces deux études, les patients étaient tous placés sous *placebo* pendant une semaine pour vérifier l'absence d'effet rebond de syndrome de sevrage. C'est indiqué par le mot interruption de traitement, les patients étaient à ce moment-là sous *placebo*.

On observe dans la partie blanche une amélioration plus marquée sous daridorexant, comme nous l'avons vu précédemment, puis lors de l'arrêt du traitement d'une semaine sous *placebo*, la réduction de l'effet du daridorexant, dont la courbe rejoint du *placebo*, sans toutefois montrer de rebond de l'insomnie. Lors de la reprise du traitement, pendant la période d'extension, l'effet réapparaît immédiatement et se maintient sur le reste de la période, pour un total de 52 semaines.

Le graphique de droite montre des résultats similaires, avec diminution des symptômes de la (*inaudible 0.21.41*) persistant sur l'année. Ces résultats permettent de conclure au maintien du bénéfice nocturne et diurne perçu par les patients sur longue durée.

Finalement la question est de déterminer les risques au regard de ce bénéfice. Les résultats sont résumés sur la diapositive suivante qui montre un profil de tolérance acceptable à situation nouvelle pour un traitement médicamenteux préconisé dans l'insomnie chronique.

Nous notons d'une part l'absence d'excès de somnolence par rapport au *placebo*, vous avez des chiffres, notamment l'absence d'effets résiduels le matin au réveil. Et d'autre part, l'absence de syndrome de sevrage lors de l'arrêt, signalant l'absence de dépendance et l'absence de rebond à l'arrêt du traitement. Ceci permet un arrêt immédiat sans nécessité de décroissance des doses. Ceci resterait sur une longue durée, sans apparition de nouveaux problèmes de tolérance jusqu'à 12 mois ou lors de l'arrêt après le traitement prolongé.

Enfin, chez le sujet âgé, le profil de tolérance est identique à celui du sujet plus jeune, sans nécessité d'ajustement des doses. Les données d'efficacité et de tolérance obtenues pendant le développement du daridorexant offrent donc une opportunité nouvelle dans l'insomnie chronique.

Je repasse la parole à Dominique pour la conclusion.

M. LE TERRIER.- Merci. Il a été rappelé la persistance du besoin médical du fait des limitations d'accès à la TCC, et du besoin résiduel, y compris en cas d'échec de la TCC. Il a été fait la démonstration d'un effet cliniquement pertinent pour les patients. Le daridorexant apparaît comme la première opportunité de traitement médicamenteux de l'insomnie chronique et à ce titre, nous sollicitons une valorisation de son ASMR. Il nous apparaît important de rappeler que, conformément à la doctrine de la Commission de la transparence, l'évaluation de l'ASMR est réalisée au regard du besoin médical dans l'indication évaluée. Un besoin non ou mal couvert peut être pris en compte favorablement, sans être le seul argument permettant de conclure à une ASMR supérieure à V.

Ainsi, le caractère de premier entrant du daridorexant dans un contexte de besoin médical très partiellement couvert par les TCC, et l'absence d'alternatives médicamenteuses dans l'insomnie chronique, maladie très invalidante et facteur de vulnérabilité sociale, doivent être prises en compte. De plus, maintenir l'ASMR V signifierait que la stratégie thérapeutique actuelle est adaptée et avec elle, le risque que la pratique demeure inchangée, y compris dans le mésusage de molécules qualifiées par la HAS de délétables.

L'ASMR V signifierait également que la valeur ajoutée du médicament serait incertaine. Or nous venons d'objectiver la pertinence de l'effet du daridorexant 50 milligrammes perçu par les patients après 12 semaines de traitement sur le temps de sommeil total, les symptômes diurnes du domaine envie de dormir de l'échelle IDSQ.

Par ailleurs, le profil de tolérance acceptable du daridorexant 50 milligrammes et le maintien de l'efficacité jusqu'à 12 mois crée une situation nouvelle.

Aussi nous revendiquons une ASMR de niveau IV au regard de la prise en charge actuelle et du besoin médical très partiellement couvert. Nous souhaitons que la commission considère que QUVIVIQ apporte une amélioration du service médical rendu mineure dans son indication pour les patients pour lesquels un traitement par thérapie cognitivo comportementale n'a pas été efficace ou accessible.

Nous vous remercions pour votre attention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires parmi les membres de la commission ? Oui, Elisabeth.

M^{me} Le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Merci beaucoup. Je m'interroge sur l'insomnie maladie *versus* l'insomnie symptôme. J'aurais souhaité savoir si toutes les personnes qui ont été incluses dans l'étude avaient été évaluées systématiquement au plan psychiatrique, puisque souvent, l'insomnie accompagne des pathologies d'ordre psychiatrique. C'est la première question.

La deuxième question, c'est on l'arrête quand une fois qu'on l'a commencé ? Puisque le ressenti est bon, quelle est la démarche ensuite, une fois que c'est commencé ?

M. Le Dr BRAUNSTEIN.- Je peux me permettre de répondre dans un premier temps. Sur la première question, un effort très particulier a été mis en place dans le protocole pour éliminer les patients qui avaient des symptômes, mais pas une insomnie caractérisée correspondant à l'insomnie chronique, maladie, en quelque sorte, et pas quelque chose d'éphémère, quelque chose de temporaire. Sur l'historique de ces patients, vous avez vu l'ancienneté d'une dizaine d'années en moyenne. Par ailleurs, les tests...

M^{me} Le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- La question c'est : ont-ils été évalués par un psychiatre avant l'inclusion ?

M. Le Dr BRAUNSTEIN.- Les patients n'ont pas été évalués spécifiquement par un psychiatre, sauf dans la mesure où le centre investigateur était celui d'un psychiatre. Évidemment, ce n'est pas le cas de tous les patients. En revanche, je dois souligner que les patients qui avaient une maladie psychiatrique active ou des traitements n'ont pas été inclus dans l'étude. Ils ont été peut-être *screenés*, mais en tous les cas pas randomisés, pour des raisons à la fois de sécurité et pour faire en sorte qu'il n'y ait pas d'interférence entre la pathologie associée ou les traitements de cette pathologie avec l'évaluation du daridorexant.

La deuxième question est en partie couverte par le résumé des caractéristiques du produit, puisqu'il y a une recommandation tout à fait naturelle pour un médicament de façon générale, que le traitement doit être le plus court possible, avec une réévaluation dans les trois mois et pour le traitement de façon plus prolongée, au cas où cela était nécessaire, des réévaluations périodiques.

Je crois que la liberté est laissée d'une certaine manière par le RCP au médecin de vérifier, après une période, disons dans les trois mois, que le besoin était toujours nécessaire. C'est d'autant plus faisable que l'arrêt du traitement du QUVIVIQ n'entraîne pas de symptômes de sevrage, n'entraîne pas d'insomnie de rebond. De notre point de vue, la meilleure façon de regarder si le besoin est nécessaire, c'est de faire un arrêt temporaire.

C'est par ailleurs ce que nous avons fait dans l'étude. Comme vous avez pu le voir après trois mois, nous avons arrêté le traitement pour une semaine, de façon justement à vérifier l'absence de rebond ou de syndrome de dépendance. Mais on voit immédiatement que l'effet diminue considérablement, rejoint la ligne *placebo*, mais qu'à la reprise du traitement, l'effet réapparaît immédiatement parce que ces patients avaient précisément une insomnie chronique qui persistait. Le traitement de daridorexant n'est pas un traitement curatif, c'est vraiment un traitement symptomatique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Dominique Trégoures.

M^{me} Le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais savoir si l'association avec un antidépresseur, un anxiolytique, un opioïde posait un problème. Peut-on prévoir des interactions médicamenteuses, même avec d'autres molécules ? Avez-vous des indications là-dessus ?

M. Le Dr BRAUNSTEIN.- C'est une question évidemment très importante. Comme on peut le voir dans le résumé des caractéristiques du produit, il y a des mises en garde. Évidemment, il

n'y a pas de recommandation d'accumuler des médicaments actifs sur les systèmes nerveux central, pour des raisons pas forcément d'interaction médicamenteuse qui restent limitées comme elles sont décrites possiblement avec des médicaments qui aurait un impact sur les cytochromes P450. Mais c'est surtout pour des raisons plutôt pharmacodynamiques d'accumulation potentiellement d'effets sur le système nerveux central. Notre recommandation n'est pas de donner ce médicament avec d'autres médicaments psychotropes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai deux questions. La première c'est que je m'interroge toujours sur la quantité d'effets, notamment sur les symptômes d'effets, que vous nous avez très bien présentés. Mais ce que j'ai retenu, c'est que sur une échelle de 40 points, le bénéfice est d'un peu plus d'un point. Je m'interroge réellement sur la pertinence de ce bénéfice. C'est ma première question.

Ma deuxième question, c'est à votre connaissance, y a-t-il des usages détournés de ce médicament ?

M. Le Dr BRAUNSTEIN.- Merci de poser la question sur la pertinence clinique de l'effet, parce que c'est un point que nous avons observé dans les documents auxquels nous avons eu accès jusqu'à présent, venant de votre part. Je crois qu'il y a une mauvaise interprétation, si je peux me permettre.

L'échelle évidemment pour le score en question est de 0 à 40, mais le changement, la façon de déterminer la pertinence clinique est basée sur le changement de 4 points entre la ligne de base et l'évaluation sous traitement. C'est la façon habituelle d'évaluer la pertinence, le seuil de réponse dans les PRO. Ce n'est pas avec cette valeur de 4 qu'il faut comparer. Ce n'est pas cette valeur qu'il faut utiliser pour regarder la taille de l'effet entre les traitements.

C'est la raison pour laquelle nous avons soumis dans le dossier l'analyse des répondeurs. Parce que l'approche habituelle est de dire 4 sur une échelle de 0 à 40, c'est quelque chose d'assez classique. On l'a validée de façon méthodologiquement correcte et publiée, mais on est à 10 % de l'échelle. C'est quelque chose que l'on voit très régulièrement sur les échelles de cette nature. Il faut donc regarder le nombre de patients qui ont effectivement une amélioration de 4 points entre la ligne de base et l'effet du traitement.

Est pour cela que sur le graphique que vous avez vu, on a mis un trait pointillé à 4 pour montrer que sous le *placebo*, on n'atteint pas ce seuil de 4 en moyenne. Sous daridorexant, non seulement on l'atteint, mais on le dépasse largement.

L'analyse des répondeurs fournie au dossier, malheureusement, je n'ai pas la diapositive pour vous le montrer, mais c'est dans le dossier, et cela illustre parfaitement ce point également.

L'autre question sur l'usage détourné, c'est un sujet évidemment qui ne se pose pas pour l'instant en France, au daridorexant, dans la mesure où il n'est pas disponible. Mais il y a une expérience avec les antagonistes des orexines aux Etats-Unis depuis presque dix ans. Cela fait

neuf ans maintenant que le suvorexant est sur le marché, le lemborexant depuis trois ans et le daridorexant depuis un an, très précisément depuis mai l'année dernière. Ces observations sont totalement marginales, voire inexistantes. On n'en a pas avec daridorexant. Il y en a très peu avec le suvorexant et le lemborexant. Les bases de données américaines sont accessibles publiquement, donc cela peut être regardé.

Mais c'est justement l'une des caractéristiques de cette classe pharmacologique de ne pas induire d'abus. Anecdotiquement, il y a même un certain nombre de sites web qu'utilisent ces personnes qui cherchent des psychotropes pour des raisons détournées, où on a noté des informations : n'essayez pas, ça n'apporte rien, des choses comme ça. Je crois que le mode d'action qui n'est pas de mettre une couverture sur la tête, mais au contraire d'essayer d'entraîner l'éveil est quelque chose qui ne s'associe pas avec une utilisation détournée de ce médicament, de cette classe en général. Ce n'est pas une propriété spécifique de notre produit, mais c'est plutôt un effet de classe.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Pierre Thierry.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- Merci. J'ai vu qu'aux Etats-Unis, il y avait deux médicaments de cette classe qui étaient disponibles depuis 2014 et 2019. J'ai vu qu'ils ont été alignés sur les benzodiazépines, sur des restrictions de prescription qu'on appelle *schedule 4* ou *5*, je ne sais plus. Est-ce une spécificité américaine ou votre médicament a-t-il un meilleur profil de sécurité ou moins de risques de dépendance que les deux premiers introduits aux Etats-Unis, qui ne sont pas présents en Europe ?

M. Le Dr BRAUNSTEIN.- C'est une attitude américaine. La FDA a été très conservatrice. Cela s'est produit au moment de la mise sur le marché du suvorexant. A partir du moment où le premier médicament de la classe était mis dans cette catégorie de *schedule 4*, naturellement, la FDA n'a pas accepté de mettre les autres, les successeurs, le lemborexant et le daridorexant de notre classe.

Il est maintenant de notoriété publique que nous avons une discussion engagée avec les autorités américaines pour essayer de changer collectivement le *scheduling*. Parce que nous pensons, comme je l'ai mentionné dans la réponse à la question précédente, que c'est injuste pour cette nouvelle classe d'être catégorisée de la même manière que des produits pour lesquels l'utilisation illicite a été largement démontrée.

Nous pensons que ce n'est pas le cas du fait du mode d'action, du fait des observations depuis presque dix ans de pharmacovigilance après la mise sur le marché. Pour cette classe, je ne sais pas quel sera le verdict final, mais nous pensons que cette classe ne mérite pas cette classification qui existe et qui a été appliquée pour la nôtre, pour des raisons historiques et d'effets de classe, comme cela avait été fait pour le premier suvorexant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, François Lacoïn. Très rapide, parce que le temps est terminé. Question rapide, réponse rapide.

M. Le Dr LACOIN, membre de la CT.- Très rapide. Je suis généraliste et je voulais savoir quel était le programme de développement en médecine générale, parce que c'est un produit qui

potentiellement pourrait beaucoup intéresser les médecins généralistes, y compris sur le plan de la recherche, pour mieux évaluer le bénéfice et les risques du produit à long terme.

M. Le Dr BRAUNSTEIN.- Très bien. Je crois que vous avez raison. Nous aussi, nous pensons que c'est un produit, compte tenu de son profil, en particulier de la tolérance et les choses dont on vient de parler actuellement, qui a sa place bien entendu en médecine générale.

Le programme de développement actuel reste pour l'instant relativement limité. Il y a deux choses très importantes qui sont en cours : une étude dans la nycturie associée à l'insomnie, qui est un besoin médical important, et le deuxième qui est un programme pédiatrique.

Évidemment, je ne réponds pas là à votre question directement, mais je crois que Dominique peut élaborer un peu la position française, par rapport à cette question.

M. LE TERRIER.- Avec plaisir...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolée, on est obligé de garder le même temps pour tous les laboratoires, donc on est à cheval sur le temps. Je suis désolé. Merci pour vos présentations et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Dominique Le terrier, Alice Matheron, Cédric Vaillant et Guy Braunstein quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, Sylvie, notamment, de ne pas t'avoir donné la parole et François, de te laisser sur ta faim, mais il faut qu'on soit très à cheval là-dessus. Sylvie, peut-être que tu voulais intervenir, mais sans eux.

M^{me} Le Dr VIAUD-SAVELON, membre de la CT. Ce n'est pas grave, cela relevait un peu ce qui avait été dit sur la question des patients psychiatriques, parce que cela reste tout de même des patients qui ont ce symptôme, qui vont être une population forcément cible. Le fait qu'il n'y ait tout de même pas du tout d'étude pour au moins les patients dépressifs et anxieux qui sont tout de même de grosses cibles de troubles du sommeil, je trouve que c'est un peu gênant qu'ils n'aient pas ça dans leur programme pour la suite. On a vraiment besoin de savoir comment ça peut se faire dans l'ensemble.

J'avais une autre question, mais c'était toujours pareil. Pour moi, le risque, c'est effectivement de donner un traitement systématiquement face à un trouble du sommeil, sans même essayer au moins les règles hygiénodietétiques. Sans parler de TCC, parce que bien sûr que tout le monde n'est pas formé au TCC. Même ceux qui sont formés n'ont pas le temps de le faire, malheureusement. Mais il faut que ce soit vraiment une indication en premier lieu, parce qu'ils disent bien aussi à l'arrêt du traitement pour les insomnies chroniques, ça revient. Si vous ne faites pas de travail de fond, cela veut dire qu'ils vont les garder dix ans leur traitement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce dernier point est fondamental. C'est indissociable de la prescription de toute forme de somnifère, d'ailleurs. Juste pour mémoire, pour les autres médicaments, notamment les benzodiazépines qu'on avait vus, ils avaient été évalués faibles, V. On avait considéré qu'il apportait quelque chose de plus, et on avait mis un modéré V sans ISP. Elisabeth, tu voulais réintervenir ?

M^{me} Le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Oui, finalement, ce qui pourrait être intéressant avec ce traitement, puisque visiblement il n'y aurait pas de dépendance ni de rebond à l'arrêt. Ce serait de pouvoir l'utiliser pour essayer de sevrer les patients qui prennent de façon chronique des benzodiazépines pour leurs insomnies chroniques.

Mais le problème, c'est que l'insomnie, je ne sais plus lequel des deux orateurs l'a dit, mais là c'est très clairement un traitement symptomatique, et inclure dans une étude des patients insomniaques sans même avoir fait une évaluation psychiatrique, cela me paraît tout de même assez surprenant, vraiment.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, je ne suis pas compétent pour répondre. Par contre, sur le premier point que tu soulèves, je ne suis pas totalement de ton avis, parce que plutôt que de l'utiliser comme un outil de sevrage des benzodiazépines, j'en ferai plutôt une première intention. Cela me paraîtrait plus logique. C'est un produit qui a l'air tout de même relativement efficace, ou pas moins efficace que les autres. On l'a démontré avec le SMR qu'on a attribué. Et d'autre part, il y a tout de même moins d'effets collatéraux, moins de dépendance. Honnêtement, je trouve qu'il est tout de même très différent de ceux qu'on a évalués jusque-là.

M^{me} Le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Mais l'idée, dans le développement du produit, c'était tout de même qu'ils essayent de se comparer à des insomnies chroniques traitées par benzodiazépines, et pas l'étape suivante après les comparaisons avec le *placebo*. C'était un peu ça l'idée que j'avais en tête.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Serge.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, je voulais savoir pourquoi, compte tenu du profil *a priori* tout de même intéressant et différent par rapport aux benzodiazépines. On n'avait pas voté IV comme ASMR.

Un chef de projet, pour la HAS.- A cause de l'effet, je crois, la taille de l'effet, il me semble.

Un chef de projet, pour la HAS.- La taille de l'effet est à peu près similaire à celle des benzodiazépines. Celle des benzodiazépines est évaluée entre 5 et 50 minutes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ici, on est entre 5 et maximum 25.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Les avantages sont plus dans... Oui, vas-y Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ils auraient pu faire une comparaison. Ce n'est pas compliqué.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais on a l'impression que ce n'est pas tellement dans l'effet. C'est plutôt dans les effets collatéraux qu'il se positionne. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

M^{me} Le Dr VIAUD-SAVELON, membre de la CT.- Juste pour répondre sur les effets collatéraux en journée, les benzodiazépines sont très efficaces sur la journée, quand ça fonctionne sur les troubles du sommeil. On ne peut pas dire qu'ils sont meilleurs à ce niveau sur la journée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. C'est important. François.

M. Le Dr LACON, membre de la CT.- Je voulais juste dire que quand on voit la consommation de benzodiazépines et les prescriptions de benzodiazépines en médecine générale, je trouve qu'on a vraiment un gros besoin de médicaments qui soient moins toxiques, moins dangereux, avec moins d'effets secondaires et de dépendance que les benzodiazépines. A effet comparable, je dirais que le bénéfice du produit est tout de même intéressant. Je suis assez d'accord pour une ASMR IV plutôt que V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Pierre.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- Je veux juste terminer pour aller dans le même sens. A mon avis, les données de vie réelle et de suivi vont être tout à fait importantes dans le contexte. A la fois parce qu'on est face à un mésusage tout de même reconnu. Il y a peut-être un potentiel, mais il faut toujours être prudent. On revient à l'histoire des données de vie réelle et du suivi sur une cohorte bien faite.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On l'avait prévu, je crois. Michel, tout dernier commentaire.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Justement, il y avait un sujet sur lequel on n'a peut-être pas discuté, mais l'utilisation aux Etats-Unis. Il y a certainement des données en vie réelle de médicaments de la même famille. Est-ce quelque chose qui est très utilisé aujourd'hui ? Ou cela reste-t-il une utilisation marginale ? On a des données là-dessus ? Je n'ai pas lu, je ne sais pas.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- On a des données de marché. C'est une preuve indirecte, mais disons que le marché a été assez décevant pour être très court.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet n'a pas de données plus précises là-dessus ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, je n'ai pas de données plus précises.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bon, je propose qu'on vote maintien ou pas. Puis on verra en fonction de ce premier tour.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Il y a 21 votants sur ce vote, 9 voix pour le maintien, 11 voix contre le maintien, 1 abstention. On va donc revoter l'ASMR.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Un chef de projet veut intervenir.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était juste pour une demande de précision. Si vous revotez, parce que pour le coup, le laboratoire, initialement, avait demandé une ASMR IV dans la

stratégie thérapeutique, ce qui comprend de fait les TCC. Vous aviez voté un V dans la stratégie thérapeutique, avec notamment l'argumentaire qu'on n'avait pas de données permettant d'évaluer la supériorité par rapport aux thérapies mono-médicamenteuses de première intention.

Là, on voit que pour l'audition, ils ont changé leur stratégie en demandant un IV en rajoutant le petit bout de phrase : chez les patients pour lesquels un traitement par TCC n'a pas été efficace ou accessible. De fait, on va être dans un périmètre un peu différent.

Je voulais simplement savoir dans votre nouveau vote, voulez-vous vous engager dans ce périmètre ou garder le premier périmètre que nous avons initialement pris ? Parce que pour le coup, *versus* TCC, dans les études correspondantes, les patients étaient un très faible effectif à avoir reçu les TCC. C'est de l'ordre de 1 %, je crois.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est 0,3 % dans la première.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est ça. C'était vraiment très faible. Il nous faut juste préciser le périmètre de vote que vous choisissez.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut préciser le périmètre, selon ce qu'ils proposaient. A mon avis, c'est plus cohérent. Je ne sais pas s'il y a d'autres avis.

Un intervenant.- Dans ce cas il faut voter un miroir, c'est ça ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, parce qu'on se prononce dans le cadre de l'AMM. Donc il faut voter un miroir parce que notre SMR était dans l'ensemble de l'AMM.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui sûrement.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Ça voudrait dire qu'il y a deux ASMR distinctes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça complique. Cela voudrait dire que l'on vote le SMR aussi. Il faut revoter le SMR et l'ASMR R dans le périmètre que tu viens de dire, et un miroir pour l'autre.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je ne suis pas sûre que l'on puisse revenir sur le SMR, alors que le laboratoire ne revendique qu'une modification d'ASMR.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu peux nous redire le périmètre de notre premier vote ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était l'indication globale de l'AMM. C'est le traitement de l'insomnie caractérisé selon la définition, avec des symptômes présents depuis au moins trois mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le périmètre de l'indication c'est ce que je stabilise en jaune, et ici, reviennent en rajoutant en plus la phrase que je vous mets en bleu.

Un chef de projet, pour la HAS.- Mais au final, dans les études, on ne sait pas trop.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, il n'y en a quasiment pas qui permettent de se positionner.

Un chef de projet, pour la HAS.- 0,3 % dans la première, aucun dans la deuxième. Et parmi les patients qui, à l'inclusion, n'avaient pas de thérapie cognitivo comportementale, il y avait un peu moins de 3 % qui rapportaient un échec antérieur.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le fait de l'accessibilité ou de la non-accessibilité va être amplifié de manière conséquente.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- Ça revient à la problématique *versus* benzodiazépines.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. Je pense que la place des TCC, que ce soit l'un ou l'autre, va être exactement la même, que ce soit benzodiazépines ou celui-ci. Peut-être qu'on peut se passer finalement de cet ajout et rester sur le périmètre initial.

Un chef de projet, pour la HAS.- Rester sur l'indication AMM ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. On fait un deuxième tour sur ce périmètre.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On est dans l'indication AMM. Par rapport à la TCC, si vous voulez préciser quelque chose, on peut aussi le mettre dans la place dans la strate.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On a 21 votants, 13 voix pour une ASMR IV, 7 pour du V et une abstention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Très bien.