



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 JUIN 2020

solriamfetol
SUNOSI 75 mg, comprimé pelliculé
SUNOSI 150 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive :

- chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) uniquement en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles.
- dans le Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) uniquement chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations de l'AMM.

► Quel progrès ?

- Pas de progrès thérapeutique pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles.
- Un progrès thérapeutique pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans le traitement de la SDE dans la narcolepsie

Le modafinil est le traitement de première intention et doit être accompagné de l'instauration de règles d'hygiène de vie. Le méthylphénidate et éventuellement les dérivés d'amphétamine (dexamfétamine disponible en ATU nominative) sont préconisés en cas d'inefficacité ou d'intolérance au modafinil.

En cas de pharmacorésistance, une combinaison de plusieurs médicaments peut être mise en place incluant notamment des antidépresseurs (hors AMM), l'oxybate de sodium (XYREM) et le pitolisant (WAKIX).

Place du médicament

SUNOSI (solriamfetol) est une option thérapeutique pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive uniquement chez les patients atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles.

Dans le traitement de la SDE dans le SAHOS

Des mesures hygiéno-diététiques sont à mettre en place chez tous les patients ayant un SAHOS. Le traitement de référence est la ventilation nasale par pression positive continue (PPC). Les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) peuvent être proposées en deuxième intention après refus ou intolérance de la PPC. Concernant l'intervention chirurgicale, il n'existe pas de recommandations de fort niveau de preuve en faveur d'une intervention chirurgicale (notamment chirurgie des maxillaires ou de la base de la langue), elle peut être envisagée en pédiatrie, lorsque la cause du SAHOS est anatomique.

En l'absence de réponse satisfaisante sur la somnolence avec un traitement primaire telle que la PPC il n'existe pas à l'heure actuelle de médicament disponible ni dans le traitement global du SAHOS, ni dans le traitement de la somnolence diurne excessive, symptôme du SAHOS.

Place du médicament

SUNOSI (solriamfetol) est le traitement médicamenteux de 1ère intention pour améliorer l'éveil et réduire la SDE uniquement chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS telle que la PPC et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.

D'après l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale « L'observance du patient s'apprécie par période de 28 jours consécutifs. Au cours de cette période, le patient doit utiliser effectivement son appareil de PPC pendant au moins 112 heures » soit 4 heures par nuit en moyenne.

► Recommandations particulières

Dans l'indication du SAHOS, la Commission alerte sur l'importance de respecter les restrictions de prescriptions mentionnées par l'AMM et de surveiller la bonne observance au traitement primaire par PPC avec des mesures objectives de l'observance et de l'évolution du SAHOS, et un suivi tensionnel et cardiovasculaire indispensable.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	Sunosi est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie). Sunosi est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC).
SMR	► Dans le traitement de la SDE chez les patients atteints de narcolepsie : • SMR modéré en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles, pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie). • SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM dans la narcolepsie. ► Dans le traitement de la SDE chez les patients présentant un SAHOS : • SMR important chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante, pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE). • SMR insuffisant chez les patients non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.
ASMR	► Dans le traitement de la SDE chez les patients atteints de narcolepsie : Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité du solriamfetol, sur le seul dosage à 150 mg par rapport au placebo dans deux études de phase III randomisées en double aveugle, sur le TME avec une différence des moindres carrés de 7,7 minutes (IC95%= [3,99 ; 11,31]), (évaluation mesurée par le clinicien) et le score ESS, avec une différence des moindres carrés de -3,8 points (IC95%= [- 5,6 ; -2,0]) (évaluation estimée par le patient), - de la pertinence de ces scores dans ce domaine thérapeutique, avec une quantité d'effet jugée cliniquement pertinente versus placebo, - de l'absence de données comparatives versus comparateur actif tel que MODIODAL (modafinil) alors que cette comparaison était réalisable, - du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire et psychiatrique, mentionné dans le PGR, - de la couverture partielle du besoin médical par plusieurs alternatives thérapeutiques déjà disponibles et recommandées dans la narcolepsie et la SDE en particulier, la Commission considère que SUNOSI (solriamfetol) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (Cf. chapitre 05.1), pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles. ► Dans le traitement de la SDE chez les patients présentant un SAHOS : Compte tenu de : - la démonstration de la supériorité du solriamfetol aux dosages de 150 mg, 75 mg et 37,5 mg par rapport au placebo dans trois études de phase III randomisées en double aveugle, avec notamment des résultats au dosage 150 mg sur le TME de 10,74 minutes (IC95%= [8,05 ; 13,44]), (évaluation mesurée par le clinicien) et sur le score ESS de - 4,5 points (IC95%= [- 5,7 ; -3,2]), (évaluation estimée par le patient)

	- de la pertinence de ces scores dans l'évaluation de la SDE dans le SAHOS, avec une quantité d'effet étant jugée cliniquement pertinente versus placebo, - du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire mentionné dans le PGR, chez ces patients déjà à risque cardiovasculaire, - du besoin médical non couvert chez ces patients, la Commission considère que SUNOSI (solriamfetol) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.
ISP	SUNOSI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	► Dans le traitement de la SDE chez les patients atteints de narcolepsie : Sur la base : • de l'efficacité démontrée du solriamfetol à la dose de 150 mg sur le TME et le score ESS dans des études versus placebo avec une quantité d'effet jugée cliniquement pertinente à court terme ; • de l'absence de données versus comparateur actif, tels que MODIODAL (modafinil), ou les différentes combinaisons de traitement recommandées en échec du MODIODAL (modafinil), alors que cette comparaison était réalisable ; • du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire et psychiatrique, mentionné dans le PGR, la Commission considère que : • SUNOSI (solriamfetol) est une option thérapeutique pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles ; • SUNOSI (solriamfetol) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM. ► Dans le traitement de la SDE chez les patients présentant un SAHOS : Sur la base : • de l'efficacité démontrée du solriamfetol pour les dosages à 150 mg, 75 mg et 37,5 mg versus placebo, comparateur pertinent, sur le TME et le score ESS ; • de l'inclusion de 70 % de patients qui étaient observants à un traitement par PPC, cette observance étant un prérequis indispensable dans cette maladie, • du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire mentionné dans le PGR, chez ces patients déjà à risque cardiovasculaire, la Commission considère que : • SUNOSI (solriamfetol) est le traitement médicamenteux de 1^{ère} intention chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante, pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE). • SUNOSI (solriamfetol) n'a pas de place chez les patients non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante. D'après l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale « L'observance du patient s'apprécie par période de 28 jours consécutifs. Au cours de cette période, le patient doit utiliser effectivement son appareil de PPC pendant au moins 112 heures » soit 4 heures par nuit en moyenne.

Population cible	► Dans le traitement de la SDE chez les patients atteints de narcolepsie : La population cible de SUNOSI (solriamfetol) pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) est estimée au maximum à 1 880 patients en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles. ► Dans le traitement de la SDE chez les patients présentant un SAHOS : La population cible de SUNOSI (solriamfetol) est estimée au maximum à 111 990 patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.
Recommandations	► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Dans l'indication du SAHOS, la Commission alerte sur l'importance de respecter les restrictions de prescriptions mentionnées par l'AMM et de surveiller la bonne observance au traitement primaire par PPC avec des mesures objectives de l'observance et de l'évolution du SAHOS, et un suivi tensionnel et cardiovasculaire indispensable. ► Demandes de données La Commission souhaite la mise en place d'une étude d'utilisation dans le SAHOS au regard du risque de mésusage et de diminution de l'observance de la pression positive continue (PPC), dans la mesure où le patient recevant SUNOSI (solriamfetol) doit continuer à être observant à la PPC. Les résultats de cette étude devront être disponibles dans un délai de 5 ans.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de SUNOSI (solriamfetol) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

SUNOSI (solriamfetol) a obtenu l'AMM le 16 janvier 2020 dans l'indication suivante : « pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez le patient adulte :

- atteint de narcolepsie (avec ou sans cataplexie).
- présentant un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) ».

Le laboratoire revendique une inscription dans une population restreinte par rapport à l'AMM : « pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes présentant :

- une narcolepsie (avec ou sans cataplexie), en seconde intention chez des patients ayant déjà reçu du modafinil.
- un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), observants à un traitement primaire du SAHOS (tel que la pression positive continue PPC) et pour lesquels une SDE persiste (SDE résiduelle).

Le remboursement n'est pas sollicité dans le reste des indications de l'AMM. »

Cependant, en vertu de l'article R163-3 du Code de la Sécurité Sociale, la Commission doit se prononcer dans l'ensemble des indications de l'AMM.

Le solriamfetol est un sympathomimétique d'action centrale. Son mécanisme d'action n'est pas totalement connu mais son efficacité pourrait être liée à son effet d'inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline (cf. RCP de SUNOSI).

Des ATU nominatives ont été octroyées à 33 patients entre le 21/07/2019 et le 12/01/2020, et une ATU de cohorte a été mise en place à partir du 6 Novembre 2019 dans l'indication : « traitement symptomatique de la somnolence diurne excessive chez les patients adultes souffrant de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles. » En date du 16/04/2020, 33 patients étaient inclus dans l'ATU de cohorte dont 58% issus de l'ATU nominative (cf. chapitre 07.4 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**)

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Sunosi est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie).

Sunosi est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC). »

03 POSOLOGIE

[...]

Narcolepsie

La dose initiale recommandée est de 75 mg une fois par jour au réveil. En fonction de la réponse clinique, la posologie peut être augmentée en doublant la dose avec un intervalle d'au moins 3 jours, avec une dose quotidienne maximale recommandée de 150 mg une fois par jour. Si cela est cliniquement indiqué chez les patients présentant des niveaux de somnolence plus sévères, une dose initiale de 150 mg peut être envisagée.

SAHOS

La dose initiale recommandée est de 37,5 mg une fois par jour au réveil. En fonction de la réponse clinique, la posologie peut être augmentée en doublant la dose à intervalles d'au moins 3 jours, avec une dose quotidienne maximale recommandée de 150 mg une fois par jour.

Sunosi peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les patients doivent éviter de prendre Sunosi moins de 9 heures avant le coucher car cela peut altérer le sommeil nocturne.

Utilisation au long cours

La nécessité d'un traitement continu ainsi que la dose appropriée doivent être évaluées périodiquement pendant le traitement au long cours des patients recevant le solriamfetol.

04 BESOIN MEDICAL

La somnolence diurne excessive (SDE) est une incapacité à rester éveillé dans la période normale d'éveil diurne qui se manifeste quotidiennement ou presque et constitue une gêne pour la personne. SUNOSI (solriamfetol) est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la SDE dans 2 situations présentées ci-après.

04.1 Somnolence diurne excessive dans la narcolepsie

La narcolepsie est une maladie chronique rare affectant la vigilance et la régulation du sommeil, avec une prévalence estimée à environ 1 / 2 800¹. Elle est caractérisée par une somnolence diurne excessive (SDE) associée à des accès irrépessibles de sommeil qui apparaissent généralement à l'adolescence. Les attaques de cataplexie, correspondant à une diminution brutale du tonus musculaire partielle ou générale sans perte de conscience, sont également caractéristiques de cette maladie étant présentes chez plus de deux tiers des patients. Plus rarement, la narcolepsie peut être responsable de paralysies du sommeil (impossibilité de parler ou de bouger au réveil ou à l'endormissement), d'hallucinations, de conduites automatiques, de troubles de la mémoire et du sommeil nocturne. L'ensemble de ces symptômes peuvent rendre cette maladie du sujet jeune très invalidante avec un retentissement important sur la qualité de vie¹.

► Prise en charge

En complément des mesures d'hygiène différente du sommeil et d'éducation du patient, la stratégie thérapeutique de la narcolepsie est essentiellement symptomatique².

Le modafinil est généralement considéré comme le traitement de première intention de la somnolence diurne et des accès de sommeil. Son efficacité dans la réduction des attaques de cataplexie ne fait en revanche pas l'objet d'un consensus³.

Le méthylphénidate (RITALINE) et la dexamphétamine (disponible sous ATU nominative) sont des traitements de deuxième intention, en cas d'échec du modafinil ; leur utilisation est toutefois largement limitée en raison de leur mauvaise tolérance et par les détournements d'usage dont ils font l'objet⁴.

¹ Orphanet. La narcolepsie cataplexie, maladie de Gélinau. Juillet 2006.

² Lopez R, Arnulf I et al. French consensus. Management of patients with hypersomnia: Which strategy? Rev Neurol 2017 ; 173 :8-18.

³ Avis de la commission de la Transparence de WAKIX du 29 juin 2016.

⁴ Billiard M, Bassetti C et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol 2006 ; 13 :1035-48.

Le traitement symptomatique des attaques de cataplexie repose sur des antidépresseurs (hors AMM), l'oxybate de sodium (XYREM) et le pitolisant (WAKIX). Ces deux derniers disposent d'une AMM spécifique pour le traitement de la cataplexie, toutefois leur utilisation est limitée :

- l'oxybate de sodium (XYREM), en raison de son mauvais profil de tolérance et des risques importants de détournement et de pharmacodépendance, est indiqué en seconde intention.
- le pitolisant (WAKIX) a l'AMM depuis 2016 et la commission de la Transparence³ a considéré que l'absence de données démonstratives versus un comparateur actif sur la cataplexie, les données d'efficacité modeste et limitée versus placebo sur l'hypersomnie diurne et l'absence de données en cas d'échec ou d'intolérance aux alternatives ne permettaient pas de définir sa place dans la stratégie thérapeutique. La Commission avait octroyé à WAKIX un SMR modéré et une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. Un consensus français de 2017² considère qu'il peut être utilisé en première ligne de la stratégie thérapeutique.

Enfin, les hypnotiques sont largement utilisés pour améliorer la qualité du sommeil nocturne⁴.

L'utilisation des médicaments aujourd'hui disponibles dans la prise en charge de la narcolepsie, en particulier pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive est limitée par leur profil de tolérance et une efficacité mal démontrée, notamment au long cours. Il persiste donc un besoin thérapeutique important pour de nouveaux traitements efficaces, mieux tolérés et améliorant la qualité de vie des patients atteints de narcolepsie. Le besoin médical est donc partiellement couvert dans cette indication.

04.2 Somnolence diurne excessive dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS)

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) se caractérise par la survenue d'obstructions fréquentes (complètes ou partielles) des voies aériennes supérieures, durant le sommeil nocturne. Ce phénomène est responsable d'interruptions (apnées) ou de réductions (hypopnées) de la respiration entraînant une hypoxémie et des micro-éveils⁵.

En France, entre 4 et 10 % de la population serait atteinte de SAHOS^{6,10}.

A court terme le SAHOS entraîne une somnolence diurne avec baisse de vigilance, une difficulté à conduire, à exécuter des tâches, des problèmes de mémoire et de concentration, des troubles de l'humeur. L'ensemble de ces perturbations entraînent une altération de la qualité de vie. A long terme, un SAHOS sévère (indice d'apnée - hypopnée (IAH) > 30 apnées/hypopnées par heure) est un facteur de risque de mortalité toutes causes et morbidité cardiovasculaire⁷.

D'après l'American Academy of Sleep Medicine⁸, le SAHOS est défini par la présence des critères A ou B et du critère C :

- A. Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs ;
- B. Deux au moins des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs :
 - ronflements sévères et quotidiens,
 - sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil,
 - sommeil non réparateur,
 - fatigue diurne,
 - difficultés de concentration,

⁵ AMELI [Site internet] consulté le 11/05/2020 <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/somnolence-diurne/definition-symptomes-causes-consequences>

⁶ Révision de catégorie homogènes de dispositifs médicaux. Evaluation économique. Evaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour la prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Date de validation par la CNEDiMTS : 15 juillet 2014.

⁷ HAS. Fiche de bon usage des technologies de santé. Comment prescrire les dispositifs médicaux de traitement du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. 2014

⁸ Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 1999 ; 22:667-89.

- nycturie (plus d'une miction par nuit) ;

C. Critère polysomnographique ou polygraphique : Apnées + Hypopnées ≥ 5 par heure de sommeil (indice d'apnées hypopnées (IAH) ≥ 5).

► **Prise en charge**

Des mesures hygiéno-diététiques sont à mettre en place chez tous les patients ayant un SAHOS. Le traitement de référence est la ventilation nasale par pression positive continue (PPC). Son efficacité a été démontrée uniquement lorsque l'observance est suffisante. D'après l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale « L'observance du patient s'apprécie par période de 28 jours consécutifs. Au cours de cette période, le patient doit utiliser effectivement son appareil de PPC pendant au moins 112 heures » soit 4 heures par nuit en moyenne. Les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) peuvent être proposées en deuxième intention après refus ou intolérance de la PPC⁷.

Concernant l'intervention chirurgicale, il n'existe pas de recommandations de fort niveau de preuve en faveur d'une intervention chirurgicale (notamment chirurgie des maxillaires ou de la base de la langue) ; elle peut être envisagée en pédiatrie, lorsque la cause du SAHOS est anatomique^{9,10}.

Le besoin médical est actuellement non couvert, pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC).

⁹ Blumen M, Crampette L et al. Traitement chirurgical du SAHOS. Rev Mal Respir 2010 ; 27:S157-65.

¹⁰ SFRMS Société Française de Recherche et médecine du sommeil. [Communiqué] Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil chez l'adulte : le bon traitement pour le bon patient. 2015

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Narcolepsie

Les comparateurs cliniquement pertinents de SUNOSI (solriamfetol) sont les thérapeutiques utilisées dans la prise en charge de la narcolepsie (avec ou sans cataplexie), en particulier pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive.

5.1.1 Médicaments

Il est à noter que ces médicaments sont utilisés à différents stades de la stratégie thérapeutique, le modafinil étant utilisé en 1^{ère} intention.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
MODIODAL (modafinil) et génériques <i>Teva Santé</i>	Non	MODIODAL est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie.	04/11/1992 (inscription)	Important	ASMR I	Oui
			20/02/2019 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	
RITALINE (méthylphénidate) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.	24/05/2000 (inscription)	Important	ASMR II dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie en tant que traitement de 2 ^{ème} intention.	Oui
			12/12/2018 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	
XYREM (oxybate de sodium) <i>UCB Pharma</i>	Non	Traitement de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie	10/05/2006 (inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge habituelle de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie.	Oui
		Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie	24/10/2007 (modification du libellé de l'indication)	Important	ASMR IV	
WAKIX (pitolisant) <i>Bioprojet Pharma</i>	Non	Wakix est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans catalepsie.	29/06/2016 (inscription)	Modéré	ASMR IV dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.	Oui

Bien que ne disposant pas d'une AMM, les antidépresseurs (principalement la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) sont largement utilisés dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie, notamment en vue de réduire le nombre d'attaques de cataplexie.

La dexamfétamine est disponible dans le cadre d'une ATU nominative en France, toutefois l'utilisation des amphétamines et dérivés dans le traitement de la narcolepsie est peu courante en France.

A noter que la RITALINE est en cours de réévaluation par la Commission dans le cadre d'une réévaluation globale du méthylphénidate.

5.1.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de SUNOSI (solriamfetol) pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) sont les médicaments cités dans le tableau.

05.2 Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS)

Les comparateurs cliniquement pertinents de SUNOSI (solriamfetol) sont les thérapeutiques indiquées pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC).

5.2.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans l'indication du SAHOS en France.

A noter que MODIODAL (modafinil) avait obtenu le 3 juin 2004 l'AMM dans l'indication « Traitement de la somnolence diurne excessive résiduelle associée au syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) malgré l'application techniquement correcte pendant le sommeil d'un traitement mécanique bien suivi (Pression Positive Continue (PPC) par voie nasale ou naso-buccale) corrigeant les événements respiratoires éveillant ou, dans de très rares cas, malgré le recours à une orthèse d'avancement mandibulaire ou une chirurgie d'avancement bi-maxillaire ».

La Commission de la Transparence avait rendu un avis le 6 juillet 2005 et octroyé à MODIODAL (modafinil) un SMR important, malgré un rapport efficacité/effets indésirables faible et une ASMR IV en termes d'efficacité dans la prise en charge de la somnolence diurne excessive résiduelle associée au SAHOS correctement traité.

Cependant en juillet 2010, une réévaluation du rapport bénéfice/risque (Article 31 de la directive 2001/83/EC) du modafinil dans toutes ses indications a été réalisée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour donner suite à des signalements d'effets indésirables psychiatriques (idées suicidaires, manie, hallucination) et cutanés graves (syndrome de Stevens-Johnson). Le rapport du CHMP du 18 novembre 2010 a ainsi recommandé une restriction de l'AMM, modifiant plusieurs rubriques du RCP et supprimant l'indication dans le SAHOS^{11,12}.

5.2.2 Comparateurs non médicamenteux

La pression positive continue doit être poursuivie.

¹¹ Avis de la HAS du 14 décembre 2011. Renouvellement d'inscription de MODIODAL 100 mg, comprimé.

¹² Rapport du CHMP du 18 novembre 2010. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/modafinil>

► Conclusion

Chez les patients adultes présentant un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive. La pression positive continue doit être poursuivie.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité SUNOSI (solriamfetol) a une AMM européenne et sa prise en charge est en cours d'évaluation dans plusieurs pays, indiqués dans le tableau ci-dessous.

A noter que cette spécialité est prise en charge aux Etats-Unis dans l'ensemble de l'AMM.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Soumission faites en Janvier 2020 dans la somnolence Excessive Diurne des patients narcoleptiques. Remboursement demandé dans une population plus restreinte que l'AMM, en seconde intention après le modafinil. Soumission prévue en Mai 2020 dans l'indication Somnolence Excessive Diurne des patients avec SAHOS.	Non définie
Allemagne	Non Soumission prévue en Mai 2020 dans la somnolence Excessive Diurne des patients narcoleptiques. Soumission prévue en 2021 dans l'indication Somnolence Excessive Diurne des patients avec SAHOS.	Non définie
Italie	Soumission à l'AIFA effectuée le 16 mars 2020 dans les 2 indications de l'AMM.	Non définie
USA	Oui	Dans une indication plus large que l'AMM Européenne « pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie ou SAHOS »

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de SUNOSI (solriamfetol) repose sur 4 études cliniques de phase III de supériorité, multicentriques, randomisées, en double aveugle et groupes parallèles, versus placebo, réalisées chez des patients ayant une somnolence diurne excessive dans le cadre d'une narcolepsie et/ou d'un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) :

- Dans la narcolepsie, une étude, TONES 2¹³, de phase III, stratifiée en fonction de la présence ou non de cataplexie réalisée chez 239 patients. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'évolution des scores ESS et TME au bout de 12 semaines (Cf 0 Annexe pour la description des scores ESS et TME).
- Dans le SAHOS, une étude, TONES 3¹⁴, de phase III, stratifiée en fonction de l'observance ou non au traitement primaire du SAHOS (pression positive continue ou orthèse) réalisée chez 476 patients. Cette étude avait pour objectif d'évaluer les scores ESS et TME au bout de 12 semaines.
- Dans le SAHOS, une étude, TONES 4¹⁵, de phase III, avec maintien du traitement ou soustraction du traitement entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine de l'étude. L'évaluation de l'efficacité a été réalisée avec les scores ESS et TME. Au total, 174 patients ont été inclus dans l'étude et 124 patients ont été randomisés pour la phase comparative.
- Une étude jusqu'à 52 semaines de traitement incluant des patients ayant une narcolepsie ou un SAHOS, étude TONES 5¹⁶, avec une phase comparative de 2 semaines de maintien ou de soustraction du traitement. L'évaluation de l'efficacité a été réalisée avec le score ESS. Au total, 645 patients ont été inclus et 282 ont été randomisés pour la phase de retrait comparative versus placebo.

Les données issues des 33 patients inclus dans l'ATU de cohorte dans la narcolepsie, mise en place depuis le 6 novembre 2019 sont également présentées.

Le laboratoire a également déposé la publication de l'étude TONES 1, de phase IIb, comparative versus placebo avec augmentation de dose (150 mg puis 300 mg) dans la narcolepsie, qui ne sera pas détaillée, au regard de sa faible pertinence vis-à-vis des données disponibles dans l'étude TONES 2 de phase III qui permet d'apporter des résultats plus robustes.

A noter que le développement clinique de SUNOSI (solriamfetol) a inclus des patients recevant des doses de solriamfetol allant jusqu'à 300 mg, dosage non retenu par l'AMM. Par conséquent, les résultats d'efficacité des groupes ayant reçu 300 mg ne seront pas pris en compte. Toutefois, ils seront présentés dans les tableaux et figures dès lors qu'ils sont intégrés dans les analyses hiérarchisées, en amont de la dose retenue par l'AMM de 150 mg par jour.

¹³ Thorpy MJ, Shapiro C, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol* 2019 ; 85:359-70.

¹⁴ Schweitzer PK, Rosenberg R, et al. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 ; 199:1421-31.

¹⁵ Strollo PJ, Hedner J, et al. Solriamfetol for the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA: A Placebo-Controlled Randomized Withdrawal Study. *Chest* 2019 ; 155:364-74.

¹⁶ Malhotra A, Shapiro C et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea *Sleep* 2020 ; 13 :43:zsz220.

07.1 Efficacité

Pour rappel, les différents tests utilisés dans les études cliniques sont présentés dans la rubrique 0 Annexe.

7.1.1 Etude dans la narcolepsie : étude TONES 2, supériorité versus placebo

Référence	TONES 2: A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy ¹³
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02348593
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de solriamfetol en termes de variation de la LME (latence moyenne d'endormissement) et du score ESS (échelle de somnolence d'Epworth) chez des patients ayant une narcolepsie.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité versus placebo, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupe parallèles, stratifiée en fonction de la présence ou non de cataplexie.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 19/05/2015 Dernière visite du dernier patient inclus : 14/02/2017 Etude conduite dans 59 centres dans 6 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 14 patients)
Principaux critères d'inclusion	- Patients âgés de 18 à 75 ans, - Diagnostic de narcolepsie selon les critères ICSD-3^{17,18} ou DSM-5^{19,20}, - TME <25 min. - Score ESS ≥10, - Durée de sommeil totale habituelle ≥6 h/nuit, - 18 ≤ IMC < 45 kg/m².
Principaux critères de non-inclusion	- Heure de coucher habituelle après 1h du matin - Profession nécessitant un travail de nuit ou à horaires variables - SAHOS modéré ou sévère - Tout autre trouble médical, comportemental ou psychiatrique cliniquement pertinent autre que la narcolepsie, associé à une SDE - Antécédents de chirurgie bariatrique depuis moins d'1 an ou antécédents de pontage gastrique - Insuffisance rénale ou clairance à la créatinine <60 ml/min - Anomalies de l'ECG ou trouble cardiovasculaire cliniquement pertinent selon l'investigateur tel que, mais non limité à : infarctus du myocarde dans l'année précédente, angor instable, insuffisance cardiaque (ACC/AHA de stade C ou D), revascularisation dans l'année précédente, arythmie ventriculaire nécessitant un défibrillateur implantable ou un traitement médicamenteux, hypertension non contrôlée, pression artérielle systolique ≥ 155 mmHg ou pression artérielle diastolique ≥ 95 mmHg. - Consommation excessive de caféine (>600 mg/jour) - Utilisation de médicaments agissant sur la SDE ou la cataplexie (le patient doit être revenu à sa norme au plus tard 7 jours avant l'inclusion) - Présence ou antécédents (<2 ans) de dépendance modérée ou sévère à une substance selon les critères DSM-5¹⁹, ou de traitement pour un trouble de dépendance - Test urinaire positif à une substance illicite - Antécédents de phénylcétonurie

¹⁷ American Academy of Sleep Medicine (AASM). Central disorders of hypersomnolence. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition (ICSD-3), Darien, IL. American Academy of Sleep Medicine, 2014:146, 155.

¹⁸ L'ICSD-3 est la version actuelle de la classification internationale des troubles du sommeil. Les patients avec ou sans cataplexie sont classés dans 2 groupes distincts.

¹⁹ American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition (DSM-5). Washington DC: 2013 : 372-373

²⁰ Le DSM-5 est la version actuelle du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Il n'y a pas de différence de classification entre les patients avec ou sans cataplexie.

Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1 :1 :1) pour recevoir : <u>Groupe placebo</u> : - Placebo 1 fois/jour, par voie orale pendant 12 semaines <u>Groupe solriamfetol 75 mg</u> : - solriamfetol, 75 mg/jour par voie orale pendant 12 semaines <u>Groupe solriamfetol 150 mg</u> : - solriamfetol, 75 mg/jour pendant 3 jours puis 150 mg/jour par voie orale pendant 12 semaines <u>Groupe solriamfetol 300 mg</u> : - solriamfetol, 150 mg/jour pendant 3 jours puis 300 mg/jour par voie orale pendant 12 semaines. A noter que dans l'AMM, le dosage à 300 mg n'est pas retenu.
Co-critères de jugement principaux	• Variation (comparaison des moyennes) de la latence moyenne d'endormissement (LME) lors du test de maintien de l'éveil (TME) à 12 semaines versus placebo • Variation (comparaison des moyennes) de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) à 12 semaines versus placebo Ces analyses ont été faites dans la population ITT modifiée
Critères de jugement secondaires (Cf 0 Annexe, pour le détail des différents tests)	<u>Critère de jugement hiérarchisé (en fonction du dosage de solriamfetol) :</u> Pourcentage de patients avec une amélioration du PGlc (échelle d'impression globale de changement d'après le patient) à 12 semaines dans la population ITTm. L'évaluation est faite par le patient avec un score en 7 points, 1 étant la meilleure amélioration, 7 la pire dégradation. Les scores de 1 à 3 correspondent à une amélioration. <u>Autres critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité des tests (exploratoires) :</u> • La variation de la LME sur les 5 tests du TME au cours de la journée à la semaine 4 et à la semaine 12. • La variation de la LME lors du TME entre l'inclusion et la semaine 4 (analyse ITTm, comparaison des moyennes). • La variation du score ESS entre l'inclusion et les semaines 1, 4 et 8. • Le pourcentage de patients rapportant une amélioration sur l'échelle PGlc aux semaines 1, 4 et 8. • Le pourcentage de patients pour lesquels le clinicien rapporte une amélioration sur l'échelle CGlc aux semaines 1, 4, 8 et 12. <u>Critères de qualité de vie, de performance et de fonctionnement au quotidien :</u> • La variation moyenne par rapport à l'inclusion du score FOSQ-10 (<i>Functional Outcomes of Sleep Questionnaire short version</i>) aux semaines 1, 4, 8 et 12. (Cf 0 Annexe, pour la description de ce score). • La variation moyenne par rapport à l'inclusion du score SF-36 (<i>36-item Short Form Health Survey</i>) aux semaines 1, 4, 8 et 12. • La variation moyenne par rapport à l'inclusion du score EuroQoL EQ-5D-5L (<i>EuroQol 5 Dimensions 5 Levels</i>) aux semaines 1, 4, 8 et 12. • La variation moyenne par rapport à l'inclusion du score WPAI :SHP (<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire : Specific Health Problem</i>) aux semaines 1, 4, 8 et 12.
Taille de l'échantillon	Sur la base des résultats de l'étude ADX-N05 202²¹, afin de mettre en évidence une différence de 6 minutes pour la LME et de 4 points pour le score ESS entre les deux groupes de traitement au bout de 12 semaines, avec une puissance $\geq 80\%$ et un risque alpha de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 54 patients par groupe. Pour prendre en compte les éventuelles sorties d'étude, une taille d'échantillon de 60 patients par groupe de traitement a été prévue. Tenant compte du ratio de randomisation (1 :1 :1 :1), Un échantillon de 240 patients était nécessaire.

²¹ Sur la base des résultats de l'étude ADX-N05 202, l'écart-type estimée pour la LME était de 10,28 dans le groupe solriamfetol et de 7,88 dans le groupe placebo et l'écart-type estimé pour l'ESS de 5,75 dans le groupe solriamfetol et de 5,13 dans le groupe placebo.

**Méthode
d'analyse des
résultats**

Co-critères principaux

L'analyse principale a été réalisée selon un modèle mixte à mesures répétées. La différence entre les traitements était présentée avec les différences de moyenne des moindres carrés et leurs intervalles de confiance à 95%.

Plusieurs analyses de sensibilité étaient prévues au protocole :

- une analyse basée sur la population PP, utilisant le même modèle statistique que l'analyse principale,
- quatre analyses évaluant l'impact potentiel des données manquantes :
 - o deux analyses de covariance utilisant la méthode LOCF (*last observation carried forward*) et la méthode d'imputation par la moyenne (imputation simple),
 - o deux analyses d'imputation multiple utilisant la méthode de Monte-Carlo par chaînes de Markov et la méthode de régression.

Critère secondaire majeur hiérarchisé (PGIc)

L'analyse principale a été réalisée à l'aide d'un test du χ^2 et les intervalles de confiance à 95% pour la différence de proportion ont été calculés.

L'imputation des données manquantes a été réalisée selon la méthode LOCF.

Séquence hiérarchique pour les co-critères de jugement principaux et le critère de jugement secondaire majeur en fonction du dosage de solriamfetol.

Les co-critères principaux et le critère de jugement secondaire majeur ont été testés selon la séquence hiérarchique, prévue au protocole, suivante :

1. la variation moyenne (entre l'inclusion et la semaine 12) de la LME lors du TME et du score ESS dans le groupe solriamfetol **300 mg** versus placebo,
2. la proportion de patients rapportant une amélioration sur l'échelle PGIc dans le groupe solriamfetol **300 mg** versus placebo (entre l'inclusion et la semaine 12),
3. la variation moyenne (entre l'inclusion et la semaine 12) de la LME lors du TME et du score ESS dans le groupe solriamfetol **150 mg** versus placebo,
4. la proportion de patients rapportant une amélioration sur l'échelle PGIc dans le groupe solriamfetol **150 mg** versus placebo (entre l'inclusion et la semaine 12),
5. la variation moyenne (entre l'inclusion et la semaine 12) de la LME lors du TME et du score ESS dans le groupe solriamfetol **75 mg** versus placebo,
6. la proportion de patients rapportant une amélioration sur l'échelle PGIc dans le groupe solriamfetol **75 mg** versus placebo (entre l'inclusion et la semaine 12).

Tant que les résultats étaient significatifs, l'analyse suivante pouvait être effectuée. Lorsqu'à une étape de cette analyse hiérarchisée, le niveau de significativité n'était pas atteint, les résultats suivants étaient uniquement descriptifs.

Population d'analyse

- Population de tolérance : tous les patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement.
- Population ITTm (Modified Intent-to-Treat) : tous les patients de la population de tolérance pour lesquels l'évaluation à l'inclusion et au moins une évaluation post-inclusion de la LME ou de l'ESS a été réalisée. Cette population a été utilisée pour les analyses principales d'efficacité et de qualité de vie.
- Population PP (per-protocol) : tous les patients ayant terminé l'étude conformément aux spécifications du protocole, sans déviation majeure au protocole. Cette population a été utilisée pour des analyses de sensibilité (prévues au protocole) pour les co-critères principaux et le critère secondaire majeur.

Principaux amendements au protocole :

Au total, 3 amendements au protocole ont été réalisés :

- Le 1^{er} amendement a eu lieu le 18/02/2015, avant le début de l'étude et avant l'envoi des brochures aux investigateurs,
- Le 2^{ème} amendement a eu lieu le 10/09/2015, après le début de l'étude et a modifié des critères d'exclusion et d'inclusion, notamment pour augmenter l'âge

	maximal d'inclusion de 70 à 75 ans et pour ajouter le détail des troubles cardiaques devant être considéré comme des critères d'exclusion. - Le 3^{ème} amendement a eu lieu le 08/02/2016, après le début de l'étude, alors que 112 patients (47%) étaient déjà inclus. Cet amendement a modifié : - des critères d'exclusion et d'inclusion en modifiant notamment : la LME de moins de 10 min à moins de 25 minutes afin de rendre éligibles une plus grande partie des patients narcoleptiques ; en redéfinissant les critères d'exclusion cardiaque en cas de torsade de pointe ; - le plan d'analyse statistique : en ajoutant le facteur de stratification comme covariable du modèle statistique ; en modifiant la définition de la population ITTm pour inclure des patients ayant eu une évaluation du TME <u>ou</u> de l'ESS (précédemment la définition incluait TME <u>et</u> ESS).
--	---

Résultats :

► Effectifs

Au total, 239 patients ont été randomisés :

- 60 patients dans le groupe placebo,
- 60 patients dans le groupe solriamfetol 300 mg (posologie hors AMM),
- 60 patients dans le groupe solriamfetol 150 mg,
- 59 patients dans le groupe solriamfetol 75 mg.

Parmi ces patients, 236 ont reçu au moins une dose de traitement (population de tolérance). Le nombre de patient dans chaque population d'analyse est présenté dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Etude TONES 2 - Population d'analyse

	Groupe placebo N=60 (%)	Groupe solriamfetol 75 mg N=59 (%)	Groupe solriamfetol 150 mg N=60 (%)	Groupe solriamfetol 300 mg N=60 (%)	Total solriamfetol N=179 (%)	Total N=239 (%)
Patients randomisés	60	59	60	60	179	239
Population de tolérance	59 (98,3)	59 (100)	59 (98,3)	59 (98,3)	177 (98,9)	236 (98,7)
Population ITTm	58 (96,7)	59 (100)	55 (91,7)	59 (98,3)	173 (96,6)	231 (96,7)
Population PP	52 (86,7)	49 (83,1)	51 (85,0)	43 (71,7)	143 (79,9)	195 (81,6)

Les raisons de sortie d'étude les plus fréquentes ont été le manque d'efficacité et les événements indésirables.

Les sorties d'études pour manque d'efficacité ont concerné 1,7% (1/59) des patients du groupe placebo et du groupe solriamfetol 150 mg et 6,8 % (4/59) des patients du groupe solriamfetol 75 mg. Les sorties d'études pour cause d'événement indésirable ont concerné 1,7% (1/59) des patients du groupe placebo, 3,4% (2/59) du groupe solriamfetol 75 mg et 6,8% (4/59) du groupe solriamfetol 150 mg.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Le détail des caractéristiques des patients à l'inclusion est présenté dans le Tableau 2.

Les patients étaient âgés de 36,3 ans $\pm$ 12,5 en moyenne et la majorité étaient des femmes : 67,2 % (119/177) des groupes solriamfetol et 59,3 % (35/59) du groupe placebo.

La latence moyenne d'endormissement (LME) à l'inclusion était de 7,98 $\pm$ 5,7 minutes dans l'ensemble des groupes solriamfetol et de 6,14 $\pm$ 5,6 dans le groupe placebo, illustrant la somnolence diurne excessive de ces patients.

Les scores ESS étaient très similaires entre les différents groupes, avec une moyenne de 17. Pour rappel un score ESS > 10 illustre l'hypovigilance des patients.

Tableau 2 : Etude TONES 2 - Caractéristiques des patients à l'inclusion (population de tolérance)

	Groupe placebo N=59	Groupe solriamfetol 75 mg N=59	Groupe solriamfetol 150 mg N=59	Groupe solriamfetol 300 mg N=59	Total solriamfetol N=177
Age, années					
Moyenne (écart-type)	36,0 (15,17)	36,5 (12,78)	38,1 (13,00)	34,3 (11,51)	36,3 (12,47)
Médiane (min-max)	32,0 (18-70)	36,0 (18-68)	38,0 (20-68)	32,0 (18-64)	35,0 (18-68)
Sexe, n (%)					
Homme	24 (40,7)	22 (37,3)	17 (28,8)	19 (32,2)	58 (32,8)
Femme	35 (59,3)	37 (62,7)	42 (71,2)	40 (67,8)	119 (67,2)
IMC, kg/m²					
Moyenne (ET)	29,12 (5,952)	27,94 (5,355)	27,94 (5,829)	28,12 (6,296)	28,00 (5,807)
Médiane (min-max)	28,40 (18,9-43,4)	26,59 (18,4-40,0)	28,31 (18,0-40,4)	26,89 (18,0-44,6)	27,27 (18,0-44,6)
LME, minutes					
Moyenne (ET)	6,14 (5,628)	7,50 (5,386)	7,70 (5,574)	8,73 (6,153)	7,98 (5,710)
Médiane (min-max)	4,63 (0,3-25,4)	6,13 (0,3-21,9)	6,00 (0,0-22,4)	6,75 (0,3-22,6)	6,44 (0,0-22,6)
Score ESS					
Moyenne (ET)	17,3 (2,83)	17,3 (3,53)	16,9 (3,66)	17,2 (2,81)	17,1 (3,34)
Médiane (min-max)	17,0 (11-24)	18,0 (10-24)	17,0 (10-24)	17,0 (11-24)	17,0 (10-24)
Cataplexie (critère de stratification), n (%)					
Présence	29 (49,2)	31 (52,5)	30 (50,8)	30 (50,8)	91 (51,4)
Absence	30 (50,8)	28 (47,5)	29 (49,2)	29 (49,2)	86 (48,6)
Traitements antérieurs utilisés chez plus de 10 % des patients d'un des groupes, n (%)					
Modafinil	29 (49,2)	27 (45,8)	35 (59,3)	24 (40,7)	86 (48,6)
Armodafinil	14 (23,7)	22 (37,3)	20 (33,9)	19 (32,2)	61 (34,5)
Oxybate sodium	15 (25,4)	12 (20,3)	17 (28,8)	17 (28,8)	46 (26,0)
Methylphenidate hydrochloride	18 (30,5)	15 (25,4)	14 (23,7)	16 (27,1)	45 (25,4)
Obetrol (sels mixtes d'amphétamines)	20 (33,9)	10 (16,9)	15 (25,4)	16 (27,1)	41 (23,2)
Methylphenidate	5 (8,5)	6 (10,2)	9 (15,3)	4 (6,8)	19 (10,7)

CGIs : score d'impression globale du clinicien sur la sévérité de l'état de santé du patient ; ESS : échelle de somnolence d'Epworth ; IMC : indice de masse corporelle ; LME : latence moyenne d'endormissement.

► Co-critères de jugement principaux et analyse hiérarchisée avec le critère de jugement secondaire majeur

Les résultats sur les co-critères de jugement principaux, TME et ESS, sont présentés dans le Tableau 3 et sur le critère de jugement secondaire majeur, PGIC, dans le Tableau 4.

Selon l'ordre hiérarchisé prévu au protocole, la supériorité du solriamfetol par rapport au placebo a été démontrée pour le groupe solriamfetol 300 mg (posologie hors AMM) et solriamfetol 150 mg sur les co-critères de jugement principaux, la variation des scores TME et ESS à 12 semaines, et le critère de jugement secondaire majeur, la variation du score PGIC à 12 semaines.

Avec le dosage de solriamfetol 75 mg, la supériorité n'a pas été démontrée pour le co-critère de jugement principal de variation de la LME à 12 semaines. Ainsi, l'analyse hiérarchisée a été interrompue et le dernier test hiérarchisé prévu au protocole, la variation du score PGIC dans le groupe solriamfetol 75 mg, ne peut donc être pris en compte. Les données sont présentées à titre informatif.

Tableau 3 : Etude TONES 2 - Résultats sur les co-critères de jugements hiérarchisés TME et ESS, population ITTm

	Groupe placebo N=58	Groupe solriamfetol 300 mg N=59	Groupe solriamfetol 150 mg N=55	Groupe solriamfetol 75 mg N=59
Variation par rapport à l'inclusion de la LME à la semaine 12				
Valeur moyenne à l'inclusion (écart-type)	6,15 (5,677)	8,73 (6,153)	7,85 (5,740)	7,50 (5,386)
Valeur moyenne à 12 semaines (écart-type)	7,88 (7,933)	19,91 (13,656)	17,67 (12,784)	12,69 (10,372)
Moyenne des moindres carrés (écart-type)	2,12 (1,289)	12,27 (1,389)	9,77 (1,327)	4,74 (1,335)
Différence de la moyenne des moindres carrés	NA	10,14	7,65	2,62
IC95%	NA	[6,39 ; 13,90]	[3,99 ; 11,31]	[-1,04 ; 6,28]
p	NA	<0,0001	<0,0001	NS
Variation par rapport à l'inclusion du score ESS à la semaine 12				
Valeur moyenne à l'inclusion (écart-type)	17,3 (2,86)	17,2 (2,81)	17,0 (3,55)	17,3 (3,53)
Valeur moyenne à 12 semaines (écart-type)	15,7 (4,61)	11,1 (5,26)	11,5 (5,45)	13,8 (5,59)
Moyenne des moindres carrés (écart-type)	-1,6 (0,65)	-6,4 (0,68)	-5,4 (0,66)	-3,8 (0,67)
Différence de la moyenne des moindres carrés	NA	-4,7	-3,8	-2,2
IC95%	NA	[-6,6 ; -2,9]	[-5,6 ; -2,0]	[-4,0 ; -0,3]
p	NA	< 0,0001	<0,0001	-

Tableau 4 : Etude TONES 2 : Résultats sur le second critère de jugement, PGIC, population ITTm

	Groupe placebo N=58	Groupe solriamfetol 300 mg N=59	Groupe solriamfetol 150 mg N=55	Groupe solriamfetol 75mg N=59
Proportion de patients présentant une amélioration sur l'échelle PGIC à la semaine 12				
Oui	23 (39,7)	50 (84,7)	43 (78,2)	40 (67,8)
Différence de proportion (Oui) <i>versus</i> placebo [IC95%]	NA	45,1 [29,51 ; 60,67]	38,5 [21,86 ; 55,19]	28,1 [10,80 ; 45,48]
p	NA	<0,0001	<0,0001	-

► Autres critères de jugement secondaires considérés exploratoires

Pour les autres critères de jugement secondaires il n'était pas prévu de gestion de la multiplicité. De plus il s'agit d'évaluation sur les mêmes scores que les critères hiérarchisés mais à des périodes intermédiaires. Ces critères ne seront pas détaillés au regard de leur caractère exploratoire et de leur pertinence discutable par rapport aux co-critères de jugement principaux et aux critères secondaires hiérarchisés à 12 semaines.

Les données sur les échelles de qualité de vie sont présentées dans le chapitre dédié (Cf. chapitre 0)

7.1.2 Etude dans le SAHOS : étude TONES 3, supériorité versus placebo

Référence	TONES 3: Solriamfetol for excessive sleepiness in obstructive sleep apnea. a randomized controlled trial
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02348606
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de solriamfetol en termes de variation de la LME (latence moyenne d'endormissement) et du score ESS (échelle de somnolence d'Epworth) chez des patients avec SDE (somnolence diurne excessive) ayant un SAHOS.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité versus placebo, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupe parallèles, stratifiée en fonction de l'observance ou la non-observance au traitement primaire (PPC ou orthèse) du SAHOS.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 19/05/2015 Dernière visite du dernier patient inclus : 23/12/2016 Etude conduite dans 59 centres dans 5 pays (dont 3 centres en France n'ayant pas inclus de patients)
Principaux critères d'inclusion	- Patients âgés de 18 à 75 ans, - Diagnostic de SAHOS selon les critères ICSD-3¹⁸, - Utilisation d'au moins un traitement primaire ou tentative d'utilisation d'un traitement primaire du SAHOS²² : • au moins 1 mois de tentative d'utilisation d'un ou plusieurs traitement primaire (PPC ou orthèse) du SAHOS au moins 1 nuit/semaine avec au moins une tentative d'ajustement du traitement, • tentative d'intervention chirurgicale pour traiter les symptômes du SAHOS, - Observance du traitement primaire du SAHOS stable depuis ≥1 mois, selon les critères suivants : • une utilisation stable du traitement primaire du SAHOS ou, • un manque d'utilisation du traitement primaire du SAHOS après une tentative d'utilisation ou, • tentative d'intervention chirurgicale pour traiter les symptômes du SAHOS, - LME < 30 min. - Score ESS ≥10, - Durée de sommeil totale habituelle ≥6 h/nuit, - $18 \leq \text{IMC} < 45 \text{ kg/m}^2$.
Principaux critères de non-inclusion	- Heure de coucher habituelle après 1h du matin - Profession nécessitant un travail de nuit ou à horaires variables - Tout trouble médical, comportemental ou psychiatrique cliniquement pertinent autre que le SAHOS, associé à une SDE - Antécédents de chirurgie bariatrique depuis moins d'1 an ou antécédents de pontage gastrique - Insuffisance rénale ou clairance à la créatinine <60 ml/min - Anomalies de l'ECG ou trouble cardiovasculaire cliniquement pertinent selon l'investigateur tel que, mais non limité à : infarctus du myocarde dans l'année précédente, angor instable, insuffisance cardiaque (ACC/AHA de stade C ou D), revascularisation dans l'année précédente, arythmie ventriculaire nécessitant un défibrillateur implantable ou un traitement médicamenteux, hypertension non contrôlée, pression artérielle systolique ≥ 155 mmHg ou pression artérielle diastolique ≥ 95 mmHg. - Consommation excessive de caféine (>600 mg/jour) - Utilisation de médicaments agissant sur la SDE (le patient doit être revenu à sa norme au plus tard 7 jours avant l'inclusion) - Utilisation d'inhibiteur de monoamine oxydase (IMAO) dans les 14 jours précédents l'inclusion dans l'étude - Présence ou antécédents (<2 ans) de dépendance modérée ou sévère à une substance selon les critères DSM-5¹⁹, ou de traitement pour un trouble de dépendance - Test urinaire positif à une substance illicite - Antécédents de phénylcétonurie

²² Les traitements primaires du SAHOS sont la ventilation avec dispositifs de pression positive continue (PPC) et les orthèses d'avancée mandibulaires (OAM).

Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio 2 :1 :1 :2 :2) pour recevoir : <u>Groupe placebo :</u> - Placebo 1 fois/jour, par voie orale pendant 12 semaines <u>Groupe solriamfetol 37,5 mg :</u> - solriamfetol, 37,5 mg/jour par voie orale pendant 12 semaines <u>Groupe solriamfetol 75 mg :</u> - solriamfetol, 75 mg/jour par voie orale pendant 12 semaines <u>Groupe solriamfetol 150 mg :</u> - solriamfetol, 75 mg/jour pendant 3 jours puis 150 mg/jour par voie orale pendant 12 semaines <u>Groupe solriamfetol 300 mg :</u> - solriamfetol, 150 mg/jour pendant 3 jours puis 300 mg/jour par voie orale pendant 12 semaines. A noter que dans l'AMM, le dosage à 300 mg n'est pas retenu.
Co-critères de jugement principaux	• Variation (comparaison des moyennes) de la latence moyenne d'endormissement (LME) lors du Test de maintien de l'éveil (TME) à 12 semaines versus placebo • Variation (comparaison des moyennes) de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) à 12 semaines versus placebo Ces analyses ont été faites dans la population ITT modifiée.
Critères de jugement secondaires	<u>Critère de jugement hiérarchisé (en fonction du dosage de solriamfetol, Cf. Méthode d'analyse des résultats) :</u> Pourcentage de patients avec une amélioration du PGlc (échelle d'impression globale de changement d'après le patient Cf chapitre 012) à 12 semaines dans la population ITTm. L'évaluation est faite par le patient avec un score en 7 points, 1 étant la meilleure amélioration, 7 la pire dégradation. Les scores de 1 à 3 correspondent à une amélioration. <u>Autres critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité des tests (exploratoires) :</u> • La variation de la LME sur les 5 tests du TME au cours de la journée. • Le pourcentage de patients pour lesquels le clinicien rapporte une amélioration sur l'échelle CGlc à la semaine 12. • La variation de la LME lors du TME entre l'inclusion et la semaine 4 (analyse ITTm, comparaison des moyennes). • La variation du score ESS entre l'inclusion et les semaines 1, 4 et 8. • Le pourcentage de patients rapportant une amélioration sur l'échelle PGlc aux semaines 1, 4 et 8. • Le pourcentage de patients pour lesquels le clinicien rapporte une amélioration sur l'échelle CGlc aux semaines 1, 4 et 8. <u>Critères de qualité de vie, de performance et de fonctionnement au quotidien :</u> • La variation moyenne par rapport à l'inclusion du score total FOSQ-10 (<i>Functional Outcomes of Sleep Questionnaire short version, Cf 0 Annexe</i>) aux semaines 1, 4, 8 et 12. • La variation moyenne par rapport à l'inclusion du score SF-36 (<i>36-item Short Form Health Survey</i>) aux semaines 4, 8 et 12. • La variation moyenne par rapport à l'inclusion du score EuroQoL EQ-5D-5L (<i>EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels</i>) aux semaines 1, 4, 8 et 12. • La variation moyenne par rapport à l'inclusion du score WPAI :SHP (<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire : Specific Health Problem</i>) aux semaines 1, 4, 8 et 12.
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence de 5 minutes pour la LME et de 3,5 points pour le score ESS entre les deux groupes de traitement au bout de 12 semaines, avec une puissance ≥ 90 % et un risque alpha de 0,05, le nombre de patients nécessaires a été évalué à 99 patients pour les groupes de traitement (300 mg et 150 mg) tenant compte du ratio de randomisation (1 :1 :2 :2 :2). Pour prendre en compte les éventuelles sorties d'étude, 110 patients pour les groupes de traitement

	300 mg, 150 mg et 55 patients pour les autres groupes (75 mg, 37,5 mg et placebo) a été prévue. Au total, un échantillon de 440 patients était nécessaire.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Co-critères principaux</u> L'analyse principale a été réalisée selon un modèle mixte à mesures répétées. La différence entre les traitements était présentée avec les différences de moyenne des moindres carrés et leurs intervalles de confiance à 95%. Plusieurs analyses de sensibilité étaient prévues au protocole : - une analyse basée sur la population PP, utilisant le même modèle statistique que l'analyse principale, - quatre analyses évaluant l'impact potentiel des données manquantes : - o deux analyses de covariance utilisant la méthode LOCF (<i>last observation carried forward</i>) et la méthode d'imputation par la moyenne (imputation simple), - o deux analyses d'imputation multiple utilisant la méthode de Monte-Carlo par chaînes de Markov et la méthode de régression. <u>Critère secondaire majeur (PGIc)</u> L'analyse principale a été réalisée à l'aide d'un test du χ^2 et les intervalles de confiance à 95% pour la différence de proportion ont été calculés. L'imputation des données manquantes a été réalisée selon la méthode LOCF. <u>Séquence hiérarchique pour les co-critères de jugement principaux et le critère de jugement secondaire majeur en fonction du dosage de solriamfetol.</u> Les co-critères principaux et le critère de jugement secondaire majeur ont été testés selon la séquence hiérarchique, prévue au protocole, suivante : 1. la variation moyenne (entre l'inclusion et la semaine 12) de la LME lors du TME et du score ESS dans le groupe solriamfetol 300 mg versus placebo, 2. la proportion de patients rapportant une amélioration sur l'échelle PGIc dans le groupe solriamfetol 300 mg versus placebo (entre l'inclusion et la semaine 12), 3. la variation moyenne (entre l'inclusion et la semaine 12) de la LME lors du TME et du score ESS dans le groupe solriamfetol 150 mg versus placebo, 4. la proportion de patients rapportant une amélioration sur l'échelle PGIc dans le groupe solriamfetol 150 mg versus placebo (entre l'inclusion et la semaine 12), 5. la variation moyenne (entre l'inclusion et la semaine 12) de la LME lors du TME et du score ESS dans le groupe solriamfetol 75 mg versus placebo, 6. la proportion de patients rapportant une amélioration sur l'échelle PGIc dans le groupe solriamfetol 75 mg versus placebo (entre l'inclusion et la semaine 12). 7. la variation moyenne (entre l'inclusion et la semaine 12) de la LME lors du TME et du score ESS dans le groupe solriamfetol 37,5 mg versus placebo, 8. la proportion de patients rapportant une amélioration sur l'échelle PGIc dans le groupe solriamfetol 37,5 mg versus placebo (entre l'inclusion et la semaine 12). Tant que les résultats étaient significatifs, l'analyse suivante pouvait être effectuée. Lorsqu'à une étape de cette analyse hiérarchisée, le niveau de significativité n'était pas atteint, les résultats suivants étaient uniquement descriptifs. <u>Population d'analyse</u> • Population de tolérance : tous les patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement. • Population ITTm (Modified Intent-to-Treat) : tous les patients de la population de tolérance pour lesquels l'évaluation à l'inclusion et au moins une évaluation post-inclusion de la LME ou de l'ESS a été réalisée. Cette population a été utilisée pour les analyses principales d'efficacité et de qualité de vie.

	- Population PP (per-protocol) : tous les patients ayant terminé l'étude conformément aux spécifications du protocole, sans déviation majeure au protocole. Cette population a été utilisée pour des analyses de sensibilité (prévues au protocole) pour les co-critères principaux et le critère secondaire majeur. <u>Principaux amendements au protocole :</u> Au total, 3 amendements au protocole ont été réalisés : - Le 1^{er} amendement a eu lieu le 18/02/2015, avant le début de l'étude et avant l'envoi des brochures aux investigateurs, - Le 2^{ème} amendement a eu lieu le 10/09/2015, après le début de l'étude et a modifié des critères d'exclusion et d'inclusion, notamment pour augmenter l'âge maximal d'inclusion de 70 à 75 ans et pour ajouter le détail des troubles cardiaques devant être considérés comme des critères d'exclusion. - Le 3^{ème} amendement a eu lieu le 08/02/2016, après le début de l'étude, alors que 180 patients (38%) de la population de tolérance étaient déjà inclus. Cet amendement a modifié : - des critères d'exclusion et d'inclusion en modifiant notamment : la LME de moins de 20 min à moins de 30 minutes afin de rendre éligibles une plus grande partie des patients SAHOS ; en redéfinissant les critères d'exclusion cardiaque en cas de torsade de pointe - le plan d'analyse statistique : en ajoutant le facteur de stratification comme covariable du modèle statistique ; en modifiant la définition de la population ITTm pour inclure des patients ayant eu une évaluation du TME <u>ou</u> de l'ESS (précédemment la définition incluait TME <u>et</u> ESS).
--	---

Résultats :

► Effectifs

Au total, 476 patients ont été randomisés :

- 119 patients dans le groupe placebo,
- 119 patients dans le groupe solriamfetol 300 mg (posologie hors AMM),
- 118 patients dans le groupe solriamfetol 150 mg,
- 61 patients dans le groupe solriamfetol 75 mg.
- 59 patients dans le groupe solriamfetol 37,5 mg

Parmi ces patients, 474 (99,6 %) ont reçu au moins une dose de traitement (population de tolérance).

Le nombre de patients dans chaque population d'analyse est présenté dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Etude TONES3 - Population d'analyse

	Groupe placebo N=119 (%)	Groupe solriamfetol 37,5 mg N=59 (%)	Groupe solriamfetol 75 mg N=61 (%)	Groupe solriamfetol 150 mg N=118 (%)	Groupe solriamfetol 300 mg N=119 (%)	Total solriamfetol N=357 (%)	Total N=476 (%)
Patients randomisés	119	59	61	118	119	357	476
Population de tolérance	119 (100)	58 (98,3)	62(101,6)	117 (99,2)	118 (99,2)	355 (99,4)	474 (99,6)
Population ITTm	114 (95,8)	56 (94,9)	58 (95,1)	116 (98,3)	115 (96,6)	345 (96,6)	459 (96,4)
Population PP	98 (82,4)	48 (81,4)	52 (85,2)	103 (87,3)	91 (76,5)	294 (82,4)	392 (82,4)

Les sorties d'études pour cause d'événements indésirables ont concerné 3,4% (4/119) des patients du groupe placebo, 5,2 % (3/58) du groupe solriamfetol 37,5 mg, 3,2 % (2/62) du groupe solriamfetol

75 mg, 4,3 % (5/117) du groupe solriamfetol 150 mg et 13,6 % (16/118) des patients du groupe solriamfetol 300 mg.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Le détail des caractéristiques des patients à l'inclusion est présenté dans le Tableau 6.

Les patients étaient âgés en moyenne de $53,9 \pm 10,75$ dans les différents groupes recevant du solriamfetol et de $54,1 \pm 11,41$ dans le groupe placebo. La majorité étaient des hommes : 62,0 % (220/355) des groupes solriamfetol et 64,7 % (77/119) du groupe placebo.

La latence moyenne d'endormissement (LME) à l'inclusion était de $12,61 \pm 7,381$ minutes dans l'ensemble des groupes solriamfetol et de $12,40 \pm 7,193$ dans le groupe placebo.

Le scores ESS était de $15,1 \pm 3,33$ dans l'ensemble des groupes solriamfetol et de $15,6 \pm 3,30$ dans le groupe placebo. Pour rappel un score ESS > 10 illustre l'hypovigilance des patients.

L'observance au traitement primaire du SAHOS était d'environ 70 % dans tous les groupes de l'étude.

Tableau 6 : Etude TONES3 - Caractéristiques des patients à l'inclusion (population de tolérance)

	Groupe placebo N=119	Groupe solriamfetol 37,5 mg N=58	Groupe solriamfetol 75 mg N=62	Groupe solriamfetol 150 mg N=117	Groupe solriamfetol 300 mg N=118	Total solriamfetol N=355
Age, années						
Moyenne (écart-type)	54,1 (11,41)	57,1 (10,19)	54,4 (11,46)	52,7 (10,57)	53,2 (10,62)	53,9 (10,75)
Médiane (min-max)	55,0 (20-74)	59,5 (33-72)	56,5 (29-74)	53,0 (21-75)	54,0 (24-72)	55,0 (21-75)
Sexe, n (%)						
Homme	77 (64,7)	39 (67,2)	35 (56,5)	72 (61,5)	74 (62,7)	220 (62,0)
Femme	42 (35,3)	19 (32,8)	27 (43,5)	45 (38,5)	44 (37,3)	135 (38,0)
IMC, kg/m²						
Moyenne (écart-type)	33,10 (5,224)	34,07 (5,323)	33,41 (5,668)	33,27 (4,758)	32,92 (5,602)	33,31 (5,295)
Médiane (min-max)	33,50 (13,6-44,4)	34,54 (20,5-45,0)	33,16 (21,8-44,3)	33,16 (23,8-45,4)	33,18 (21,4-45,2)	33,28 (20,5-45,4)
LME, minutes						
Moyenne (écart-type)	12,40 (7,193)	13,64 (8,085)	13,08 (7,240)	12,50 (7,165)	12,00 (7,347)	12,61 (7,381)
Médiane (min-max)	10,81 (0,6-29,5)	12,88 (1,4-40,0)	12,25 (1,9-29,4)	11,63 (1,1-29,6)	10,63 (1,0-29,6)	11,50 (1,0-40,0)
Score ESS						
Moyenne (écart-type)	15,6 (3,30)	15,1 (3,48)	14,8 (3,53)	15,1 (3,37)	15,2 (3,13)	15,1 (3,33)
Médiane (min-max)	15,0 (10-24)	15,0 (10-24)	14,0 (10-23)	15,0 (10-24)	15,0 (10-23)	15,0 (10-24)
Observance au traitement de 1^{ère} intention PPC (critère de stratification), n (%)						
Observance	83 (69,7)	40 (69,0)	45 (72,6)	80 (68,4)	86 (72,9)	251 (70,7)
Non-observance	36 (30,3)	18 (31,0)	17 (27,4)	37 (31,6)	32 (27,1)	104 (29,3)

► Co-critères de jugement principaux et analyse hiérarchisée avec le critère secondaire majeur

Les résultats sur les co-critères de jugement principaux, TME et ESS, sont présentés dans le Tableau 7 et sur le critère de jugement secondaire majeur, PGIC, dans le Tableau 8.

Selon l'ordre hiérarchisé prévu au protocole, la supériorité du solriamfetol par rapport au placebo a été démontrée pour les groupes solriamfetol 300 mg (posologie hors AMM), solriamfetol 150 mg et solriamfetol 75 mg sur les co-critères de jugement principaux, la variation des scores TME et ESS à 12 semaines et le critère de jugement secondaire majeur PGIC à 12 semaines.

Avec le dosage de solriamfetol 37,5 mg, la supériorité a été démontrée pour les co-critères de jugements principaux, la variation des scores TME et ESS à 12 semaines, mais non démontrée sur le PGIC à 12 semaines, dernier critère de jugement hiérarchisé.

Tableau 7 : Etude TONES 3 - Résultats sur les co-critères de jugement principaux, population ITTm

	Groupe placebo N=114	Groupe solriamfetol 300 mg N=115	Groupe solriamfetol 150 mg N=116	Groupe solriamfetol 75 mg N=58	Groupe solriamfetol 37,5 mg N=56
Variation par rapport à l'inclusion de la LME à la semaine 12					
Valeur moyenne à l'inclusion (écart-type)	12,58 (7,144)	12,10 (7,411)	12,54 (7,177)	12,44 (6,911)	13,58 (8,146)
Valeur moyenne à la semaine 12 (écart-type)	13,41 (10,309)	25,28 (11,347)	23,64 (10,962)	21,79 (11,280)	18,57 (12,342)
Moyenne des moindres carrés (écart-type)	0,21 (0,997)	12,99 (1,038)	10,96 (0,973)	9,08 (1,358)	4,74 (1,418)
Différence de la moyenne des moindres carrés	NA	12,77	10,74	8,87	4,53
IC95%	NA	[10,00 ; 15,55]	[8,05 ; 13,44]	[5,59 ; 12,14]	[1,16 ; 7,90]
p	NA	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0086
Variation par rapport à l'inclusion du score ESS à la semaine 12					
Valeur moyenne à l'inclusion (écart-type)	15,6 (3,32)	15,1 (3,09)	15,1 (3,37)	15,0 (3,51)	15,1 (3,53)
Valeur moyenne à la semaine 12 (écart-type)	12,2 (4,54)	7,1 (4,84)	7,5 (4,67)	10,0 (5,23)	9,7 (5,29)
Moyenne des moindres carrés (écart-type)	-3,3 (0,45)	-7,9 (0,46)	-7,7 (0,44)	-5,0 (0,62)	-5,1 (0,64)
Différence de la moyenne des moindres carrés	NA	-4,7	-4,5	-1,7	-1,9
IC95%	NA	[-5,9 ; -3,4]	[-5,7 ; -3,2]	[-3,2 ; -0,2]	[-3,4 ; -0,3]
p	NA	< 0,0001	< 0,0001	0,0233	0,0161

Tableau 8 : Etude TONES 3 - Résultats sur le second critère de jugement majeur, population ITTm

	Groupe placebo N=114	Groupe solriamfetol 300 mg N=115	Groupe solriamfetol 150 mg N=116	Groupe solriamfetol 75 mg N=58	Groupe solriamfetol 37,5 mg N=56
Proportion de patients présentant une amélioration sur l'échelle PGIC à la semaine 12					
Oui	56 (49,1)	102 (88,7)	104 (89,7)	42 (72,4)	31 (55,4)
Différence de proportion (Oui) <i>versus</i> placebo [IC95%]	NA	39,6 [28,72 ; 50,42]	40,5 [29,81 ; 51,25]	23,3 [8,58 ; 38,01]	6,2 [-9,69 ; 22,16]
p	NA	< 0,0001	< 0,0001	0,0035	NS

► Analyses de sensibilité et stratification en fonction de l'observance ou non au traitement primaire du SAHOS.

Tous les résultats des analyses de sensibilité avec la covariance (ANCOVA), l'analyse par imputation multiple utilisant la méthode de Monte-Carlo par chaînes de Markov et la méthode de régression ont été concordants avec les résultats de l'analyse principale sur l'augmentation de la LME et la diminution du score ESS.

Les résultats de TME et d'ESS en fonction de la stratification selon l'observance au traitement primaire du SAHOS étaient également concordants avec les résultats de l'analyse principale (Cf Tableau 9).

Tableau 9 : Etude TONES 3 - Résultats du TME et de l'ESS selon la stratification chez les patients observants / non-observants au traitement primaire du SAHOS

	Groupe placebo	Groupe solriamfetol 37,5 mg	Groupe solriamfetol 75 mg	Groupe solriamfetol 150 mg	Groupe solriamfetol 300 mg
Patients observants : Différence de la moyenne des moindres carrés pour le TME et l'ESS					
Nombre de patients	80	39	42	80	83
Différence de TME versus placebo (IC 95%)	NA	4,81 (0,61 ; 9,00)	8,38 (4,30 ; 12,47)	10,18 (6,78 ; 13,58)	12,45 (9,01 ; 15,89)
Différence d'ESS versus placebo (IC 95%)	NA	- 2,4 (-4,2 ; -0,5)	- 1,3 (-3,1 ; 0,5)	- 4,2 (-5,7 ; -2,7)	-4,7 (-6,1 ; -3,2)
Patients non-observants : Différence de la moyenne des moindres carrés pour le TME et l'ESS					
Nombre de patients	34	17	16	36	32
Différence de TME versus placebo (IC 95%)	NA	3,70 (-1,97 ; 9,36)	9,90 (4,44 ; 15,36)	11,86 (7,46 ; 16,26)	13,54 (8,80 ; 18,28)
Différence d'ESS versus placebo (IC 95%)	NA	- 0,7 (-3,5 ; 2,1)	-2,6 (-5,4 ; 0,1)	-5,0 (-7,2 ; -2,9)	- 4,6 (-7,0 ; -2,3)

► Autres critères de jugement secondaires considérés exploratoires

Pour les autres critères de jugement secondaires il n'était pas prévu de gestion de la multiplicité. De plus il s'agit d'évaluation sur les mêmes scores que les critères hiérarchisés mais à des périodes intermédiaires. Ces critères ne seront pas détaillés au regard de leur caractère exploratoire et de leur pertinence discutable par rapport aux co-critères de jugement principaux et aux critères secondaires hiérarchisés à 12 semaines.

Les données sur les échelles de qualité de vie sont présentées dans le chapitre dédié (cf. chapitre 0).

7.1.3 Etude dans le SAHOS : étude TONES 4, supériorité versus placebo

Référence	TONES 4: Solriamfetol for the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA: A Placebo-Controlled Randomized Withdrawal Study
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02348619
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du solriamfetol versus placebo en termes de variation de la LME (latence moyenne d'endormissement) et du score ESS (échelle de somnolence d'Epworth) chez des patients avec SDE (somnolence diurne excessive) ayant un SAHOS.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, stratifiée en fonction de l'observance ou la non-observance au traitement primaire (PPC ou orthèse) du SAHOS.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 19 mai 2015 Dernière visite du dernier patient inclus : 11 novembre 2016 Etude conduite dans 34 centres dans 5 pays (dont 1 centre en France ayant inclus 6 patients)
Principaux critères d'inclusion	- Patients âgés de 18 à 75 ans, - Diagnostic de SAHOS selon les critères ICSD-3, - Utilisation d'au moins un traitement primaire ou tentative d'utilisation un traitement primaire du SAHOS²², selon les critères suivants :

	- utilisation d'un traitement primaire du SAHOS au moins une nuit par semaine ou, - au moins 1 mois de tentative d'utilisation d'un traitement primaire du SAHOS avec au moins une tentative d'ajustement du traitement ou, - tentative d'intervention chirurgicale pour traiter les symptômes du SAHOS, - Observance au traitement primaire du SAHOS stable depuis ≥ 1 mois, selon les critères suivants : - une utilisation stable du traitement primaire du SAHOS ou, - un manque d'utilisation du traitement primaire du SAHOS après une tentative d'utilisation ou, - tentative d'intervention chirurgicale pour traiter les symptômes du SAHOS, - LME < 30 min, - Score ESS ≥ 10, - Durée de sommeil totale habituelle ≥ 6 h/nuit, - $18 \leq \text{IMC} < 45 \text{ kg/m}^2$.
Principaux critères de non-inclusion	- Patients réticents à l'utilisation d'un ou plusieurs traitements de première intention du SAHOS, - Femmes enceintes ou allaitantes, - Heure de coucher habituelle après 1h du matin, - Profession nécessitant un travail de nuit ou à horaires variables, - Tout autre trouble médical autre que le SAHOS, comportemental ou psychiatrique cliniquement pertinent pour expliquer une SDE, - Antécédents de chirurgie bariatrique depuis moins d'1 an ou antécédents d'anneau gastrique, - Insuffisance rénale ou clairance à la créatinine $< 60 \text{ ml/min}$, - Trouble cardiovasculaire cliniquement pertinent selon l'investigateur tel que, mais non limité à : infarctus du myocarde dans l'année précédente, angor instable, insuffisance cardiaque (ACC/AHA de stade C ou D), revascularisation dans l'année précédente, arythmie ventriculaire nécessitant un défibrillateur implantable ou un traitement médicamenteux, hypertension non contrôlée, pression artérielle systolique $\geq 155 \text{ mmHg}$ ou pression artérielle diastolique $\geq 95 \text{ mmHg}$. - Consommation excessive de caféine ($> 600 \text{ mg/jour}$), - Utilisation de médicaments agissant sur la SDE (le patient doit être revenu à son niveau de base ≥ 7 jours avant l'inclusion), - Utilisation d'un inhibiteur de monoamine oxydase dans les 14 jours ou 5 demi-vies (le plus long des deux) avant l'inclusion, - Présence ou antécédents (< 2 ans) de dépendance modérée ou sévère à une substance selon les critères DSM-5²⁰, ou de traitement pour un trouble de dépendance, - Test urinaire positif à une substance illicite, - Antécédents de phénylcétonurie.
Déroulé de l'étude et traitements étudiés	L'étude a été divisée en 3 périodes de traitement avec : • Phase de titration (en ouvert, 2 semaines) : une dose de 75 mg/jour de solriamfetol était administrée par voie orale, suivie d'une éventuelle augmentation de la dose à 150 mg/jour ou 300 mg/jour (dose maximale, la dose de 300 mg étant hors AMM) une fois tous les 3 jours après consultation téléphonique. Les patients pouvaient également diminuer la dose à 75 mg/jour ou 150 mg/jour suite à une consultation téléphonique. • Phase de stabilisation (en ouvert, 2 semaines) : les patients titrés à une dose efficace et bien tolérée de solriamfetol continuaient de recevoir la même dose (75 mg/jour, 150 mg/jour ou 300 mg/jour hors AMM) pendant 2 semaines supplémentaires. • Phase comparative en double aveugle, 2 semaines : les patients présentant une amélioration importante ou très importante sur l'échelle PGIC et une amélioration de la LME et du score ESS à la semaine 4 étaient randomisés (ratio 1 :1) dans l'un des groupes de traitement suivants : - <u>groupe solriamfetol</u> : les patients continuaient de recevoir du solriamfetol à la même dose que lors de la phase de stabilisation (75 mg/jour, 150 mg/jour ou 300 mg/jour) pendant 2 semaines,

	- <u>groupe placebo</u> : les patients recevaient une dose de placebo/jour par voie orale pendant 2 semaines.
Co- critères de jugement principaux	• Variation (comparaison des moyennes) de la latence moyenne d'endormissement (LME) lors du Test de maintien de l'éveil (TME) entre la semaine 4 et la semaine 6 versus placebo • Variation (comparaison des moyennes) de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) entre la semaine 4 et la semaine 6 versus placebo Ces analyses ont été faites dans la population ITT modifiée.
Critères de jugement secondaires	<u>Critère de jugement hiérarchisé</u> (en fonction du dosage de solriamfetol, Cf. Méthode d'analyse des résultats) : Pourcentage de patients avec une détérioration du PGIC (échelle d'impression globale de changement d'après le patient Cf chapitre 012) à la semaine 6 dans la population ITTm. L'évaluation est faite par le patient avec un score en 7 points, 1 étant la meilleure amélioration, 7 la pire dégradation. Les scores de 1 à 3 correspondent à une amélioration. <u>Autres critères de jugement secondaires sans gestion de multiplicité des tests (exploratoires)</u> : • Le pourcentage de patients pour lesquels le clinicien rapporte une amélioration sur l'échelle CGIC à la semaine 6. • La variation moyenne de l'échelle FOSQ-10 (<i>Functional Outcomes of Sleep Questionnaire short version</i>, Cf chapitre 012) entre l'inclusion et la semaine 4 et entre la semaine 4 et la semaine 6. <u>Autres critères exploratoires</u> : • La variation moyenne du sous score 5 de l'échelle FOSQ-10 (<i>Functional Outcomes of Sleep Questionnaire short version</i>, Cf chapitre 012) entre l'inclusion et la semaine 4 et entre la semaine 4 et la semaine 6. • Variation du nombre de nuits où le traitement primaire du SAHOS est utilisé entre les différentes période de traitement (inclusion, titration, stabilisation, randomisation) • Changement des paramètres mesurés par le polysomnographe entre la semaine 4 et la semaine 6 (notamment : durée du sommeil, oxygénation, nombre de réveils nocturnes)
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence de 6 minutes pour la LME et de 3,5 points pour le score ESS entre les deux groupes de traitement entre la semaine 4 et la semaine 6, avec une puissance $\geq 90\%$ et un risque alpha de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 61 patients par groupe de traitement (ratio 1 :1 pour solriamfetol et placebo). Pour prendre en compte les éventuelles sorties d'étude, 200 patients ont été prévus.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Co-critères principaux</u> L'analyse principale a été réalisée selon une analyse de covariance (ANCOVA). La différence entre les traitements était présentée avec les différences de moyenne des moindres carrés et leurs intervalles de confiance à 95%. Plusieurs analyses de sensibilité étaient prévues au protocole : - une analyse basée sur la population PP, utilisant le même modèle statistique que l'analyse principale, - deux analyses évaluant l'impact potentiel des données manquantes : - o une analyse de covariance utilisant la méthode d'imputation par la moyenne (imputation simple), - o une analyse d'imputation multiple. <u>Critère secondaire majeur hiérarchisé (PGIC)</u> L'analyse principale a été réalisée à l'aide d'un test du χ^2 et les intervalles de confiance à 95% pour la différence de proportion ont été calculés. L'imputation des données manquantes a été réalisée selon la méthode LOCF. Ce critère secondaire majeur était analysé selon une séquence hiérarchique après les co-critères de jugement principaux. Les autres analyses étaient exploratoires.

	<u>Population d'analyse</u> • Population de tolérance : tous les patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement. • Population ITTm (Modified Intent-to-Treat) : tous les patients de la population de tolérance pour lesquels l'évaluation à l'inclusion et au moins une évaluation post-inclusion de la LME ou de l'ESS a été réalisée. Cette population a été utilisée pour les analyses principales d'efficacité et de qualité de vie. • Population PP (per-protocol) : tous les patients ayant terminé l'étude conformément aux spécifications du protocole, sans déviation majeure au protocole. Cette population a été utilisée pour des analyses de sensibilité (prévues au protocole) pour les co-critères principaux et le critère secondaire majeur. <u>Principaux amendements au protocole :</u> Au total, 3 amendements au protocole ont été réalisés : • Le 1^{er} amendement a eu lieu le 18/02/2015, avant le début de l'étude et avant l'envoi des brochures aux investigateurs, • Le 2^{ème} amendement a eu lieu le 10/09/2015, après le début de l'étude et a modifié des critères d'exclusion et d'inclusion, notamment pour augmenter l'âge maximal d'inclusion de 70 à 75 ans et pour ajouter le détail des troubles cardiaques devant être considérés comme des critères d'exclusion. • Le 3^{ème} amendement a eu lieu le 09/02/2016, après le début de l'étude, alors que 77 patients (44%) de la population de tolérance étaient déjà inclus. Cet amendement a modifié : - des critères d'exclusion et d'inclusion : précision sur les traitements primaires du SAHOS pouvant être utilisés ; la LME de moins de 20 min à moins de 30 minutes afin de rendre éligibles une plus grande partie des patients SAHOS ; en redéfinissant les critères d'exclusion cardiaque en cas de torsade de pointe, insuffisance cardiaque et arythmie cardiaque ; - le plan d'analyse statistique : en ajoutant le facteur de stratification comme covariable du modèle statistique ; en modifiant la définition de la population ITTm pour inclure des patients ayant eu une évaluation du TME <u>ou</u> de l'ESS (précédemment la définition incluait TME <u>et</u> ESS).
--	---

Résultats :

► Effectifs

Au total, 174 patients ont été inclus en phase de titration et tous ont reçu au moins une dose de traitement (population de tolérance). Parmi ces patients, 157 (90,2%) ont débuté la phase de stabilisation et 124 (71,3%) ont été randomisés dans la phase comparative en aveugle (62 patients dans chaque groupe) (Cf Figure 1).

La population Per Protocole (PP) a été de 116 patients (66,7 %) suite à des déviations majeures au protocole pour 2 patients du groupe placebo et 4 patients du groupe solriamfetol.

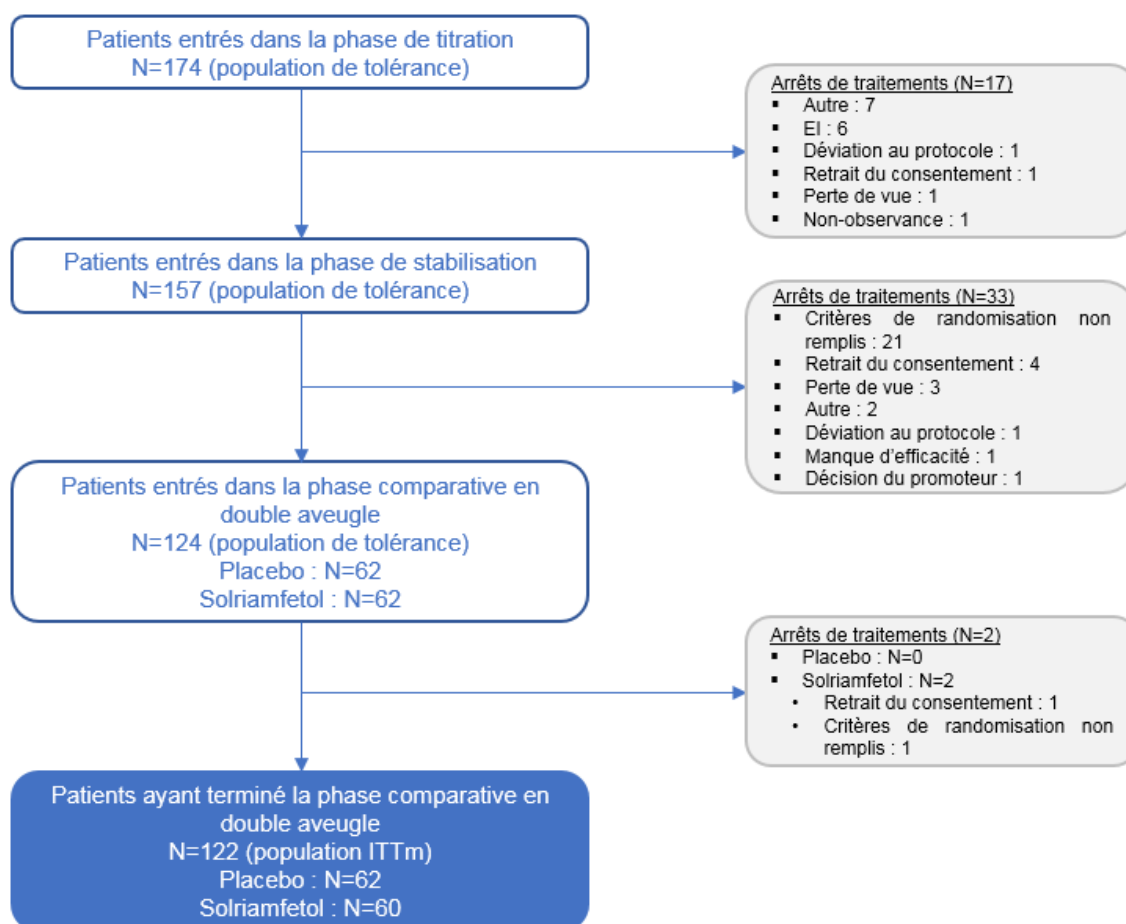


Figure 1 : Etude TONES 4 - répartition des patients

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Le détail des caractéristiques des patients à l'inclusion est présenté dans le Tableau 10.

Les patients étaient âgés en moyenne de 54,8 ans $\pm$ 10,50. La majorité étaient des hommes : 61,5 % (107/174).

La latence moyenne d'endormissement (LME) à l'inclusion était de 13,17 $\pm$ 7,465 minutes pour l'ensemble des patients en phase de titration, puis lors de la randomisation de 12,25 $\pm$ 7,879 minutes dans le groupe placebo et de 12,99 $\pm$ 6,743 minutes dans le groupe solriamfetol.

Le score ESS était de 15,4 $\pm$ 3,43 pour l'ensemble des patients en phase de titration, puis lors de la randomisation de 16,0 $\pm$ 3,53 dans le groupe placebo et de 15,3 $\pm$ 3,47 dans le groupe solriamfetol.

Tableau 10 : Etude TONES 4 - Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (population de tolérance)

	Phase de titration N=174	Phase de stabilisation N=157	Phase comparative en double aveugle	
			Bras placebo N=62	Bras solriamfetol N=62
Age, années				
Moyenne (écart-type)	54,8 (10,50)	55,4 (10,15)	56,2 (9,75)	56,3 (11,36)
Médiane (min-max)	56,0 (24-74)	56,0 (30-74)	59,0 (30-72)	58,0 (30-74)
Sexe, n (%)				
Homme	107 (61,5)	97 (61,8)	41 (66,1)	36 (58,1)
Femme	67 (38,5)	60 (38,2)	21 (33,9)	26 (41,9)
IMC, kg/m²				
Moyenne (écart-type)	33,34 (5,370)	33,27 (5,237)	33,32 (5,502)	32,91 (5,027)
Médiane (min-max)	33,35 (21.1-44.4)	32,93 (22.0-44.4)	32,73 (22.0-44.4)	33,07 (23.2-43.1)

LME, minutes				
Moyenne (écart-type)	13,17 (7,465)	12,87 (7,112)	12,25 (7,879)	12,99 (6,743)
Médiane (min-max)	11,38 (1,1-40,0)	11,13 (1,1-31,0)	9,69 (1,1-28,1)	11,00 (2,5-31,0)
Score ESS				
Moyenne (écart-type)	15,4 (3,43)	15,5 (3,48)	16,0 (3,53)	15,3 (3,47)
Médiane (min-max)	15,0 (10-23)	15,0 (10-23)	16,0 (10-23)	15,0 (10-23)
Score CGIc, n (%)				
2 = très légèrement malade (borderline)	6 (3,4)	6 (3,8)	3 (4,8)	2 (3,2)
3 = légèrement malade	21 (12,1)	18 (11,5)	7 (11,3)	6 (9,7)
4 = modérément malade	71 (40,8)	61 (38,9)	23 (37,1)	23 (37,1)
5 = manifestement malade	43 (24,7)	41 (26,1)	15 (24,2)	20 (32,3)
6 = gravement malade	28 (16,1)	26 (16,6)	11 (17,7)	10 (16,1)
7 = parmi les patients les plus malades	5 (2,9)	5 (3,2)	3 (4,8)	1 (1,6)

► Critères de jugement hiérarchisés dans la population ITTm

Les résultats sur les co-critères de jugement principaux, TME et ESS et le critère de jugement secondaire majeur, PGIC, sont présentés dans le Tableau 11.

Selon l'ordre hiérarchisé prévu au protocole, la supériorité du solriamfetol par rapport au placebo a été démontrée sur les co-critères de jugement principaux, la variation des scores TME et ESS entre la semaine 4 et la semaine 6, et le critère de jugement secondaire majeur, la variation du score PGIC entre la semaine 4 et la semaine 6.

Tableau 11 : Etude TONES 4 - résultats sur les co-critères de jugement principaux -population ITTm

	Groupe placebo N=62	Groupe solriamfetol N=60
Variation de la LME entre la semaine 4 et la semaine 6		
Valeur moyenne à 4 semaines (écart-type)	28,95 (9,871)	31,71 (9,218)
Valeur moyenne à 6 semaines (écart-type)	17,55 (10,701)	29,67 (9,920)
Moyenne des moindres carrés (écart-type)	- 12, 11 (1,326)	-0,96 (1,350)
Différence de la moyenne des moindres carrés	NA	11,16
IC95%	NA	[7,75 ; 14,57]
p	NA	<0,0001
Variation du score ESS entre la semaine 4 et la semaine 6		
Valeur moyenne à la semaine 4 (écart-type)	5,9 (3,82)	6,4 (4,42)
Valeur moyenne à la semaine 6 (écart-type)	10,8 (5,29)	6,4 (5,13)
Moyenne des moindres carrés (écart-type)	4,5 (0,71)	-0,1 (0,73)
Différence de la moyenne des moindres carrés	NA	-4,6
IC95%	NA	[- 6,4 ; - 2,8]
p	NA	<0,0001
Proportion de patients présentant une détérioration sur l'échelle PGIC entre la semaine 4 et la semaine 6		
Oui (%)	31 (50,0)	12 (20,0)
Différence de proportion (Oui) <i>versus</i> placebo [IC95%]	NA	-30,0 [-46,04 ; - 13,96]
p	NA	0,0005

7.1.4 Etude jusqu'à 52 semaines dans le SAHOS et la narcolepsie : étude TONES 5¹⁶

L'objectif principal était un suivi de tolérance jusqu'à 52 semaines, néanmoins des critères d'efficacité ont été évalués sur une courte période et de façon comparative (le calcul du nombre de patients nécessaires intégrant ces critères).

Référence	TONES 5: Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02348632
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance et le maintien de l'efficacité jusqu'à 52 semaines de traitement avec le solriamfetol dans le traitement de la SDE chez des patients avec une SDE ayant une narcolepsie ou un SAHOS.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, de tolérance jusqu'à 52 semaines, randomisée pour une période de 2 semaines, en double-aveugle, en groupes parallèles, stratifiée selon le diagnostic de narcolepsie ou de SAHOS.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 26 mai 2015 Dernière visite du dernier patient inclus : 8 décembre 2017 Etude conduite dans 79 centres dans 5 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 12 patients)
Principaux critères d'inclusion	- Patients âgés de 18 à 75 ans, - Patients ayant terminé l'une des études suivantes • étude TONES 2 ou TONES 3 (groupe A) • étude TONES 4, 15-004 (SAHOS), 15-005 (narcolepsie), ADX-N05 201 (narcolepsie) ou TONES 1 (narcolepsie) (groupe B), - Durée de sommeil totale habituelle ≥ 6 h/nuit, - $18 \leq \text{IMC} < 45 \text{ kg/m}^2$.
Principaux critères de non-inclusion	- Femmes enceintes ou allaitantes, - Heure de coucher habituelle après 1h du matin, - Profession nécessitant un travail de nuit ou à horaires variables, - Antécédent d'événement indésirable grave considéré comme lié au traitement par solriamfetol dans une étude antérieure ou tout autre événement indésirable pouvant interférer avec le déroulement de l'étude, - Tout autre trouble médical autre que le SAHOS ou la narcolepsie, comportemental ou psychiatrique cliniquement pertinent pour expliquer une SDE, - Antécédents de chirurgie bariatrique depuis moins d'1 an ou antécédents d'anneau gastrique, - Insuffisance rénale ou clairance à la créatinine $< 60 \text{ ml/min}$, - Trouble cardiovasculaire cliniquement pertinent selon l'investigateur tel que, mais non limité à : infarctus du myocarde dans l'année précédente, angor instable, insuffisance cardiaque (ACC/AHA de stade C ou D), revascularisation dans l'année précédente, arythmie ventriculaire nécessitant un défibrillateur implantable ou un traitement médicamenteux, hypertension non contrôlée, pression artérielle systolique $\geq 155 \text{ mmHg}$ ou pression artérielle diastolique $\geq 95 \text{ mmHg}$. - Consommation excessive de caféine ($> 600 \text{ mg/jour}$), - Utilisation d'un inhibiteur de monoamine oxydase dans les 14 jours ou 5 demi-vies (le plus long des deux) avant l'inclusion, - Présence ou antécédents (< 2 ans) de dépendance modérée ou sévère à une substance selon les critères DSM-5²⁰, ou de traitement pour un trouble de dépendance, - Test urinaire positif à une substance illicite, - Antécédents de phénylcétonurie.
Déroulé de l'étude et traitements étudiés	L'étude a été divisée en 2 phases de traitement : • Phase de titration (de l'inclusion à la semaine 2) : une dose de 75 mg/jour de solriamfetol était administrée par voie orale, suivie d'une éventuelle augmentation de la dose en respectant 3 jours d'intervalle entre chaque augmentation jusqu'à la dose maximale tolérée sans dépasser 300 mg/jour. Les patients pouvaient également diminuer la dose jusqu'à 75 mg/jour.

	• Phase d'entretien (de la semaine 2 et jusqu'à la semaine 27) Dans cette phase, 2 groupes de patients issus d'études distinctes ont été analysés : - Groupe A : incluant les patients ayant terminé l'étude TONES 2 ou TONES 3. - Groupe B : incluant les patients ayant terminé l'une des études TONES 4, 15-004 (SAHOS), 15-005 (narcolepsie), ADX-N05 201 (narcolepsie), ADX-N05 202 (narcolepsie) ou TONES 1 (narcolepsie). De la semaine 2 à la semaine 14, dans les 2 groupes, un total de 3 ajustements étaient encore autorisés sur la dose de solriamfetol administrée. Au-delà de la semaine 14, le dosage devait être fixe ou alors le patient était sorti de l'étude. A partir de la semaine 14 et jusqu'à la semaine 27 dans le groupe A, et jusqu'à la semaine 26 dans le groupe B, tous les patients continuaient à recevoir le solriamfetol, sans aucun ajustement autorisé. Une période comparative en double aveugle (semaines 27 à 29 pour le groupe A / semaines 26 à 28 pour le groupe B) a été réalisée pour évaluer le score ESS. Lors de cette période comparative, les patients étaient randomisés selon un ratio 1 :1 dans l'un des groupes de traitement suivant : - groupe solriamfetol : les patients continuaient de recevoir du solriamfetol à la même dose (75 mg/jour, 150 mg/jour ou 300 mg/jour par voie orale) pendant 2 semaines, - groupe placebo : les patients recevaient une dose de placebo/jour par voie orale pendant 2 semaines. A partir de la semaine 29 et jusqu'à la semaine 40, les patients du groupe A recevaient la même dose de solriamfetol telle qu'établie en semaine 14. A partir de la semaine 28 et jusqu'à la semaine 52, les patients du groupe B recevaient la même dose de solriamfetol telle qu'établie en semaine 14. Le schéma de l'étude est présenté ci-dessous. Les valeurs numériques représentent le nombre de semaine depuis l'inclusion dans l'étude TONES 5. Le schéma de l'étude est divisé en deux phases principales : la Phase de Titration et la Phase d'Entretien. La Phase de Titration couvre les semaines 2 à 14. La Phase d'Entretien commence à la semaine 14 et se divise en deux sous-phases : la Randomisation 1:1 (semaines 14 à 27 pour le groupe A et 14 à 26 pour le groupe B) et la Période Comparative (semaines 27 à 29 pour le groupe A et 26 à 28 pour le groupe B). Après la période comparative, les patients du groupe A continuent de recevoir du solriamfetol jusqu'à la semaine 40, tandis que les patients du groupe B continuent jusqu'à la semaine 52. Les doses de solriamfetol sont de 75 mg, 150 mg ou 300 mg par jour. Le placebo est administré pendant la période comparative. La stratification est basée sur le diagnostic de narcolepsie ou de SAHOS.
Critère de jugement principal	• Variation (comparaison des moyennes) de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) sur 2 semaines (semaines 27 à 29 pour le groupe A / semaines 26 à 28 pour le groupe B) versus placebo Cette analyse a été réalisée dans la population ITT modifiée.
Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires hiérarchisés sur les 2 semaines de période comparative étaient : • Le pourcentage de patients rapportant une détérioration sur l'échelle PGIC à la fin de la période comparative. • Le pourcentage de patients pour lesquels les cliniciens ont rapporté une détérioration sur l'échelle CGIC à la fin de la période comparative.

	Critère de qualité de vie : La variation moyenne par rapport à l'inclusion du score total FOSQ-10 entre le début et la fin de la période comparative.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon était basée sur un objectif de suivi de tolérance selon ICH E1²³ adapté pour le suivi au long cours pour des maladies ne menaçant pas le pronostic vital. Un échantillon de 600 patients devait permettre d'obtenir une exposition au solriamfetol d'au moins 52 semaines pour au moins 50 patients atteints de narcolepsie et au moins 50 patients atteints de SAHOS et une exposition d'au moins 26 semaines pour au moins 100 patients atteints de narcolepsie et au moins 200 patients atteints de SAHOS. De plus cette taille d'échantillon de 600 patients, 300 dans chaque groupe A et B, et donc 150 par groupe au moment de la randomisation de 2 semaines (groupe A avec solriamfetol / groupe A avec le placebo / groupe B avec solriamfetol / groupe B avec le placebo), permettait de mettre en évidence une différence d'au moins 3 points entre le début et la fin de la période comparative sur le score ESS, avec une puissance $\geq 95\%$ et un risque α de 0,05 en bilatéral.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Critère de jugement principal</u> L'analyse principale a été réalisée selon une analyse de covariance (ANCOVA). La différence entre les traitements était présentée avec les différences de moyenne des moindres carrés et leurs intervalles de confiance à 95%. Plusieurs analyses de sensibilité étaient prévues au protocole : - une analyse basée sur la population PP, utilisant le même modèle statistique que l'analyse principale, - deux analyses évaluant l'impact potentiel des données manquantes : - une analyse de covariance utilisant la méthode d'imputation par la moyenne (imputation simple), - une analyse d'imputation multiple. <u>Critères secondaires</u> L'analyse principale a été réalisée à l'aide d'un test du χ^2 et les intervalles de confiance à 95% pour la différence de proportion ont été calculés. L'imputation des données manquantes a été réalisée selon la méthode LOCF. Les critères secondaires étaient analysés selon une séquence hiérarchique après le critère de jugement principal : - Variation (comparaison des moyennes) de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) sur 2 semaines. - Pourcentage de patients rapportant une détérioration sur l'échelle PGIC à la fin de la période comparative. - Pourcentage de patients pour lesquels les cliniciens ont rapporté une détérioration sur l'échelle CGIC à la fin de la période comparative. <u>Population d'analyse</u> - Population de tolérance : tous les patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement. - Population ITTm (Modified Intent-to-Treat) : tous les patients de la population de tolérance, randomisés pour la période comparative, pour lesquels une évaluation de l'efficacité à la semaine 29 pour le groupe A / à la semaine 28 pour le groupe B est disponible. Cette population a été utilisée pour les analyses d'efficacité et de qualité de vie. - Population PP (per-protocol) : tous les patients ayant terminé la période comparative conformément aux spécifications du protocole, sans déviation majeure au protocole. Cette population a été utilisée pour des analyses de sensibilité (prévues au protocole) pour le critère principal et les critères secondaires. <u>Principaux amendements au protocole :</u> Au total, 4 amendements au protocole ont été réalisés : - Le 1^{er} amendement a eu lieu le 18/02/2015, avant le début de l'étude et avant l'envoi des brochures aux investigateurs,

²³ ICH E1. Population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety. EMA Juin 1995 CPMP/ICH/375/95.

- Le 2^{ème} amendement a eu lieu le 11/09/2015, après le début de l'étude et a modifié des critères d'exclusion et d'inclusion, notamment pour ajouter le détail des troubles cardiaques devant être considérés comme des critères d'exclusion. Une analyse intermédiaire a également été ajoutée au protocole.
- Le 3^{ème} amendement a eu lieu le 02/02/2016, après le début de l'étude, alors que 184 patients (29 %) de la population de tolérance étaient déjà inclus. Les changements suivants ont été apportés suite à cet amendement :
 - Ajout de la phase comparative de 2 semaines et du plan d'analyse statistique correspondant
 - Précision sur les critères d'exclusion cardiaque en cas de torsade de pointe, insuffisance cardiaque et arythmie cardiaque.
- Le 4^{ème} amendement a eu lieu le 17/11/2016 pour clarifier la fin des randomisations dès lors que 300 patients avaient déjà été randomisés dans chaque groupe. Les autres patients inclus continuaient à recevoir solriamfetol pour la durée de l'étude.

Résultats :

► Effectifs

Le nombre de patients inclus dans l'étude a été de 645 dont 333 patients issus de l'étude TONES 3 et 186 patients issus de l'étude TONES 2.

Au total, 643 patients, dont 226 avec une narcolepsie et 417 avec un SAHOS ont été inclus dans la population de tolérance, car 2 patients ont retiré leur consentement avant l'administration de solriamfetol dans cette étude.

Le nombre de patients ayant terminé l'étude en ouvert était de 458 (308 ayant un SAHOS et 150 ayant une narcolepsie), car 185 (40 %) patient sont sortis en cours d'étude. Les principaux motifs de sortie d'étude étaient la survenue d'événement indésirables (61/185 ; 33 %) et le manque d'efficacité (54/185 ; 29 %).

Lors de la phase comparative, la population ITTm comprenait 141 patients du groupe placebo et 139 du groupe solriamfetol. A noter que 2 patients du groupe solriamfetol n'ont pas terminé l'étude, l'un à cause d'une déviation au protocole, l'autre pour retrait de consentement.

Au total, des déviations majeurs au protocole ont été rapportées pour 280 des 645 patients (43,5 %) durant la phase en ouvert notamment pour non-respect du protocole et à cause de l'utilisation d'une version caduque du formulaire de consentement. Durant la phase comparative randomisée, des déviations au protocole ont été rapportées pour 7 patients.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Le détail des caractéristiques des patients à l'inclusion est présenté dans le Tableau 12.

Les patients ayant un SAHOS étaient âgés de 55,10 ans $\pm$ 10,724 en moyenne et la majorité étaient des hommes : 61,6 % (257/417).

Les patients ayant une narcolepsie étaient âgés de 38,65 ans $\pm$ 13,521 en moyenne et la majorité étaient des femmes : 64,6 % (146/226).

Tableau 12 : Etude TONES 5 - Caractéristiques des patients à l'inclusion, population de tolérance

	Total (N = 643)	SAHOS (N = 417)	Narcolepsie (N = 226)
Age, ans			
Moyenne (Ecart-type)	49.31 (14,155)	55.10 (10,724)	38,65 (13,521)
Médiane (min-max)	51,00 (18,0-76,0)	56,00 (21,0-76,0)	38,00 (18,0-69,0)
Sexe, n (%)			
Homme	337 (52,4)	257 (61,6)	80 (35,4)
Femme	306 (47,6)	160 (38,4)	146 (64,6)
IMC, kg/m²			
Moyenne (Ecart-type)	31,71 (5,904)	33,53 (5,136)	28,34 (5,758)
Médiane (min-max)	31,83 (13,6-45,4)	33,50 (13,6-45,4)	27,61 (18,0-44,6)

Au début de la phase comparative randomisée, les 141 patients du groupe placebo avait un score ESS moyen de $7,82 \pm 4,975$ et les 139 patients du groupe solriamfetol avait un score ESS moyen de $7,25 \pm 5,307$.

► Critères de jugement principal et critères secondaires dans l'analyse hiérarchisée

Les résultats sur le critère de jugement principal, ESS et sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentés dans le Tableau 13.

Selon l'ordre hiérarchisé prévu au protocole, la supériorité du solriamfetol par rapport au placebo a été démontrée pour le solriamfetol sur le score ESS, l'échelle PGIC et l'échelle CGIC.

Des résultats similaires, bien qu'exploratoires, ont été observés dans le sous-groupe des patients ayant un SAHOS et celui des patients ayant une narcolepsie.

Tableau 13 : Etude TONES 5 - Résultat sur le critère de jugement principal et l'analyse hiérarchisée des critères secondaires - population ITTm

	Total		SAHOS		Narcolepsie	
	groupe placebo N=141	groupe solriamfetol N=139	groupe placebo N=101	Groupe solriamfetol N=101	groupe placebo N=40	groupe solriamfetol N=38
Variation du score ESS entre le début et la fin de période comparative (semaines 27 à 29 pour le groupe A / semaines 26 à 28 pour le groupe B)						
Valeur moyenne au début (écart-type)	7,8 (4,98)	7,3 (5,31)	6,5 (4,34)	5,9 (4,30)	11,0 (5,07)	10,9 (6,01)
Valeur moyenne à la fin (écart-type)	12,6 (5,65)	8,5 (5,75)	11,2 (5,47)	7,2 (5,16)	15,9 (4,65)	12,0 (5,83)
Moyenne des moindres carrés (écart-type)	5,3 (0,41)	1,6 (0,41)	4,9 (0,48)	1,1 (0,48)	4,9 (0,59)	1,1 (0,60)
Différence de la moyenne des moindres carrés	NA	- 3,7	NA	-3,7	NA	-3,8
IC95%	NA	[-4,80 ; -2,65]	NA	[-5,07 ; 2,38]	NA	[-5,51 ; -2,15]
p	NA	< 0,0001	NA	NA	NA	NA
Pourcentage de patients rapportant une détérioration sur l'échelle PGIC entre le début et la fin de période comparative (semaines 27 à 29 pour le groupe A / semaines 26 à 28 pour le groupe B)						
Détérioration (%)	89 (64,5)	37 (28,2)	59 (59,0)	26 (27,7)	30 (78,9)	11 (29,7)
Différence de pourcentage de détérioration versus placebo [IC95%]	NA	-36,2 [-47,35 ; -25,15]	NA	-31,3 [-44,56 ; -18,12]	NA	-49,2 [-68,84 ; -29,60]
p	NA	<0,0001	NA	NA	NA	NA
Pourcentage de patients pour lesquels le clinicien rapporte une détérioration sur l'échelle CGIC entre le début et la fin de période comparative (semaines 27 à 29 pour le groupe A / semaines 26 à 28 pour le groupe B)						
Détérioration (%)	90 (63,8)	39 (28,7)	63 (62,4)	27 (27,0)	27 (67,5)	12 (33,3)
Différence de pourcentage de détérioration versus placebo [IC95%]	NA	-35,2 [-46,14 ; -24,17]	NA	-35,4 [-48,22 ; -22,53]	NA	-34,2 [-55,33 ; -13,01]
p	NA	<0,0001	NA	NA	NA	NA

FOSQ-10 (cf. Chapitre 7.2.3 sur la qualité de vie pour l'étude TONES 5)

07.2 Qualité de vie

7.2.1 Etude TONES 2 et TONES 3 phase III, supériorité versus placebo

Dans les études TONES 2 et TONES 3, une analyse exploratoire de la qualité de vie des patients a porté sur la variation moyenne par rapport à l'inclusion du score total aux semaines 1, 4, 8 et 12 à l'aide de 4 questionnaires (Cf 0 Annexe pour le détail des questionnaires) :

- FOSQ-10 (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire short version)
- SF-36 (36-item Short Form Health Survey)
- EuroQoL EQ-5D-5L (EuroQol 5 Dimensions 5 Levels)
- WPAI: SHP (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem)

Bien que s'agissant d'études en double-aveugle, les résultats ne permettent pas de conclure dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*.

Pour information, les résultats exploratoires sur le FOSQ-10 à 12 semaines sont présentées dans le Tableau 14 pour l'étude TONES 2 et dans le Tableau 15 pour l'étude TONES 3.

Tableau 14 : Résultats exploratoires sur le score FOSQ-10 à 12 semaines dans l'étude TONES 2 dans la narcolepsie

Résultats du score FOSQ-10 à 12 semaines	Groupe placebo (n = 58)	Groupe solriamfetol 150 mg (n = 55)	Groupe solriamfetol 75 mg (n = 59)
Moyenne des moindres carrés ± Ecart-type	1,56 ± 0,4	2,57 ± 0,408	2,39 ± 0,407
Différence des moindres carrés	NA	1,01	0,84

Tableau 15 : Résultats exploratoires sur le score FOSQ-10 à 12 semaines dans l'étude TONES 3 dans le SAHOS

Résultats du score FOSQ-10 à 12 semaines	Groupe placebo (n = 114)	Groupe solriamfetol 150 mg (n = 116)	Groupe solriamfetol 75 mg (n = 58)	Groupe solriamfetol 37,5 mg (n = 56)
Moyenne des moindres carrés ± Ecart-type	1,72 ± 0,241	2,95 ± 0,236	2,47 ± 0,331	1,99 ± 0,345
Différence des moindres carrés	NA	1,22	0,75	0,26

7.2.2 Etude TONES 4

Dans l'étude TONES 4 ayant inclus des patients atteints de SAHOS, la qualité de vie des patients a été analysée à l'aide du questionnaire FOSQ-10, Functional Outcomes of Sleep Questionnaire short version (Cf 0 Annexe pour le détail de ce questionnaire). Ces analyses exploratoires portaient sur la variation moyenne du score total et de la sous-échelle 5 entre les semaines 1 et 4 puis entre les semaines 4 et 6.

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne permettent pas de conclure dans la mesure où aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*.

Pour information, les données sur l'évolution du score FOSQ-10 entre les semaines 4 et 6 sont présentées dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Résultats exploratoires sur le score FOSQ-10 entre la semaine 4 et 6 dans l'étude TONES 4

Score FOSQ-10	Groupe placebo (n = 62)	Groupe solriamfetol (n = 60)
Moyenne des moindres carrés ± Ecart-type	- 1,31 ± 0,381	- 0,15 ± 0,393
Différence des moindres carrés (p value)	NA	1,16

7.2.3 Etude TONES 5

Dans cette étude ayant évalué l'utilisation de solriamfetol jusqu'à 52 semaines, l'évaluation de la qualité de vie a été réalisée avec le questionnaire FOSQ-10, Functional Outcomes of Sleep Questionnaire short version (cf. 0 Annexe pour le détail de ce questionnaire).

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne permettent pas de conclure dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*.

Pour information, les données sur l'évolution du score FOSQ-10 entre les semaines 4 et 6 sont présentées dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Résultats exploratoires sur le score FOSQ-10 durant la phase comparative de 2 semaines dans l'étude TONES 5

Score FOSQ-10	Groupe placebo (n = 141)	Groupe solriamfetol (n = 139)
Moyenne des moindres carrés ± Ecart-type	2,7 ± 0,24	0,9 ± 0,24
Différence des moindres carrés (p value)	NA	1,7

Les résultats observés parmi les patients atteints de narcolepsie et les patients atteints du SAHOS étaient cohérents avec les résultats observés dans la population ITTm.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude dans la narcolepsie : étude TONES 2

La population de tolérance était de 236 patients dont 59 dans le groupe placebo et 177 dans les groupes recevant du solriamfetol.

La durée médiane d'exposition au traitement de 84 jours était similaire entre les 3 groupes recevant du solriamfetol et le groupe placebo.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 68,4 % (121/177) des patients des groupes solriamfetol et 45,8 % (27/59) des patients du groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents, rapportés chez plus de 5 % des patients d'un des groupes sont présentés dans le Tableau 18. Dans les groupes solriamfetol ont été rapportés notamment des céphalées, nausées, perte d'appétit et rhinopharyngite. A noter que la tachycardie n'a été rapporté que dans le groupe solriamfetol 300 mg (n = 4 patients) et a été considéré comme relié au traitement.

Tableau 18 : Etude TONES 2 - Evénements indésirables survenus chez plus de 5 % des patients dans un des groupes de traitement, population de tolérance

	Groupe placebo N=59 (%)	Groupe solriamfetol 75 mg N=59 (%)	Groupe solriamfetol 150 mg N=59 (%)	Groupe solriamfetol 300 mg N=59 (%)	Total solriamfetol N=177 (%)
Céphalées	3 (5,1)	6 (10,2)	14 (23,7)	18 (30,5)	38 (21,5)
Nausée	1 (1,7)	3 (5,1)	6 (10,2)	10 (16,9)	19 (10,7)
Perte d'appétit	1 (1,7)	5 (8,5)	5 (8,5)	9 (15,3)	19 (10,7)
Rhinopharyngite	3 (5,1)	5 (8,5)	8 (13,6)	3 (5,1)	16 (9,0)
Sécheresse buccale	2 (3,4)	3 (5,1)	4 (6,8)	6 (10,2)	13 (7,3)
Anxiété	1 (1,7)	1 (1,7)	3 (5,1)	5 (8,5)	9 (5,1)
Diarrhée	1 (1,7)	2 (3,4)	3 (5,1)	3 (5,1)	8 (4,5)
Dyspepsie	0	1 (1,7)	2 (3,4)	3 (5,1)	6 (3,4)
Vertiges	2 (3,4)	2 (3,4)	1 (1,7)	3 (5,1)	6 (3,4)
Fatigue	0	0	2 (3,4)	3 (5,1)	5 (2,8)
Perte de poids	0	1 (1,7)	1 (1,7)	3 (5,1)	5 (2,8)
Insomnie	0	2 (3,4)	0	3 (5,1)	5 (2,8)
Infection des voies respiratoires supérieures	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (6,8)	0	5 (2,8)
Tachycardie	0	0	0	4 (6,8)	4 (2,3)
Constipation	1 (1,7)	3 (5,1)	1 (1,7)	0	4 (2,3)
Grippe	3 (5,1)	2 (3,4)	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (2,3)
Prise de poids	3 (5,1)	2 (3,4)	0	1 (1,7)	3 (1,7)

Les patients ayant présenté des effets indésirables étaient au nombre de 86 patients dont 15,3 % (9/59) dans le groupe placebo et 43,5 % (77/177) dans les groupes solriamfetol. Les effets indésirables rapportés chez plus de 5 % des patients des groupes solriamfetol ont été les céphalées la perte d'appétit, les nausées et la sécheresse buccale.

Le nombre de patients ayant présenté des événements indésirables ayant conduit à un arrêt de traitement a été de 9/177 (5,1 %) pour l'ensemble des patients du groupe solriamfetol dont 5 patients issus du groupe solriamfetol 300 mg. Dans le groupe placebo 1/59 (1,7 %) patient avait arrêté son traitement suite à des événements indésirables.

Un patient (1,7 %) recevant solriamfetol 150 mg avait rapporté des événements indésirables graves (douleur thoracique non cardiaque et anxiété). Ces événements ont été considérés comme non liés au traitement.

Aucun décès n'a été rapporté pendant l'étude.

Evénements indésirables cardiovasculaires

Des événements indésirables cardiovasculaires ont été rapportés chez 10 patients (5,6 %) des groupes solriamfetol et 2 patients (3,4 %) du groupe placebo. Dans les groupes solriamfetol ont été rapportés : une augmentation de la fréquence cardiaque (uniquement chez des patients du groupe solriamfetol 300 mg (4/177 ; 2,3 %) des palpitations (2/177 ; 1,1 %), douleur thoracique non cardiaque (2/177 ; 1,1 %), augmentation de la pression artérielle (2/177 ; 1,1 %) et tachycardie sinusale (1/177 ; 0,6 %). Dans le groupe placebo, les événements indésirables rapportés ont été une extrasystole ventriculaire (1/59 ; 1,7 %) et une douleur thoracique non cardiaque (1/59 ; 1,7 %).

7.3.1.2 Etude dans le SAHOS : étude TONES 3

La population de tolérance était de 119 patients dans le groupe placebo et 355 patients dans les différents groupe solriamfetol.

La durée médiane d'exposition au traitement de 84 jours était similaire entre les différents groupes.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 47,9 % (57/119) des patients du groupe placebo et chez 67,9 % (241/355) des patients recevant le solriamfetol.

Un total de 7 événements indésirables graves a été rapportés chez 5 patients : 2 patients (1,7 %) du groupe placebo (goitre, accident de la route, douleurs lombaires, sciatique), 2 patients (3,4%) du groupe solriamfetol 37,5 mg (endocardite à streptocoque et obstruction du canal biliaire), 1 patient (0,9 %) du groupe solriamfetol 150 mg (hyperglycémie). Aucun de ces événements indésirables grave n'a été considéré comme relié au traitement.

Le nombre de patients ayant présenté des événements indésirables ayant conduit à un arrêt de traitement a été de 25/355 (7 %) pour l'ensemble des patients du groupe solriamfetol dont 15 patients issus du groupe solriamfetol 300 mg. Dans le groupe placebo 4/119 (3,4 %) des patients ont arrêté leur traitement suite à des événements indésirables.

Les événements indésirables les plus fréquents, rapportés chez plus de 5 % des patients d'un des groupes sont présentés dans le Tableau 19. Dans les groupes solriamfetol on retrouvait notamment des céphalées, nausées, perte d'appétit et anxiété.

Tableau 19 : Etude TONES 3 : Evènements indésirables survenus chez plus de 5 % des patients dans un des groupes de traitement (population de tolérance)

	Groupe placebo N=119 (%)	Groupe solriamfetol 37,5 mg N=58 (%)	Groupe solriamfetol 75 mg N=62 (%)	Groupe solriamfetol 150 mg N=117 (%)	Groupe solriamfetol 300 mg N=118 (%)	Total solriamfetol N=355 (%)
Céphalées	10 (8,4)	4 (6,9)	5 (8,1)	10 (8,5)	17 (14,4)	36 (10,1)
Nausée	7 (5,9)	3 (5,2)	3 (4,8)	10 (8,5)	12 (10,2)	28 (7,9)
Perte d'appétit	1 (0,8)	1 (1,7)	3 (4,8)	9 (7,7)	14 (11,9)	27 (7,6)
Anxiété	0	1 (1,7)	2 (3,2)	6 (5,1)	16 (13,6)	25 (7,0)
Rhinopharyngite	8 (6,7)	2 (3,4)	1 (1,6)	7 (6,0)	8 (6,8)	18 (5,1)
Diarrhée	1 (0,8)	1 (1,7)	3 (4,8)	5 (4,3)	8 (6,8)	17 (4,8)
Sécheresse buccale	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,6)	5 (4,3)	9 (7,6)	16 (4,5)
Insomnie	2 (1,7)	1 (1,7)	0	3 (2,6)	11 (9,3)	15 (4,2)
Nervosité	0	3 (5,2)	3 (4,8)	1 (0,9)	7 (5,9)	14 (3,9)
Sinusite	3 (2,5)	1 (1,7)	4 (6,5)	0	3 (2,5)	8 (2,3)
Irritabilité	0	3 (5,2)	0	4 (3,4)	1 (0,8)	8 (2,3)
Prurit	0	3 (5,2)	0	1 (0,9)	0	4 (1,1)

Les patients ayant présenté des effets indésirables étaient au nombre de 150 patients dont 20 patients (16,8%) dans le groupe placebo et 130 patients (36,6%) dans les groupes solriamfetol. Les effets indésirables rapportés chez plus de 5 % des patients des groupes solriamfetol étaient la perte d'appétit, les céphalées, les nausées et l'anxiété.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Événements indésirables cardiovasculaires

Parmi les 43 patients (12,1 %) ayant rapporté des événements indésirables cardiovasculaires, les plus fréquemment rapportés chez les patients des groupes solriamfetol étaient l'inconfort thoracique (9/355 ; 2,5 %), les palpitations (8/355 ; 2,3 %), l'hypertension (6/355 ; 1,7 %) et l'augmentation de la pression artérielle (4/355 ; 1,1 %).

Le détail des événements indésirables cardiovasculaires par groupe de traitement est présenté dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Etude TONES 3 : Evènements cardiovasculaires par groupe de patients (population de tolérance)

	Groupe placebo N=119 (%)	Groupe solriamfetol 37,5 mg N=58 (%)	Groupe solriamfetol 75 mg N=62 (%)	Groupe solriamfetol 150 mg N=117 (%)	Groupe solriamfetol 300 mg N=118 (%)	Total solriamfetol N = 355 (%)
Patients ayant rapporté ≥1 TEAE cardiovasculaire, n (%)	1 (0,8)	8 (13,8)	2 (3,2)	16 (13,7)	17 (14,4)	43 (12,1)
Palpitations	0	1 (1,7)	1 (1,6)	5 (4,3)	1 (0,8)	8 (2,3)
Tachycardie sinusale	0	0	0	0	3 (2,5)	3 (0,8)
Extrasystole ventriculaire	0	1 (1,7)	0	1 (0,9)	0	2 (0,6)
Bloc auriculo-ventriculaire 1 ^{er} degré	0	1 (1,7)	0	0	0	1 (0,3)
Bloc de branche gauche	0	1 (1,7)	0	0	0	1 (0,3)
Tachycardie	0	0	0	1 (0,9)	0	1 (0,3)
Inconfort thoracique	0	2 (3,4)	0	3 (2,6)	4 (3,4)	9 (2,5)
Douleur thoracique	0	0	0	0	2 (1,7)	2 (0,6)
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	1 (0,8)	0	0	0	2 (1,7)	2 (0,6)
Augmentation pression artérielle	0	0	0	2 (1,7)	2 (1,7)	4 (1,1)
Augmentation fréquence cardiaque	0	1 (1,7)	0	1 (0,9)	1 (0,8)	3 (0,8)
Diminution pression artérielle diastolique	0	0	0	0	1 (0,8)	1 (0,3)
Allongement QT sur ECG	0	1 (1,7)	0	0	0	1 (0,3)
Rythme cardiaque irrégulier	0	0	1 (1,6)	0	0	1 (0,3)
Syncope	0	0	0	1 (0,9)	0	1 (0,3)
Hypertension	0	0	0	3 (2,6)	3 (2,5)	6 (1,7)

7.3.1.3 Etude dans le SAHOS : étude TONES 4

La population de tolérance était de 174 patients.

L'exposition au traitement était cohérente avec la dose quotidienne prévue pendant 14 jours dans chaque phase de l'étude (3 phases de 2 semaines chacune) ; l'exposition moyenne variant de 14,4 à 15,3 jours dans chaque phase.

La durée moyenne de traitement était de 7,6 jours (n=174) pour solriamfetol 75 mg, 12,1 jours (n=162) pour solriamfetol 150 mg et 19,6 jours (132) pour solriamfetol 300 mg.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 92/174 patients (52,9 %) dans le groupe solriamfetol tout au long de l'étude versus 6/62 (9,7 %) patients dans le groupe placebo.

Au total, le nombre de patients ayant arrêté leur traitement suite à des événements indésirables étaient de 3/174 (1,7 %) lors de la phase de titration (recevant des doses de 75 et 150 mg) et 1/157 (0,6 %) patient lors de la phase de stabilisation (recevant une dose de 300 mg)

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 5 %) dans le groupe solriamfetol étaient céphalées (20/174 ; 11,5 %), vertiges (14/174 ; 8,0 %), sécheresse buccale (13/174 ; 7,5 %), nausées (13/174 ; 7,5 %), insomnie (11/174 ; 6,3 %) et palpitations (9/174 ; 5,2 %).

Dans le sous-groupe des patients observants au traitement primaire du SAHOS, 50,0 % (60/120) des patients ayant reçu du solriamfetol ont rapporté des événements indésirables et dans le sous-groupe des patients non-observants, 67,9 % (19/28) des patients ayant reçu du solriamfetol ont rapportés des événements indésirables.

Aucun décès et aucun événement indésirable grave n'a été rapporté au cours de l'étude.

Événements indésirables cardiovasculaires

Des événements indésirables cardiovasculaires ont été rapportés chez 21 patients (12,1 %) du groupe solriamfetol. Parmi les événements indésirables cardiovasculaire rapportés chez au moins 2 patients se trouve : palpitations (9/174 ; 5,2 %), augmentation de la pression artérielle (4/174 ; 2,3 %), hypertension (2/174 ; 1,1 %) et augmentation de la fréquence cardiaque (2/174 ; 1,1 %). Dans le groupe placebo, les événements indésirables cardiovasculaire rapportés chez un patient (1/62 ; 1,6 %) ont été un bloc auriculo ventriculaire de 1^{er} degré, une extrasystole ventriculaire et une arythmie sinusale.

7.3.1.4 Etude jusqu'à 52 semaines dans la narcolepsie ou le SAHOS : étude TONES 5

Dans l'étude TONES 5 la population de tolérance était de 643 patients.

A noter que 530 patients (82,4 %) ont reçu au moins une dose de solriamfetol 300 mg, ce qui est supérieur aux recommandations de l'AMM. Sur la durée totale de l'étude en ouvert, 57,9 % (372/643) des patients ont reçu du solriamfetol 300 mg et 32 % (207/643) ont reçu du solriamfetol 150 mg.

La durée moyenne de traitement au cours de l'étude a été de $241 \pm 96,37$ jours :

- Pour les 226 patients ayant une narcolepsie, la durée moyenne a été de $226,8 \pm 106,51$ jours.
- Pour les 417 patients ayant un SAHOS, la durée moyenne a été de $248,7 \pm 89,59$ jours.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 75,0 % (482/643) des patients au cours de l'étude et pour 43,9 % (292/643) des patients il s'agissait d'effets indésirables considérés reliés au traitement :

- Parmi les patients ayant une narcolepsie, la proportion de patients ayant rapporté des événements indésirables a été de 74,8 % (169/226) et le nombre de patients présentant des effets indésirables considérés reliés au traitement a été de 50 % (113/226).
- Parmi les patients ayant un SAHOS, la proportion de patients ayant rapporté des événements indésirables a été de 75,1 % (313/417) et le nombre de patients présentant des effets indésirables considérés reliés au traitement a été de 40,5 % (169/417).

La proportion de patients présentant des événements indésirables avait tendance à augmenter avec la dose de solriamfetol administrée : 14,5 % (93/643) des patients recevant solriamfetol 75 mg, 34,9 % (219/643) des patients recevant solriamfetol 150 mg et 67,4 % (357/530) des patients recevant solriamfetol 300 mg,

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 4,2 % (27/643) des patients dont :

- 2,7 % (6/226) des patients ayant une narcolepsie et pour 1 patient il s'agissait d'effet indésirable considéré relié au traitement.
- 5,0 % (21/417) des patients ayant un SAHOS et pour 5 patients il s'agissait d'effets indésirables considérés reliés au traitement.

La survenue d'événement indésirable a conduit aux mesures suivantes concernant l'administration de solriamfetol :

- une diminution de dose pour 21,9 % (141/643) des patients,
- un arrêt du traitement pour 9,2 % (59/643) des patients,
- une interruption du traitement pour 7,8 % (50/643) des patients.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 5\%$) dans le groupe solriamfetol pendant l'étude étaient céphalées (11,0 %), nausées (8,9 %), rhinopharyngite (8,4 %), insomnie (7,9 %), sécheresse buccale (7,3 %), anxiété (7,2 %), perte d'appétit (5,0 %) et infection des voies respiratoires supérieures (5,0 %).

Événements indésirables cardiovasculaires

Au total, 10 % (64/643) des patients ont rapporté au moins un événement indésirable cardiovasculaire (ou potentiellement cardiovasculaire) durant la période de traitement en ouvert. Durant la période comparative, 5 patients du groupe solriamfetol et 1 patient du groupe placebo ont également rapporté un événement indésirable. Parmi les 64 événements indésirables, 9 ont été considérés comme grave : accident vasculaire cérébral, angine de poitrine, fibrillation auriculaire (chez 2 patients), embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, douleur thoracique, douleur thoracique non-cardiaque et inconfort thoracique. L'AVC et la fibrillation auriculaire ont été considérés comme liés au traitement.

Un patient est décédé au cours de l'étude. Il s'agissait d'un patient ayant un SAHOS et recevant un traitement par solriamfetol 300 mg, dose supérieure à celle recommandée par l'AMM. Le décès a été considéré comme non-relié au traitement.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Evènements cardiovasculaires graves
Risques importants potentiels	- Evènements psychiatriques graves - Potentiel d'abus, de mésusage et de détournement - Reprotoxicité
Informations manquantes	- Potentiel d'interactions pharmacodynamiques - Utilisation chez les femmes allaitantes

Le PGR prévoit également une étude PASS pour évaluer notamment la tolérance cardiovasculaire, la survenue d'événements psychiatriques, le risque d'abus, mésusage et de détournement, et les interactions pharmacodynamiques chez les patients présentant un SAHOS (cf. chapitre 07.6).

7.3.3 Données issues du RCP

D'après le RCP, en rubrique 4.8 Effets indésirables, il est indiqué :

« Résumé du profil de sécurité »

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : céphalées (11,1 %), nausées (6,6 %) et diminution de l'appétit (6,8 %).

Tableau des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention MedDRA suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Fréquent
Affections psychiatriques	Anxiété	Fréquent
	Insomnie	Fréquent
	Irritabilité	Fréquent
	Bruxisme	Fréquent
	Agitation	Peu fréquent
	Impatiences	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Sensations vertigineuses	Fréquent
	Perturbation de l'attention	Peu fréquent
	Tremblements	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
	Bouche sèche	Fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent
	Constipation	Fréquent
	Vomissements	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de nervosité	Fréquent
	Gêne thoracique	Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent
	Soif	Peu fréquent
Investigations	Augmentation de la fréquence cardiaque	Peu fréquent
	Augmentation de la pression artérielle	Fréquent
	Perte de poids	Peu fréquent

7.3.4 Données issues de l'EPAR²⁴

Dans le chapitre 2.6.2 de l'EPAR « Conclusion sur la tolérance » il a été suggéré :

- que les événements indésirables observés dans les 2 groupes ont été généralement similaires dans les 2 maladies (narcolepsie ou SAHOS),
- une relation dose-dépendante entre les doses croissantes de solriamfetol et le nombre d'événements indésirables rapportés,
- qu'en général les patients ayant un SAHOS ont d'autres comorbidités telles que des antécédents cardiovasculaires et plusieurs facteurs de risques (obésité, hypertension artérielle, diabète, hyperlipidémie). Pour ces patients, une augmentation de la pression artérielle ou augmentation du rythme cardiaque est susceptible d'augmenter la survenue d'événements indésirables, ceux-ci étant d'autant plus nombreux avec des dosages élevés de solriamfetol.

Par conséquent, l'EMA a considéré que la balance bénéfice/risque n'était pas favorable pour le solriamfetol avec le dosage à 300 mg. La dose maximale autorisée a donc été limitée à 150 mg dans l'indication du SAHOS.

Cette limitation a également été appliquée dans la narcolepsie, bien que les modifications des signes vitaux chez ces patients n'aient pas conduit à la survenue d'événements indésirables.

²⁴ EPAR. Assessment report de SUNOSI. Procédure N° EMEA/H/C/004893/0000. 14 Novembre 2019
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis définitif modifié le 24/07/2020

07.4 Données d'utilisation (ATU nominatives puis ATU de cohorte)

La spécialité SUNOSI (solriamfetol) a fait l'objet d'ATU nominatives octroyées à 33 patients entre le 21 juillet 2019 et le 12 janvier 2020. Une ATU de cohorte a été mise en place à partir du 6 Novembre 2019 dans l'indication : « traitement symptomatique de la somnolence diurne excessive chez les patients adultes souffrant de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles. »

En date du 16 avril 2020, 33 patients étaient inclus dans l'ATU de cohorte, les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le Tableau 21. La majorité (58%) avaient déjà été traités par SUNOSI (solriamfetol) lors de l'ATU nominative. Les prescripteurs étaient des neurologues dans 69 % des cas et des psychiatres dans 19 % des cas.

Tableau 21 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients dans l'ATU

Caractéristiques des patients	Données
Age moyenne et écart-type (années)	38 ± 12,9
% Homme / % Femme	45,5 % / 54,5 %
IMC (kg/m ²)	29,1 ± 7,4
Présence de cataplexie, n (%)	26 (79 %)
ESS	17,3 ± 3,8
Délai depuis le diagnostic, moyenne (années)	9 ± 6,1

Au total, 3 cas de pharmacovigilance ont été rapportés dans cette ATU de cohorte, les effets indésirables rapportés ont été : maux de tête, élévation de la pression artérielle systolique et inefficacité du traitement.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de SUNOSI (solriamfetol) concerne l'indication suivante : « pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes :

- atteint de narcolepsie (avec ou sans cataplexie).
- présentant un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) ».

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les données de 4 études cliniques multicentriques, randomisées en double aveugle versus placebo, réalisées chez des patients ayant une somnolence diurne excessive :

- étude TONES 2 dans le cadre d'une narcolepsie avec ou sans cataplexie, avec une évaluation au bout de 12 semaines ;
- études TONES 3 dans le cadre d'un SAHOS avec une évaluation au bout de 12 semaines ;
- étude TONES 4 dans le cadre d'un SAHOS avec une évaluation entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine ;
- étude de tolérance TONES 5 chez des patients ayant une narcolepsie ou un SAHOS pour un suivi à 52 semaines, cette étude comportait également des résultats d'efficacité sur 2 semaines.

► Efficacité

Narcolepsie

L'étude TONES 2 a inclus 239 patients atteints de narcolepsie, dont 51,4 % (91/177) avec cataplexie. Les patients inclus dans cette étude correspondaient à la population d'AMM, mais le dosage à 300 mg est hors AMM.

Selon l'analyse hiérarchisée prévue au protocole, la supériorité du solriamfetol par rapport au groupe placebo a été démontrée sur 12 semaines pour le groupe solriamfetol 150 mg sur les co-critères de jugement principaux, soit la variation des scores TME et ESS avec :

- Une différence entre les moyennes des moindres carrés du TME de 7,7 (IC95%= [3,99 ; 11,31], $p<0,0001$) en faveur du groupe solriamfetol 150 mg avec un score passant de $7,9 \pm 5,7$ minutes à $17,7 \pm 12,7$ minutes dans le groupe solriamfetol et de $6,2 \pm 5,7$ à $7,9 \pm 7,9$ dans le groupe placebo.
- Une différence entre les moyennes des moindres carrés du score ESS de -3,8 (IC95%= [- 5,6 ; -2,0], $p<0,0001$) en faveur du groupe solriamfetol 150 mg avec un score passant de $17,0 \pm 3,6$ points à $11,5 \pm 5,5$ points dans le groupe solriamfetol et de $17,3 \pm 2,9$ points à $15,7 \pm 4,6$ points dans le groupe placebo.

Selon l'analyse hiérarchisée, la supériorité du solriamfetol 150 mg a également été démontrée sur la variation du critère PGlc versus placebo avec une différence de proportion de patients présentant une amélioration de 38,5 % (IC95%= [21,86 ; 55,19], $p<0,0001$) en faveur du groupe solriamfetol 150 mg avec une proportion de patients présentant une amélioration de 78,2 % dans le groupe solriamfetol et de 39,7 % dans le groupe placebo.

L'analyse hiérarchisée a été interrompue après le test sur la variation du TME à 12 semaines entre le solriamfetol à 75 mg et le placebo qui n'a pas démontré la supériorité du solriamfetol à ce dosage. Les résultats d'analyse suivants pour ce dosage ne peuvent être pris en compte.

SAHOS

L'étude TONES 3, phase III, de méthodologie similaire à l'étude TONES 2, avec en plus un groupe solriamfetol 37,5 mg, a été réalisée chez 476 patients ayant un SAHOS et avec une stratification en fonction de l'observance ou non au traitement primaire du SAHOS. L'observance au traitement primaire du SAHOS était d'environ 70 % dans chacun des groupes de l'étude.

Selon l'analyse hiérarchisée prévue au protocole, la supériorité du solriamfetol par rapport au groupe placebo a été démontrée sur 12 semaines pour les groupes solriamfetol 150 mg, solriamfetol 75 mg et solriamfetol 37,5 mg sur les co-critères de jugement principaux, soit la variation du TME et du score ESS avec :

- Une différence entre les moyennes des moindres carrés du TME de 10,74 minutes (IC95%= [8,05 ; 13,44], $p<0,0001$) en faveur du groupe solriamfetol 150 mg.
- Une différence entre les moyennes des moindres carrés du score ESS de - 4,5 points (IC95%= [- 5,7 ; -3,2], $p<0,0001$) en faveur du groupe solriamfetol 150 mg.
- une différence également statistiquement significative mais moindre, sur les 2 co-critères de jugement principaux, avec les doses solriamfetol 75 mg et solriamfetol 37,5 mg.

Selon l'analyse hiérarchisée, la supériorité du solriamfetol 150 mg et 75 mg a également été démontrée sur la variation du critère PGlc versus placebo avec :

- une différence de proportion de patients présentant une amélioration de 40,5 % (IC95%= [29,81 ; 51,25], $p<0,0001$) en faveur du groupe solriamfetol 150 mg avec une proportion de patients présentant une amélioration de 89,7 % dans le groupe solriamfetol et de 49,1 % dans le groupe placebo.
- une différence de proportion de patients présentant une amélioration également statistiquement significative mais moindre en faveur du groupe solriamfetol 75 mg.

Avec le dosage de solriamfetol à 37,5 mg, la supériorité du solriamfetol n'a pas été démontrée sur le PGlc, dernier critère de jugement hiérarchisé.

Dans l'étude TONES 4, de phase 3, de supériorité versus placebo, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, après 4 semaines de traitement pour tous les patients, une comparaison versus placebo a été effectuée entre la 4ème et la 6ème semaine de l'étude avec soustraction du traitement dans le groupe placebo. Au total, 174 patients ont été inclus dans l'étude et 124 patients ont été randomisés pour la phase comparative.

Selon l'analyse hiérarchisée prévue au protocole, la supériorité du solriamfetol par rapport au groupe placebo a été démontrée entre la semaine 4 et la semaine 6 sur les co-critères de jugement principaux, soit la variation des scores TME et ESS avec :

- une différence entre les moyennes des moindres carrés du TME de 11,16 (IC95%= 7,75 ; 14,57], $p<0,0001$) en faveur du solriamfetol
- une différence entre les moyennes des moindres carrés du score ESS de - 4,6 (IC95%= [- 6,4 ; - 2,8], $p<0,0001$) en faveur du solriamfetol.

- une différence de proportion de patients présentant une détérioration de -30,0 % (IC95%= [-46,04 ; -13,96], p=0,0005) en faveur du groupe solriamfetol avec une proportion de patients présentant une détérioration de 20,0 % dans le groupe solriamfetol et de 50,0 % dans le groupe placebo.

■ Qualité de vie

Dans l'ensemble de ces études, l'analyse de la qualité de vie a été uniquement exploratoire et a été évaluée à l'aide du score FOSQ-10, correspondant à un score variant de 1 (difficulté extrême) à 4 (aucune difficulté). La différence exploratoire des moindres carrés dans les différentes études a été :

- dans l'étude TONES 2, à 12 semaines : 1,01 en faveur du groupe solriamfetol 150 mg par rapport au placebo.
- dans l'étude TONES 3, à 12 semaines : 1,22 en faveur du groupe solriamfetol 150 mg par rapport au placebo.
- dans l'étude TONES 4, entre les semaine 4 et 6 : 1,16 en faveur du groupe solriamfetol par rapport au placebo.
- dans l'étude TONES 5, entre les semaines 27 à 29 pour le groupe A ou semaines 26 à 28 pour le groupe B : 1,7 en faveur du groupe solriamfetol par rapport au placebo.

■ Tolérance

Les données issues de l'EPAR indiquent que les événements indésirables observés dans les 2 groupes étaient généralement similaires dans les 2 maladies (narcolepsie ou SAHOS), et qu'une relation dose-dépendante a été suggérée entre les doses croissantes de solriamfetol et le nombre d'événements indésirables, ce qui a conduit à exclure la dose de 300 mg de l'AMM.

Dans les études TONES 1, TONES 2, TONES 3 et TONES 4, le profil de tolérance observé pour SUNOSI (solriamfetol) dans les 2 indications, SAHOS et narcolepsie, sur une durée de 6 à 12 semaines était similaire. Ont notamment été rapportés parmi les événements indésirables les plus fréquents des cas de céphalées, nausées, perte d'appétit, sécheresse buccale, anxiété. Entre 5,6 % et 12,1 % des patients de chaque étude ont présenté des événements indésirables cardiovasculaires, les palpitations étant les plus fréquentes. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 0 à 2,5 % des patients des études et aucun cas grave n'était considéré comme relié au traitement. Aucun patient n'est décédé au cours de ces 4 études.

Le nombre de patients ayant présenté des événements indésirables ayant conduit à un arrêt de traitement a été :

- Dans l'étude TONES 2 : 9/177 (5,1 %) pour l'ensemble des patients du groupe solriamfetol dont 5 patients issus du groupe solriamfetol 300 mg. Dans le groupe placebo 1/59 (1,7 %) patient avait arrêté son traitement suite à des événements indésirables.
- Dans l'étude TONES 3 : 25/355 (7 %) pour l'ensemble des patients du groupe solriamfetol dont 15 patients issus du groupe solriamfetol 300 mg. Dans le groupe placebo 4/119 (3,4 %) des patients ont arrêté leur traitement suite à des événements indésirables.
- Dans l'étude TONES 4 : 3/174 (1,7 %) patients lors de la phase de titration (recevant des doses de 75 et 150 mg) et 1/157 (0,6 %) patient lors de la phase de stabilisation (recevant une dose de 300 mg).

Les événements indésirables cardiovasculaires ont été rapportés dans les proportions suivantes :

- Dans l'étude TONES 2 : 10 patients (5,6 %) des groupes solriamfetol et 2 patients (3,4 %) du groupe placebo. Dans les groupes solriamfetol ont été notamment rapportés : une augmentation de la fréquence cardiaque (uniquement chez des patients du groupe solriamfetol 300 mg (4/177 ; 2,3 %)) des palpitations (2/177 ; 1,1 %), douleur thoracique non cardiaque (2/177 ; 1,1 %), une augmentation de la pression artérielle (2/177 ; 1,1 %)
- Dans l'étude TONES 3 : 43 patients (12,1 %) du groupe solriamfetol et 1 patient (0,8 %) du groupe placebo. Les plus fréquemment rapportés chez les patients des groupes solriamfetol étaient l'inconfort thoracique (9/355 ; 2,5 %), les palpitations (8/355 ; 2,3 %), l'hypertension (6/355 ; 1,7 %) et l'augmentation de la pression artérielle (4/355 ; 1,1 %).
- Dans l'étude TONES 4 : 21 patients (12,1 %) du groupe solriamfetol et 1 patient (1,6 %) du groupe placebo. Dans le groupe solriamfetol, l'événement le plus fréquemment rapporté a été les palpitations (9/174 ; 5,2 %).

Dans l'étude TONES 5 ayant inclus à la fois des patients atteints de narcolepsie et de SAHOS, la durée moyenne de traitement par solriamfetol au cours de l'étude a été de $241 \pm 96,37$ jours, avec 643 patients inclus. Sur la durée totale de l'étude en ouvert, 57,9 % (372/643) des patients ont reçu du solriamfetol 300 mg, dosage qui n'a pas été retenu par l'AMM et qui rend difficile la transposabilité des résultats. Des événements indésirables ont été rapportés chez 75,0 % (482/643) des patients. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 4,2 % (27/643) des patients.

A noter que dans cette étude, pour 10 % (64/643) des patients, ont été rapportés au moins un événement indésirable cardiovasculaire (ou potentiellement cardiovasculaire), dont 9 considérés comme graves : accident vasculaire cérébral (AVC), angine de poitrine, fibrillation auriculaire (chez 2 patients), embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, douleur thoracique, douleur thoracique non-cardiaque et inconfort thoracique. L'AVC et la fibrillation auriculaire ont été considérés comme liés au traitement.

Enfin, un patient recevant du solriamfetol 300 mg, dose supérieure à celle recommandée par l'AMM est décédé au cours de l'étude TONES 5. Le décès a été considéré comme non relié au traitement.

Les événements cardiovasculaires graves sont identifiés au PGR comme des risques importants identifiés, et une étude PASS est prévue pour mesurer l'incidence de ces événements.

Le PGR comprend également parmi les risques importants potentiels : événements psychiatriques graves et potentiel d'abus, de mésusage et de détournement.

■ Discussion

Chez les patients ayant une narcolepsie, la supériorité du solriamfetol par rapport au placebo a été démontrée dans une étude sur le score ESS, le TME et le score PGIC à 12 semaines uniquement pour la dose de 150 mg et pas pour celle de 75 mg.

Chez les patients ayant un SAHOS, la supériorité du solriamfetol par rapport au placebo a été démontrée dans une étude sur le score ESS, le TME et le score PGIC à 12 semaines pour les doses de 150 mg et 75 mg.

Ces différences ont été jugées cliniquement pertinentes, versus placebo.

Pour la dose à 37,5 mg, la démonstration de supériorité a été faite pour le score ESS et le TME mais pas pour le PGIC.

La Commission souligne les risques importants de survenue d'événements cardiovasculaires tels qu'identifiés dans le PGR.

Les critères de jugement utilisés appellent les remarques suivantes :

- Le score ESS, est une échelle complétée par le patient, rapportant une estimation du risque d'endormissement dans différentes situations. Ce score est communément utilisé dans les études portant sur les troubles du sommeil.
- Le TME, mesuré par un clinicien, robuste, avec une moyenne réalisée sur 5 mesures d'endormissements.
- Le score PGIC, complété par le patient, rapportant une estimation de l'amélioration ou dégradation de l'état du patient.

■ Conclusion dans la narcolepsie

S'agissant de la narcolepsie, la portée des résultats est de plus limitée par les points suivants :

- Les patients ayant des troubles comportementaux, psychiatriques ou cardiovasculaires étaient exclus des études cliniques, ce qui limite la transposabilité de ces résultats ;
- L'efficacité a été évaluée de façon robuste sur 12 semaines maximum dans cette maladie chronique ;
- Le nombre de lignes de traitement préalablement reçues par les patients n'était pas fourni dans les études ; à noter qu'environ la moitié des patients ont été traités par modafinil en 1^{ère} intention ;

La Commission regrette de plus l'absence de données de comparaison par rapport au modafinil ou à d'autres combinaisons de traitement recommandées en cas d'échec du modafinil, alors que cette comparaison était réalisable, ainsi que l'absence de données robustes sur la qualité de vie, particulièrement impactée dans cette maladie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SUNOSI (solriamfetol) sur la mortalité et sur la qualité de vie.

En conséquence, SUNOSI (solriamfetol) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

► Conclusion dans le SAHOS

S'agissant des études dans le SAHOS, la portée des résultats est de plus limitée par les points suivants :

- Les patients ayant des troubles comportementaux, psychiatriques ou cardiovasculaires étaient exclus des études cliniques, ce qui limite la transposabilité de ces résultats d'autant plus que le SAHOS est un facteur de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire. A noter que la précision sur la sévérité du SAHOS avant l'initiation de la PPC n'était pas disponible,
- L'efficacité a été évaluée de façon robuste sur 12 semaines maximum dans cette maladie chronique.

La Commission souligne que 70 % des patients inclus étaient observants à un traitement par PPC, cette observance étant un prérequis indispensable dans cette maladie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact de SUNOSI (solriamfetol) sur le traitement du symptôme de somnolence diurne excessive, mais pas sur la mortalité, chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante (d'après l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale « L'observance du patient s'apprécie par période de 28 jours consécutifs. Au cours de cette période, le patient doit utiliser effectivement son appareil de PPC pendant au moins 112 heures » soit 4 heures par nuit en moyenne).

En conséquence, SUNOSI (solriamfetol) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert.

07.6 Programme d'études

Le PGR prévoit une étude PASS (post-autorisation safety study), prospective, non-interventionnelle pour évaluer la tolérance cardiovasculaire, la survenue d'événements psychiatriques, le risque de déviance, et les interactions pharmacodynamiques chez les patients présentant un SAHOS. L'objectif principal est l'évaluation de l'incidence des événements cardiovasculaires chez les patients recevant SUNOSI (solriamfetol) par rapport aux patients ne recevant pas SUNOSI (solriamfetol) en prévoyant des sous-groupes en fonction des caractéristiques du patient (antécédents cardiovasculaires, neurologiques et traitements concomitants). Le rapport final est attendu pour Q1 2024.

Une étude est en cours dans une autre indication "pour améliorer l'éveil dans la dépression avec somnolence diurne excessive". Il s'agit de l'étude JZP188-301, multicentrique, en double-aveugle, randomisée versus placebo, en groupe parallèle sur 12 semaines pour l'évaluation de l'efficacité, avec une étude d'extension en ouvert de 40 semaines.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 SDE dans la narcolepsie

Le traitement médicamenteux de la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie est symptomatique.

Le modafinil est le traitement de première intention et doit être accompagné de l'instauration de règles d'hygiène de vie (siestes programmées, perte de poids notamment). Le méthylphénidate et éventuellement les dérivés d'amphétamine (dexamfétamine disponible en ATU nominative) sont préconisés en cas d'inefficacité ou d'intolérance au modafinil.

L'arbre décisionnel de la stratégie thérapeutique dans la narcolepsie (avec ou sans cataplexie) établi par le Consensus français en 2017², est présenté en Annexe. A noter que la Commission de la Transparence n'a pas évalué la hiérarchisation et les combinaisons proposées dans cette stratégie comprenant notamment l'oxybate de sodium (XYREM) et le pitolisant (WAKIX).

Place de SUNOSI (solriamfetol) dans la stratégie thérapeutique :

Sur la base :

- de l'efficacité démontrée du solriamfetol à la dose de 150 mg sur le TME et le score ESS dans des études versus placebo avec une quantité d'effet jugée cliniquement pertinente à court terme ;
- de l'absence de données versus comparateur actif, tels que MODIODAL (modafinil), ou les différentes combinaisons de traitement recommandées en échec du modafinil, alors que cette comparaison était réalisable ;
- du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire et psychiatrique, mentionné dans le PGR,

la Commission considère que :

- SUNOSI (solriamfetol) est une option thérapeutique pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles ;
- SUNOSI (solriamfetol) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

08.2 SDE dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS)

Des mesures hygiéno-diététiques sont à mettre en place chez tous les patients ayant un SAHOS. Le traitement de référence est la ventilation nasale par pression positive continue (PPC). Les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) peuvent être proposées en deuxième intention après refus ou intolérance de la PPC⁷. Concernant l'intervention chirurgicale, il n'existe pas de recommandations de fort niveau de preuve en faveur d'une intervention chirurgicale (notamment chirurgie des maxillaires ou de la base de la langue), elle peut être envisagée en pédiatrie, lorsque la cause du SAHOS est anatomique^{9,10}.

En l'absence de réponse satisfaisante sur la somnolence avec un traitement primaire telle que la pression positive continue (PPC) il n'existe pas à l'heure actuelle de médicament disponible ni dans le traitement global du SAHOS, ni dans le traitement de la somnolence diurne excessive, symptôme du SAHOS.

Place de SUNOSI (solriamfetol) dans la stratégie thérapeutique :

Sur la base :

- de l'efficacité démontrée du solriamfetol pour les dosages à 150 mg, 75 mg et 37,5 mg versus placebo, comparateur pertinent, sur le TME et le score ESS ;
- de l'inclusion de 70 % de patients qui étaient observants à un traitement par PPC, cette observance étant un prérequis indispensable dans cette maladie,
- du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire mentionné dans le PGR, chez ces patients déjà à risque cardiovasculaire,

la Commission considère que :

- SUNOSI (solriamfetol) est le traitement médicamenteux de 1^{ère} intention chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante, pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE).
- SUNOSI (solriamfetol) n'a pas de place chez les patients non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.

D'après l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale « L'observance du patient s'apprécie par période de 28 jours consécutifs. Au cours de cette période, le patient doit utiliser effectivement son appareil de PPC pendant au moins 112 heures » soit 4 heures par nuit en moyenne.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 SDE dans la narcolepsie

► La narcolepsie est une maladie chronique se manifestant notamment par une somnolence diurne excessive plus ou moins handicapante selon le degré de sévérité, qui dans ses formes sévères altère lourdement la qualité de vie.

► Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

► Compte-tenu :

- de la supériorité du solriamfetol avec une quantité d'effet cliniquement pertinente mais uniquement versus placebo et à court terme,
- du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire et psychiatrique, mentionné dans le PGR.
- de l'absence de comparaison par rapport au modafinil ou à d'autres combinaisons de traitement recommandées en cas d'échec du modafinil, alors que cette comparaison était réalisable,

le rapport efficacité/effets indésirables de SUNOSI (solriamfetol) est :

- modéré pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles et aux posologies de l'AMM,
- mal établi dans les autres situations cliniques de l'AMM.

► Il existe des alternatives dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie (MODIODAL, RITALINE, XYREM, WAKIX).

► Il s'agit d'une option thérapeutique en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie altérant notablement la qualité de vie des patients dans ces formes sévères,
 - de sa prévalence de 1/ 2800,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de l'absence de données démonstratives sur le parcours de soins ou de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
 - de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert,
- SUNOSI (solriamfetol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SUNOSI (solriamfetol) est :

- **modéré en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles, pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM dans la narcolepsie.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou

contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients ayant une narcolepsie dans les autres situations de l'AMM dans la narcolepsie.

9.1.2 SDE dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS)

► La somnolence diurne excessive est un des symptômes cliniques dominant dans le SAHOS, plus ou moins handicapante selon le degré de sévérité, qui dans ses formes sévères altère fortement la qualité de vie.

► Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

► Compte-tenu :

- de la supériorité du solriamfetol avec une quantité d'effet cliniquement pertinente versus placebo et à court terme,
- du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire alors que le SAHOS est déjà un facteur de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire.
- de l'observance au traitement par PPC par 70 % des patients,

le rapport efficacité/effets indésirables de SUNOSI (solriamfetol) est :

- important pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante,
- mal établi dans les autres situations cliniques de l'AMM.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse chez les patients adultes présentant un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC).

► SUNOSI (solriamfetol) est le traitement médicamenteux de 1^{ère} intention pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante (d'après l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale « L'observance du patient s'apprécie par période de 28 jours consécutifs. Au cours de cette période, le patient doit utiliser effectivement son appareil de PPC pendant au moins 112 heures » soit 4 heures par nuit en moyenne).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence avec 4 à 10 % des français ayant un SAHOS^{6,10},
- du besoin médical non couvert,
- de l'absence de données démonstratives sur le parcours de soins ou de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- de la réponse partielle au besoin identifié,

SUNOSI (solriamfetol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SUNOSI (solriamfetol) est :

- **important pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante (d'après l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale « L'observance du patient s'apprécie par période de 28 jours consécutifs. Au cours de cette période, le patient doit utiliser**

effectivement son appareil de PPC pendant au moins 112 heures » soit 4 heures par nuit en moyenne) ;

- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, chez les patients non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 SDE dans la narcolepsie

► Chez les patients en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du solriamfetol, sur le seul dosage à 150 mg par rapport au placebo dans deux études de phase III randomisées en double aveugle, sur le TME avec une différence des moindres carrés de 7,7 minutes (IC95%= [3,99 ; 11,31]), (évaluation mesurée par le clinicien) et le score ESS, avec une différence des moindres carrés de -3,8 points (IC95%= [- 5,6 ; -2,0] (évaluation estimée par le patient),
- de la pertinence de ces scores dans ce domaine thérapeutique, avec une quantité d'effet jugée cliniquement pertinente versus placebo,
- de l'absence de données comparatives versus comparateur actif tel que MODIODAL (modafinil) alors que cette comparaison était réalisable,
- du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire et psychiatrique, mentionné dans le PGR,
- de la couverture partielle du besoin médical par plusieurs alternatives thérapeutiques déjà disponibles et recommandées dans la narcolepsie et la SDE en particulier,

la Commission considère que SUNOSI (solriamfetol) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. chapitre 05.1), pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles.

► Dans les autres situations de l'AMM dans la narcolepsie

Sans objet.

9.2.2 SDE dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS)

► Patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du solriamfetol aux dosages de 150 mg, 75 mg et 37,5 mg par rapport au placebo dans trois études de phase III randomisées en double aveugle, avec notamment des résultats au dosage 150 mg sur le TME de 10,74 minutes (IC95%=[8,05 ; 13,44]), (évaluation mesurée par le clinicien) et sur le score ESS de - 4,5 points (IC95%=[- 5,7 ; -3,2]), (évaluation estimée par le patient)
- de la pertinence de ces scores dans l'évaluation de la SDE dans le SAHOS, avec une quantité d'effet étant jugée cliniquement pertinente versus placebo,
- du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire mentionné dans le PGR, chez ces patients déjà à risque cardiovasculaire,
- du besoin médical non couvert chez ces patients,

la Commission considère que SUNOSI (solriamfetol) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.

► Patients non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la PPC et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante

Sans objet.

09.3 Population cible

9.3.1 SDE dans la narcolepsie

La population cible de SUNOSI (solriamfetol) correspond aux patients atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) pour lesquels on souhaite améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles.

D'après Orphanet¹, la prévalence de la narcolepsie (avec ou sans cataplexie) est estimée à 1 / 2 800 patients soit 18 800 adultes en France après extrapolation à partir des données démographiques de la population française au 1^{er} Janvier 2020²⁵.

Il est généralement estimé qu'environ 20 % des patients atteints de narcolepsie sont diagnostiqués⁴, soit 3 760 patients en France.

D'après des données issues de la littérature²⁶, il est considéré qu'environ 50 % des patients seraient en échec du modafinil et éligibles à d'autres traitements. Il n'existe pas de données permettant d'estimer les patients en échec, intolérance ou contre-indications à l'ensemble des alternatives thérapeutiques actuellement disponibles.

La population cible de SUNOSI (solriamfetol) est estimée au maximum à 1 880 patients en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie), pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive.

²⁵ Données INSEE au 1er janvier 2020

²⁶ Kornum BR, Knudsen S et al. Narcolepsy. Nature Review. Disease Primers. 2017. Article: 16100

9.3.2 SDE dans le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS)

La population cible de SUNOSI (solriamfetol) correspond aux patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.

En France, entre 4 et 10 % de la population serait atteinte de SAHOS^{6,10}.

La population cible peut être approchée à partir des données de population rejointe des patients bénéficiant d'une PPC, étant donné que cette ventilation mécanique est indiquée uniquement dans le cadre du SAHOS. Une analyse de la base de l'assurance maladie LPP'AM 2006-2019, malgré les limites inhérentes à l'utilisation de cette base de données, permet d'identifier un total de 1 230 663 patients en 2019 traités par PPC.

D'après avis d'expert la proportion de patients observants au traitement est de 70 %.

Sur la base de données françaises, une étude multicentrique²⁷, et un registre²⁸, il a été estimé que, parmi les patients observants, la proportion de patients pour lesquels il persiste une SDE résiduelle est comprise entre 6 et 13 %.

La population cible de SUNOSI (solriamfetol) est estimée au maximum à 111 990 patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Dans l'indication du SAHOS, la Commission alerte sur l'importance de respecter les restrictions de prescription mentionnées par l'AMM et de surveiller la bonne observance au traitement primaire par PPC avec des mesures objectives de l'observance et de l'évolution du SAHOS, et un suivi tensionnel et cardiovasculaire indispensable.

► Demandes de données

La Commission souhaite la mise en place d'une étude d'utilisation dans le SAHOS au regard du risque de mésusage et de diminution de l'observance de la PPC, dans la mesure où le patient recevant SUNOSI (solriamfetol) doit continuer à être observant à la PPC. Les résultats de cette étude devront être disponibles dans un délai de 5 ans.

²⁷ Pépin JL, Viot-Blanc V et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. Eur Respir J 2009;33: 1062-7.

²⁸ Gasa M, Tamisier R et al.; Scientific Council of the Sleep Registry of the French Federation of Pneumology-FFP. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. J Sleep Res 2013;22: 389-97.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 10 juin 2020 Date d'adoption : 24 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Association Française de Narcolepsie Cataplexie et Hypersomnies Rares (ANC) Alliance Apnées du Sommeil (A2SA)
Présentations concernées	<u>SUNOSI 75 mg, comprimés pelliculés</u> plaquette(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 301 957 4 1) <u>SUNOSI 150 mg, comprimés pelliculés</u> plaquette(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 301 957 8 9)
Demandeur	JAZZ PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16/01/2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominative du 21/07/2019 au 12/01/2020 puis ATU de cohorte à partir du 6 Novembre 2019 dans l'indication : « <i>traitement symptomatique de la somnolence diurne excessive chez les patients adultes souffrant de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles.</i> » Médicament soumis à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie, en pneumologie ou titulaires de la Formation Spécialisée Transversale Sommeil et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	N06BA Sympathomimétiques d'action centrale N06BA14 Solriamfetol

012.1 Tests spécifiques aux troubles du sommeil

► **TME : Test de maintien de l'éveil = maintenance of wakefulness test**

Le TME est un test de maintien de l'éveil. Il a pour objectif de mesurer la capacité d'un patient à se maintenir éveillé alors que les conditions sont propices à l'endormissement. Le test est répété 4 fois, et la moyenne des temps avant endormissement, est calculée. A noter, si le patient ne s'est pas endormi au bout de 40 minutes, la latence moyenne d'endormissement (LME) retenue pour ce test est de 40 minutes. Plus la valeur de la LME est basse, plus le patient est considéré hypovigilant, plus la valeur de la LME est proche de 40, plus le patient a une vigilance haute. Bien qu'il n'existe pas de valeurs normales pour ce test, une latence inférieure à 19 minutes est considérée comme prédictive de mauvaises performances⁶, notamment sur la conduite automobile.

► **ESS : échelle de somnolence d'Epworth = Epworth Sleepiness Scale²⁹**

Le score ESS est un auto-questionnaire de mesure comportementale pour évaluer le risque de somnolence ou d'endormissement du patient dans 8 situations de la vie quotidienne. Pour chacune des 8 situations le patient indique le niveau de risque de s'endormir sur une échelle allant de 0 (aucun risque de s'endormir) à 3 (risque important de s'endormir). Le score ESS peut varier de 0 à 24, plus la valeur est élevée plus le risque d'endormissement est important.

On considère que le patient a une somnolence diurne excessive, lorsque le score ESS est supérieur à 10. Dans les essais cliniques internationaux, il est communément admis qu'un score ESS ≥ 10 est représentatif d'une hypersomnolence⁶.

► **FOSQ-10 : Version courte du questionnaire de l'impact fonctionnel de la somnolence = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire^{30,31}**

Auto-questionnaire pour évaluer dans quelle mesure la somnolence excessive affecte le déroulement des activités quotidiennes d'une personne et de fait sa qualité de vie. La version principale comporte 30 questions et la version courte simplifiée (FOSQ-10) ne comporte que 10 questions explorant 5 dimensions : le niveau d'activité (3 questions), la vigilance (3 questions), l'intimité et les relations sexuelles (1 question), la productivité générale (2 questions) et les relations sociales (1 question). Chaque item est évalué sur une échelle variant de 1 (difficulté extrême) à 4 (aucune difficulté). Le score total, calculé sur la moyenne de chaque domaine, est compris entre 1 et 4. Plus le score est bas, plus la qualité de vie du patient est altérée par la somnolence excessive.

012.2 Tests généraux

► **PGIc : Patient Global Impression of Change = Impression globale de changement d'après le patient³²**

Il s'agit d'une échelle en 7 points complétée par le patient qui qualifie le changement global obtenu avec un nouveau traitement : 1 = Très fortement amélioré, 2 = Fortement amélioré, 3 = Légèrement amélioré, 4 = Pas de changement, 5 = Légèrement aggravé, 6 = Fortement aggravé, 7 = Très fortement aggravé. Le PGIc correspond à l'une des 3 composantes du Clinical Global Impression Scale qui comprend également la sévérité de la maladie et l'efficacité du traitement.

²⁹ Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-5.

³⁰ Weaver TE, Laizner AM, et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* 1997 ; 20:835-43.

³¹ Chasens ER, Ratcliffe SJ, Weaver TE. Development of the FOSQ-10: a short version of the functional outcomes of sleep questionnaire. *Sleep* 2009 ; 32:915-19.

³² Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. US Department of Health, Education, and Welfare publication (ADM 76-338). Rockville, MD: National Institute of Mental Health, 1976.

- **CGIC : Clinician Global Impression of Change = Impression globale de changement d'après le clinicien**

Il s'agit de la même notation que le score PGIC en 7 points, mais cette fois-ci complété par le clinicien.

- **WPAI : SHP : Questionnaire sur les capacités de productivité au travail et d'activité = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire : Specific Health Problem³³**

Outil de mesure complété par le patient comprenant 6 questions liées à la productivité, le présentisme, l'absentéisme et la gêne dans l'activité quotidienne. Les paramètres évalués sont exprimés sous forme de pourcentage, qualifiant l'évolution du patient d'une semaine de référence à une autre évaluation ultérieure. Un score élevé indique une plus grande détérioration de la productivité au travail et de l'activité.

013 ANNEXE : ARBRE DECISIONNEL DE LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DANS LA NARCOLEPSIE (AVEC OU SANS CATAPLEXIE) ETABLI PAR LE CONSENSUS FRANÇAIS EN 2017²

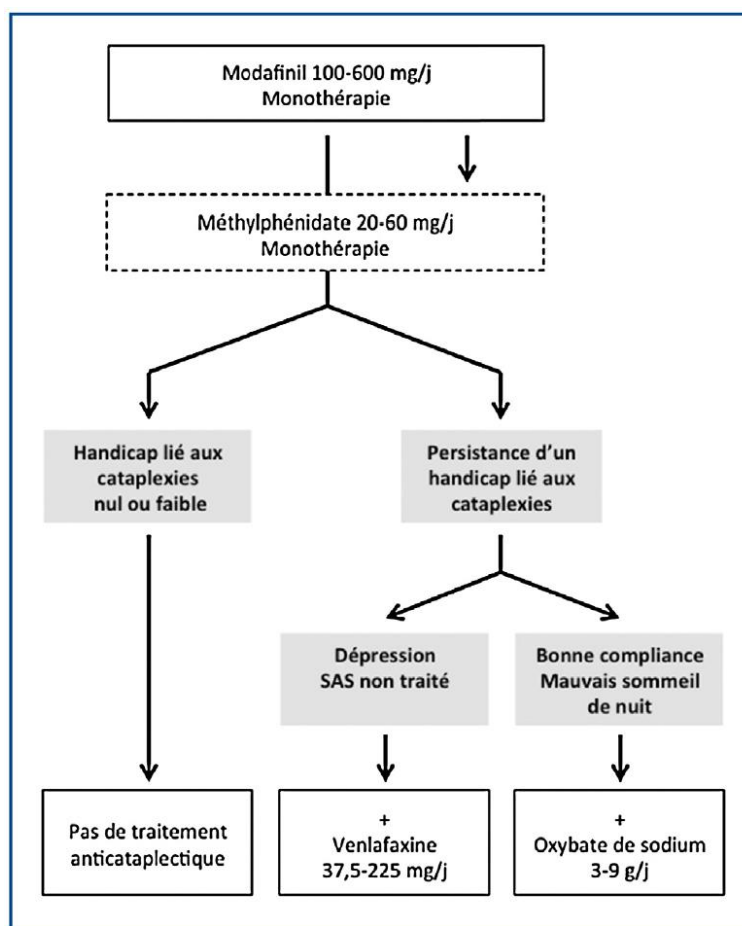


Figure 1. Stratégies pour l'initiation du traitement de la narcolepsie de type 1.

³³ Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4:353-65.

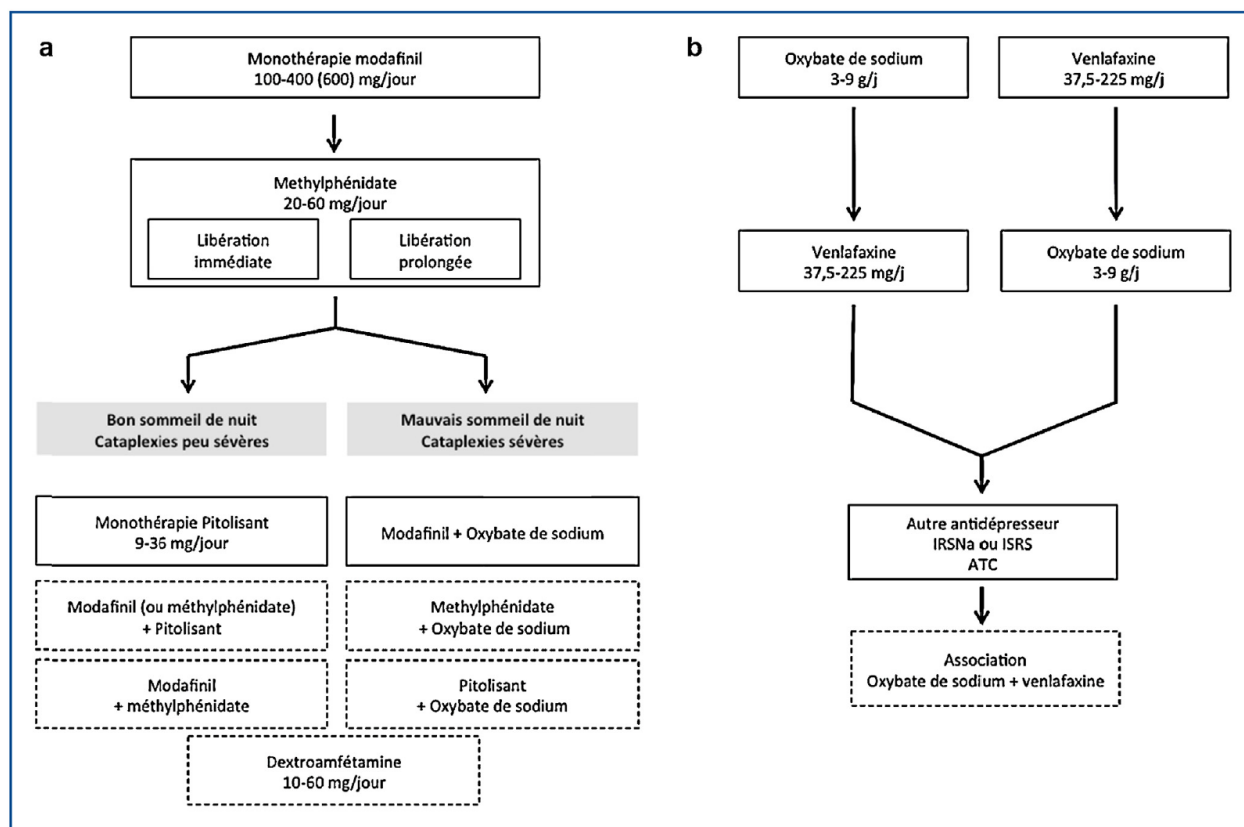


Figure 2. a et b : stratégies pour la somnolence et les cataplexies pharmacorésistantes dans la narcolepsie de type 1.