HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juillet 2023

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Seul l'avis d atoire

1. WAKIX - Examen – Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à WAKIX. Nous faisons entrer l'expert.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Ruppert en situation de conflit d'intérêts.

(Madame le Docteur Elisabeth Ruppert rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Madame Ruppert. Merci beaucoup de nous consacrer un peu de temps. Nous allons voir ensemble le dossier WAKIX, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons la contribution de l'Association française de narcolepsie cataplexie et hypersomnies rares, puis votre intervention, puis celle du Professeur Chevret pour la méthodologie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez une extension d'indication pédiatrique de la spécialité WAKIX, à base de pitolisant à 4,5 milligrammes et 18 milligrammes sous forme de comprimé pelliculé.

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication en ville et à l'hôpital chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. La spécialité a eu une AMM centralisée et l'extension d'indication a été obtenue le 24 février 2023.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR modéré, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP, ce qui est aligné aux conclusions obtenues chez l'adulte. À l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni une étude clinique qui est une étude de phase 3 multicentrique, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, chez des enfants et des adolescents de 6 ans à moins de 18 ans atteints de narcolepsie avec cataplexie dans 82 % des cas et sans cataplexie dans 18 % des cas, après 8 semaines de traitement.

Un total de 110 patients ont été inclus. Cette étude est suivie d'une phase d'extension en ouvert jusqu'à 72 semaines qui est en cours. Le critère de jugement principal était la variation du score UNS. C'est un score qui évalue la fréquence et l'intensité des symptômes de la narcolepsie, à savoir la somnolence diurne excessive et la cataplexie. Il est scoré sur 44 points et il était évalué entre l'inclusion et la fin de la phase de traitement en double aveugle de 8 semaines. On observait une différence moyenne de -3,7 points.

Ensuite, il y avait des critères de jugement secondaires hiérarchisés également évalués après 8 semaines de traitement, le premier étant la variation du score total PDSS, qui est un score spécifique de l'enfant qui évalue la somnolence diurne excessive, scoré sur 32 points. Nous avons observé une différence moyenne de -3,4 points.

Le deuxième critère secondaire était la variation du sous-score UNS-CTP, qui est un sous-score du score UNS évaluant la cataplexie, évalué dans un sous-groupe de patients avec une

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

narcolepsie de type 1, et qui est scoré sur 16 points. On observait une différence moyenne de 1,8 point entre les groupes de traitement.

Enfin, le dernier critère de jugement était le nombre d'attaques de cataplexie par semaine dans le sous-groupe de patients avec une narcolepsie de type 1, et aucune différence n'a été démontrée sur ce critère, ce qui a interrompu l'analyse hiérarchique.

Il n'y avait pas de qualité de vie rapportée dans l'étude.

Concernant la tolérance, le profil était similaire à celui rapporté chez l'adulte, avec des céphalées, de l'insomnie ou de l'hypertension. Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise externe du Docteur Élisabeth Ruppert ainsi qu'un avis méthodologique de Sylvie Chevret.

Il y a une contribution de l'association de patients ANC.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous allons commencer par l'association.

Mme BARKA, membre de la CT.- C'est l'Association française de narcolepsie cataplexie et hypersomnies rares, une association agréée au niveau national qui recense un peu plus 200 adhérents.

En ce qui concerne l'impact de la maladie sur le quotidien, ils évoquent que le sommeil dans la journée et les endormissements incontrôlables perturbent toutes les activités de la vie quotidienne puisque les personnes s'endorment souvent dans un sommeil paradoxal qui peut durer de dix minutes à une heure, et parfois plus de vingt fois par jour.

Ils évoquent les troubles du tonus musculaire, les hallucinations et paralysies, les troubles de l'attention, de la concentration, de la mémoire et des apprentissages, les troubles de l'alimentation, des symptômes dépressifs.

En ce qui concerne les manifestations de la maladie, ils indiquent qu'elles s'améliorent avec l'âge et probablement du fait de l'adaptation des personnes, en sachant qu'ils donnent comme exemple le fait qu'ils arrivent à gérer leurs émotions et qu'ils mettent en place des siestes préventives. Ils indiquent également que l'âge pourrait lui-même avoir un effet positif sur le sommeil.

En ce qui concerne les enfants scolarisés, les principaux éléments à prendre en compte sont la gestion des endormissements, la survenue des épisodes de cataplexie, les nombreuses absences dues à l'incapacité de se lever le matin. Les troubles de l'attention, de la concentration, de la mémoire et de l'apprentissage sont également évoqués, ainsi que les relations avec les camarades de classe.

Cependant, la quasi-totalité des élèves suivent une scolarité en milieu ordinaire. Néanmoins, une prise en charge doit être proposée en fonction des besoins spécifiques de chaque élève avec des aménagements, des adaptations et des aides ciblées. La maladie est souvent incomprise, source de préjugés et de moqueries. Les relations sociales peuvent également être source d'angoisses du fait de la crainte de perdre la mémoire ou d'avoir des hallucinations. Il est donc essentiel pour l'entourage d'être sensibilisé à toutes ces difficultés et de s'adapter aux capacités de chaque enfant atteint.

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

Concernant les traitements actuels utilisés, ils évoquent le traitement de la narcolepsie qui comprend donc des stimulants de la veille comme le modafinil en première intention pour la somnolence diurne, le pitolisant, le méthylphénidate ou amphétamine, et des anticataplectiques tels que les antidépresseurs ou le sodium oxybate.

Ils ajoutent que le sodium oxybate est efficace aussi bien sur la somnolence que sur les cataplexies et le mauvais sommeil de nuit. Le traitement médicamenteux doit néanmoins être complété par une éducation thérapeutique et éventuellement par du soutien psychologique.

L'ensemble de ces thérapeutiques disponibles demande une surveillance d'un point de vue cardiaque, de l'humeur et de l'appétit. Pour de nombreux patients, c'est la combinaison de plusieurs molécules qui leur permet de trouver un équilibre et de gérer leur narcolepsie. Cependant, la prise de ces médicaments nécessite quand même pour un bon nombre de patients de maintenir une sieste en journée. D'autres patients, quant à eux, sont en échec thérapeutique.

Concernant le médicament évalué, les principales améliorations notées sont la délivrance en officine de ville, la prise de médicaments beaucoup plus simple, le peu d'effets secondaires, une efficacité sur la somnolence et les cataplexies qui évite de prendre deux médicaments différents. Ils ajoutent enfin que ce traitement est le seul médicament de la classe des antagonistes/agonistes inverses du récepteur H3 de l'histamine cérébrale utilisé dans la narcolepsie, et ils constatent moins d'effets secondaires qu'avec des psychostimulants.

Voilà pour cette contribution.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous, Madame Ruppert.

Mme le Dr RUPPERT.- Merci beaucoup. Je suis Élisabeth Ruppert, neurologue MCU-PH au centre des troubles du sommeil au CHU à Strasbourg. J'ai pour l'instant une expérience personnelle très limitée avec l'utilisation du WAKIX chez l'enfant. Mon expérience est beaucoup plus riche dans son indication chez l'adulte.

Je vais très brièvement revenir sur la pathologie, qui vient de nous être décrite via l'Association narcolepsie cataplexie. La narcolepsie fait partie des hypersomnies rares. Elle a globalement deux pics, l'un vers l'âge adulte et un premier pic de début de cette maladie chronique qui se situe dans l'âge pédiatrique. Globalement, les formes qui démarrent pendant l'enfance et pendant l'adolescence sont souvent plus sévères que les formes adultes.

Tout comme chez l'adulte, la symptomatologie est marquée par des endormissements pluriquotidiens, intempestifs. C'est particulièrement anxiogène et très invalidant. S'y ajoutent les cataplexies, qui sont des résolutions du tonus musculaire surtout favorisées par les émotions, parfois la fatigue extrême. C'est à l'origine de chutes, avec une accidentologie qui fait contre-indiquer la natation chez les enfants et d'autres activités potentiellement à risque.

Il faut savoir que chez l'enfant, du fait de cette somnolence très marquée, il y a souvent aussi des problèmes comportementaux, une espèce d'hyperactivité et une irritabilité, parfois même une agressivité, voire une dépression. Lors du début de la maladie, il y a souvent une prise pondérale conséquente qui amène à une obésité, ce qui fait que la qualité de vie des

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

jeunes patients est particulièrement altérée, avec un retentissement quand même très fréquent sur leur évolution scolaire et sur les relations sociales. On observe fréquemment un repli sur soi chez ces jeunes patients. Il est à remarquer que les traitements ayant une AMM en population pédiatrique dans cette indication sont très rares, comme nous allons le voir.

Pour la stratégie thérapeutique, nous disposons d'un PNDS dans la narcolepsie de type 1 et de type 2 très récent, depuis septembre 2021, qui s'appuie également sur les guidelines européennes. Chez l'enfant, on voit différentes molécules en première intention, d'abord en monothérapie. En cas d'échec, ce seront des bithérapies. D'expérience, en fonction des centres, certains démarrent plutôt par le modafinil (MODIODAL), et d'autres plutôt par le méthylphénidate (RITALINE). Le modafinil est pris globalement en deux prises, le matin et le midi.

Il peut causer un manque d'appétit, une irritabilité, des nausées, de la tachycardie, de l'insomnie. Il faut savoir qu'il est inducteur enzymatique, ce qui pose problème surtout chez les filles en âge de procréer qui ont une contraception hormonale.

C'est une prescription sur ordonnance d'exception, ce qui fait que certains patients nous rapportent que leur médecin traitant ne renouvelle pas le traitement. Le modafinil n'a pas d'AMM chez l'enfant. Il n'y a pas d'étude sur un effet anticataplectique du modafinil.

En ce qui concerne le méthylphénidate, donc la RITALINE dans sa forme à libération immédiate, il a une AMM chez l'enfant. C'est en 2-3 prises, alors que globalement dans cette indication on préfère la galénique à libération prolongée. En termes d'effets secondaires, on a quand même souvent une anorexie, des nausées, des céphalées, une irritabilité. Il peut y avoir une insomnie et une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, qui font que l'on demande fréquemment un avis cardiologique au préalable en cas d'antécédents personnels ou familiaux de ce côté-là.

Il a la contrainte d'être prescrit sur une ordonnance sécurisée, ce qui peut parfois être un facteur limitant pour les parents qui ont du mal à gérer la logistique des renouvellements tous les mois de l'ordonnance et les contraintes pour aller à la pharmacie.

Il faut rappeler que l'AMM existe uniquement pour la forme LI, qui est moins utilisée, et que le méthylphénidate n'a pas d'effet anticataplectique. Il n'agit que sur la somnolence.

Après, nous avons l'oxybate de sodium, le XYREM, qui a un mécanisme d'action très différent, qui agit sur les récepteurs GABA, dépresseurs du système nerveux central, avec d'importantes contraintes à la prise, l'une au coucher, une deuxième prise deux heures et demi à quatre heures plus tard. La première prise est à prendre à distance du repas parce que cela interagit avec la biodisponibilité. La deuxième prise est à prendre assez tôt à distance du lever pour éviter un effet résiduel au réveil le matin.

Il y a des effets secondaires à type de nausées, de vertiges, d'énurésies nocturnes particulièrement gênantes, d'éveils confusionnels, de somnambulisme, mais également un dégoût parce que cela a un goût extrêmement salé. Il est contre-indiqué en cas d'apnée du sommeil non traitée, ce qui est une situation loin d'être rare chez ces patients qui souvent prennent beaucoup de poids avec le début de la maladie.

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

Il a donc une AMM, mais uniquement dans la narcolepsie de type 1, donc avec cataplexie, et dans des formes pharmacorésistantes. C'est une ordonnance sécurisée et il a la particularité de n'être disponible qu'au guichet de rétrocession de la pharmacie hospitalière, ce qui rend l'utilisation délicate chez certains patients dont les parents ont du mal à faire la démarche tous les mois du renouvellement de l'ordonnance, puis à se rendre à la pharmacie hospitalière. Ici, au CHU, il est compliqué de trouver le parking et il y a des files d'attente qui peuvent être parfois très longues.

Il y a enfin la dextroamphétamine qui est disponible en ATU et extrêmement peu utilisée.

On a également dans les recommandations, dès la première intention, le pitolisant, donc WAKIX, en une seule prise le matin, ce qui est très pratique, surtout pour les enfants, avec une bonne tolérance.

Comme chez l'adulte, il y a des céphalées, une insomnie d'endormissement le soir chez certains patients. Il n'a pas été mis en évidence d'effet secondaire sévère. Il est également inducteur enzymatique, nécessitant une précaution chez les filles en âge de procréer sous contraception hormonale. Il a la facilité d'être sur une ordonnance classique. L'AMM est encore récente, donc il est peu utilisé en pédiatrie. On a peut-être moins de recul par rapport au modafinil. L'étude contrôlée contre placebo vient de paraître, donc on n'avait que les données sur les cohortes en ouvert qui étaient disponibles au moment du PNDS.

En ce qui concerne les comparateurs cliniquement pertinents, c'est très compliqué parce que c'est une pathologie qui contient la somnolence mais également les cataplexies, qui peuvent être présentes à des degrés de sévérité différents en fonction des enfants. Il s'agit d'une maladie rare. On adapte les traitements en fonction des symptômes de chaque enfant. On a également des habitudes un peu différentes selon les différents centres. Chez un enfant qui est sous médication stable, il est très délicat de modifier ce traitement en vue d'une inclusion dans une étude, surtout lors du retrait du traitement contre les cataplexies où l'on peut générer ce qu'on appelle un état de mal cataplectique.

Quels seraient les comparateurs possibles ? Il y a le méthylphénidate à libération immédiate, qui a l'AMM, mais pas pour la galénique en libération prolongée. Il n'a pas d'effet anticataplectique. Il y a le modafinil, qui n'a pas l'AMM chez l'enfant et qui n'a pas d'étude sur son effet anticataplectique. Il y a enfin le XYREM, qui a une AMM chez l'enfant, mais uniquement dans les cas pharmacorésistants. Il est réservé à la narcolepsie de type 1 avec cataplexie.

Il y a donc clairement un manque de traitements ayant l'AMM dans la narcolepsie chez l'enfant.

En ce qui concerne les points critiques des données disponibles, sur l'étude qui vient d'être publiée dans le Lancet Neurology, la caractérisation de la cohorte me paraît tout à fait représentative de la population ciblée par l'AMM. Ils avaient un ratio de jeunes patients avec cataplexie versus sans cataplexie qui était d'environ deux tiers versus un tiers, avec d'un côté des patients nouvellement diagnostiqués et de l'autre côté des patients qui avaient déjà une médication antérieure.

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

Cette étude a été réalisée versus placebo. Il me paraît très compliqué d'envisager un design avec un comparateur actif pour les raisons que je viens d'exposer. En ce qui concerne la pertinence des critères de jugement principal et secondaires, ils ont pris comme critère de jugement principal le score total de l'échelle UNS (Ullanlinna Narcolepsy Scale). Il faut savoir qu'on n'a pas d'échelle uniformément utilisée en pédiatrie dans la narcolepsie. C'est une échelle qui a été validée assez récemment, sur 11 items, et évaluée sur 44 points.

L'effet me paraît cliniquement pertinent sur le score total qui évalue la somnolence et la cataplexie.

L'échelle PDSS, qui évalue la somnolence en journée chez l'enfant, est une échelle bien validée et utilisée en routine clinique.

L'effet m'a l'air pertinent sur la somnolence. Globalement, il est à nuancer. En consultation, quand on évalue les symptômes, les patients nous racontent parfois avoir toujours autant de cataplexies, mais en être beaucoup moins gênés. Pourquoi ? Parce que parfois, le fait de les sentir un peu venir, et même de sentir venir la somnolence, leur permet de s'extraire de la situation, pour les cataplexies de changer d'endroit, de changer de sujet, ou de prendre un point d'appui sur un mur, de s'asseoir pour éviter la chute complète et d'avoir juste des cataplexies partielles ou de les différer un tout petit peu.

Pour la somnolence, se réveiller en s'apercevant qu'ils viennent de s'endormir, c'est beaucoup plus pénalisant que de pouvoir sentir venir l'endormissement, se lever, aller aux toilettes, aller faire un tour. Sur les échelles, la pertinence clinique est parfois plus compliquée à faire ressortir.

Ce qui est également observé dans cette étude, c'est par rapport à la tolérance. C'est une molécule qui est bien tolérée. Ils n'ont pas observé d'effets secondaires sévères et comme chez l'adulte, les effets secondaires les plus fréquents étaient des maux de tête et l'insomnie. D'expérience clinique, c'est souvent plutôt au début de l'instauration du traitement que ces symptômes sont plus présents, et au long cours ils peuvent diminuer. Après, c'est très variable d'un patient à l'autre.

Ils avaient eu une attention particulière par rapport au suivi ECG et cardiovasculaire. Ils n'ont pas enregistré de changement par rapport à l'intervalle QT ou d'autres variables, ce qui donne un profil cardiovasculaire tout à fait rassurant, mais d'un point de vue théorique, ils disent de rester vigilant en cas de cotraitement d'une molécule à risque d'allonger le QT.

En conclusion, concernant l'apport thérapeutique du médicament, il a l'avantage d'avoir un effet éveillant et un effet anticataplectique, avec un effet qui me paraît cliniquement pertinent, une bonne tolérance, et pas d'effet indésirable sévère.

Actuellement, chez les enfants, on met souvent en place un traitement éveillant et en parallèle on ajoute un traitement anticataplectique. Ce sont souvent des IRSS, des antidépresseurs qui n'ont pas d'AMM chez l'enfant. Ici, cela aurait l'avantage d'avoir une seule molécule.

S'agissant de l'impact sur l'organisation des soins, en termes de modification de la prise en charge, le fait que ce soit une seule prise chez l'enfant facilite également la prise du

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

médicament. C'est sur ordonnance classique, ce qui est également plus facile pour le renouvellement et l'observance au final.

En ce qui concerne la qualité de vie, il y a plus de commodité par rapport à la prise du traitement, pour se procurer le traitement, par rapport aux contraintes lors de la prise. Il y a une meilleure tolérance et pas d'effet secondaire sévère observé. L

a place du traitement évalué dans la stratégie thérapeutique, c'est dès l'âge de 6 ans dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie et en première intention devant cet effet éveillant et anticataplectique, en une seule prise le matin avec une bonne tolérance et sur une ordonnance classique.

La population cible a été évaluée entre 2 250 et 4 500 patients pour cette maladie qui est rare.

En ce qui concerne le XYREM, ils avaient fait une population cible moindre, autour de 50 à 320 patients, ce qui paraît cohérent dans le sens où ici, on inclut également les narcoleptiques sans cataplexie et pas seulement les formes pharmacorésistantes et où il s'agit d'un traitement plus accessible dans ses contraintes pour la prise.

Pour les recommandations particulières, ils mettent l'accent sur le fait de garder une vigilance accrue en cas de comédication avec un médicament à risque d'allonger le QT et également de garder en mémoire qu'il a un effet inducteur enzymatique, notamment avec les contraceptifs hormonaux qui concernent les jeunes filles en âge de procréer.

Je suis disponible pour vos questions. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup. Sylvie Chevret ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais parler de méthode. D'abord, pour commencer, je voulais féliciter le laboratoire d'avoir conduit un essai randomisé en double aveugle contre un placebo direct chez des enfants de 6 à 18 ans, chez 110 enfants, et en plus en pédiatrie pour une maladie qui est rare. Je dis « bravo ». Cela montre que c'est faisable.

La deuxième chose, c'est que c'est une maladie qui manifestement a deux types. C'est une question que je vais avoir pour l'expert. Même si en grande majorité les enfants inclus avaient un type 1 et que cela a l'air d'être une prévalence qui représente ce qu'on observe dans cette maladie, je me suis demandé si l'effet du traitement pouvait être différent en fonction du type de la maladie. D'ailleurs, dans les critères de jugement secondaires hiérarchisés, il y en a deux dont on vous a parlé tout à l'heure qui ne concernent que les types 1, donc avec cataplexie.

J'avais des points à aborder avec vous sur le critère de jugement principal. Cela doit être l'une des raisons pour lesquelles on m'a demandé de regarder ce dossier. De mon point de vue, il y a deux points qui posent question.

Le premier, c'est le choix de l'échelle. Comme l'expert vient de le dire, il y a plusieurs échelles. Dans ce protocole, le critère de jugement principal utilise maintenant l'UNS, mais cette échelle a été modifiée en cours d'étude, pendant les inclusions, sans que la justification de ce changement, je trouve, ne soit clairement établie. On comprend bien que le laboratoire présente une étude des propriétés métrologiques du critère pour dire qu'il y a une meilleure

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

sensibilité aux changements, etc., mais on ne comprend pas trop pourquoi le laboratoire a demandé cette étude pour changer le critère.

En même temps, cela n'a pas tellement d'impact puisque c'est conservé comme le premier critère secondaire hiérarchisé et l'effet est démontré aussi sur ce critère, donc vous voyez que c'est plus théorique qu'autre chose puisque l'effet qui était démontré est sur les deux échelles.

La deuxième chose qui m'a gênée dans le critère de jugement principal et dont vous n'avez pas parlé, c'est qu'on travaille sur la variation avant/après, ce qui me met toujours un peu mal à l'aise dans les essais. En plus, là c'est la variation absolue en nombre de points. Ce n'est pas rapporté à la valeur initiale de l'enfant, et pourtant il y a une dispersion.

Moi, j'ai vu qu'à l'inclusion, la moyenne sur les deux échelles était d'une vingtaine de points pour deux échelles qui varient, l'une de 0 à 44 et l'autre de 0 à 33. On va donc dire qu'ils sont plutôt aux deux tiers de l'échelle, mais quand même, les valeurs minimales et maximales sont très étendues. D'ailleurs, il y a des valeurs minimales dans le bras contrôle placebo de 3,5 sur l'échelle UNS, et le peu que j'ai lu sur cette maladie, c'était qu'on mettait en doute des valeurs inférieures à 9. C'était une question à l'expert. Est-ce que cela a un sens de travailler sur une variation de points moyenne dans la mesure où on ne part pas de la même valeur ?

En bref, c'est plus facile de diminuer quand on est à une valeur élevée que quand on est à une valeur faible, me semble-t-il.

La dernière chose, c'est que le calcul d'effectif a été revu, puisque justement, comme ils travaillent sur la variation, ils ont voulu prendre en compte le fait qu'il y a une corrélation intra-individuelle entre la valeur initiale et la valeur finale, donc ils avaient planifié dès le début dans l'étude ce que l'on appelle un calcul adaptatif, une révision adaptative de la taille de l'échantillon sans regarder l'effet du traitement. C'est pour cela d'ailleurs que c'est assez amusant parce que dans l'étude, dans le rapport, ils disent qu'il n'y a pas d'analyse intermédiaire. Ils appellent cela je ne sais plus comment, donc on joue sur les mots et selon l'endroit où on le lit, il y a des analyses intermédiaires ou on nous dit qu'il n'y en a pas.

En fait, il y en a eu plusieurs qui ont juste visé à mesurer la corrélation entre ces deux mesures avant/après chez les enfants. Il y avait aussi une analyse qui était prévue pour calculer une puissance conditionnelle, donc je pense qu'au départ ils n'étaient pas très sûrs de démontrer une différence. Il y a quand même eu des analyses intermédiaires qui ont été faites, mais les calculs de puissance conditionnelle jouent surtout sur la puissance, on augmente l'erreur de type 2 et pas l'erreur de type 1, donc ce n'est pas tellement gênant ici.

La dernière chose que je voulais voir avec l'expert, c'est la taille de l'effet, qui me semble quand même modeste. Je ne sais pas si vous trouvez qu'une variation de 3 points sur une échelle qui en a une trentaine ou une quarantaine représente une taille d'effet cliniquement pertinente pour vous. Cela rejoint ma question sur la variation comme critère de jugement principal sur une échelle.

Il y a aussi le fait que dans le groupe avec cataplexie, la séquence hiérarchique est interrompue chez les enfants qui ont une cataplexie, puisque le nombre de crises n'est pas significativement différent entre les deux groupes de traitement, même si, et j'allais oublié de

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

vous le dire, la randomisation n'a pas été stratifiée sur le type de maladie, ce qui me semble quand même assez incroyable, et ce qui fait qu'on n'est pas assuré non plus que les deux groupes étaient vraiment strictement échangeables. Les enfants avec cataplexie, d'abord, sont un peu plus nombreux dans un groupe que dans l'autre, mais avaient-ils les mêmes caractéristiques ?

Je crois que j'ai terminé. J'ai essayé de faire vite.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bien, merci à vous deux. Nous passons aux questions. Jean-Christophe Lega ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je me demandais si déjà l'experte pouvait répondre à mes questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, d'accord.

Mme le Dr RUPPERT.- La toute première concernait la narcolepsie de type 1 versus type 2. La narcolepsie de type 1 est une entité assez homogène, avec cataplexie. Quand on dose l'hypocrétine dans la LCR, elle est déficiente. Chez certains patients sans cataplexie, quand on dose l'hypocrétine, elle va être déficiente, ce qui permet de redresser le diagnostic et de les faire entrer dans la narcolepsie de type 1. Néanmoins, ce dosage n'est pas disponible en routine clinique.

La narcolepsie de type 2 est plus hétérogène. Cela peut être un manque de sommeil, mais d'après les caractéristiques de l'étude ici, je trouve que c'est tout à fait représentatif de ce qu'on voit en clinique. Je pense que le diagnostic de narcolepsie est assez « pur ».

En ce qui concerne la question sur les critères de jugement et le choix de l'échelle UNS, j'avoue que je ne la connaissais pas. Après, c'est une maladie rare. Chez l'enfant, en fonction des pays, en fonction des centres, différentes échelles sont utilisées, et encore, on n'utilise pas forcément une échelle spécifique de narcolepsie en routine clinique partout. J'ai regardé l'échelle, qui me paraît pertinente, et puis ils ont validé cette échelle pendant que l'étude était en cours.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce que je voulais dire c'est qu'en fait, ce sont des composantes qui sont cotées chacune sur 4 points donc la différence de 4 points entre les deux groupes peut s'expliquer soit par une composante qui a été complètement améliorée, soit par une dispersion sur l'ensemble de l'échelle. Sur un plan neurologique, pour ces enfants, est-ce la même chose de comptabiliser tout ? Est-ce que 4 points, cela correspond vraiment pour vous à une taille d'effet significative pour l'enfant, en moyenne ? Y a-t-il une valeur seuil dans ces échelles pour dire que l'enfant est amélioré ?

Mme le Dr RUPPERT.- Effectivement. Le fait que les groupes n'aient pas été stratifiés par rapport à la présence de cataplexie et qu'il y ait 4 items sur 11 qui évaluent la cataplexie dans l'échelle UNS, cela peut introduire un biais.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce que je me suis demandé parce qu'ils ne sont pas répartis de la même façon dans les deux groupes.

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

Mme le Dr RUPPERT.- En même temps, chez un enfant cataplectique, parfois on a des cataplexies totales, des cataplexies partielles. Le nombre de cataplexies est une chose, mais le retentissement de quelques cataplexies complètes où l'enfant est vraiment par terre, surtout si l'enfant ne sent pas venir ces cataplexies, sera beaucoup plus invalidant que 15 000 petites cataplexies qui ne touchent que la chute de la nuque ou pour lesquelles l'enfant arrive à s'extraire de l'émotion ou s'isoler. Ce sont parfois des subtilités cliniques qui sont compliquées à mettre en place sur les évaluations des échelles. C'est pour cela que j'ai du mal à me positionner quand on me demande le cut-off de variabilité.

L'autre particularité chez les enfants, c'est que certains enfants ont du mal à bien évaluer leurs symptômes, même si cela arrive aussi à des adultes. Certains sentent à peine venir leurs endormissements ou les ressentent peu, et c'est plus l'entourage qui va être gêné de les voir s'endormir partout, n'importe où, tout le temps. Finalement, on a l'impression que le patient ne perçoit que la moitié de ses endormissements. Parfois, chez l'enfant, c'est le parent ou l'enseignant qui va faire l'évaluation de la symptomatologie plutôt que l'enfant lui-même.

Ensuite, est-ce que l'enfant réalise des siestes préventives ou pas ? Parfois, la somnolence paraît peu importante, mais les parents ont réussi à trouver un système où deux ou trois siestes sont imposées à l'enfant et ce paramètre ne ressort pas non plus directement sur ces échelles. Il n'est pas évident parfois de dire sur quel nombre de points quelque chose va être cliniquement complètement pertinent ou pas.

Je n'ai pas en tête de données bien franches pour des cut-offs stricts.

Ai-je répondu à peu près aux questions ? J'en ai peut-être oublié.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup, Madame Ruppert, pour vos analyses. Merci à Sylvie. Je voulais revenir sur l'échelle pour bien comprendre, notamment l'échelle dite PDSS. Il y a 8 domaines cotés en « toujours », « fréquemment », « de temps en temps », « rarement », « jamais ». On a une différence de 3 points en moyenne sur ces échelles. Cela veut dire qu'au mieux, si on considère que l'effet est concentré sur un seul domaine, on peut passer de « toujours » à « rarement » ou de « fréquemment » à « jamais ». Est-ce bien ainsi que cela s'interprète ?

Mme le Dr RUPPERT.- Oui. Après, le plus souvent, je pense que c'est sur trois questions qu'ils vont passer du score 4 au score 3. Je pense que ce n'est pas complètement linéaire entre « toujours », qui est extrêmement invalidant, et quelque chose qu'ils sentent un peu venir et qui cliniquement va beaucoup moins mettre en difficulté le patient, mais qui ne sort pas autant sur ces échelles.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Votre remarque est très juste. Est-il juste aussi de dire que certes cette différence est cliniquement pertinente, mais que c'est aussi la différence minimale cliniquement pertinente qu'on a détectée ? Vous dites aussi qu'il y a des effets d'escalier qui sont très forts et que les pas ne sont pas à la même hauteur.

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

« À quelle fréquence te rendors-tu après avoir été réveillé le matin ? » Quand on passe de « fréquemment » à « rarement » sur un domaine, ils ne disent pas « guéri » ou « non guéri », ce n'est pas le critère de jugement. C'est-à-dire qu'on n'est pas capable de l'atteindre parce que l'effet du médicament n 'est pas assez important, donc on est obligé de faire une échelle avec beaucoup de critères pour capturer des effets minimaux. Voyez-vous ce que je veux dire ? C'est pour cela qu'on a créé ces échelles.

Mme le Dr RUPPERT.- Voilà. J'ai envie de dire que ce n'est pas une science exacte dans le sens où le patient va interpréter cette échelle par rapport à différentes situations. Un adulte va dire « dans cette réunion, je m'endormais systématiquement et je ne le sentais pas venir, et là je le sens venir, je me lève pour aller aux toilettes, je vais me servir un café et je reviens ». C'est là l'effet un peu d'escalier. C'est toute la difficulté des échelles, et peut-être encore plus dans ce domaine quand même très subjectif de la perception de sa somnolence, et plus chez l'enfant. Cela rend les choses complexes.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a des études qui ont étudié son intérêt pour diagnostiquer la maladie, avec un seuil de 14 où ils disent que cela a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 99 %. Tu vois, c'est un seuil de 14 et c'est pour le diagnostic. Ce n'est pas la même chose une échelle qu'on utilise pour un diagnostic et pour mesurer l'effet d'un traitement.

Mme le Dr RUPPERT.- Cette échelle ne fait pas partie des critères diagnostiques de la maladie. Elle n'est pas utilisée en pratique clinique pour poser le diagnostic.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans les études qui ont été publiées pour l'évaluer, c'était pour le diagnostic.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai une question sur les alternatives thérapeutiques, autrement dit le rationnel à utiliser un placebo. Je suis allé voir le PNDS.

Y compris pour les enfants et les deux sous-types, il y a des médicaments qui sont proposés et utilisés. Pour nous, commission de la transparence, le fait qu'il n'y ait pas d'AMM ne justifie pas forcément l'utilisation du placebo comme comparateur pertinent.

Pouvez-vous nous faire un commentaire ? Est-ce que vraiment il n'y a aucun traitement pour ces enfants, ou est-ce que quand même on prescrit des médicaments qui ont une efficacité, auquel cas le placebo était discutable ? Le PNDS propose, pour les deux sous-formes de cataplexie de l'enfant, des traitements qui sont considérés comme étant pertinents.

Mme le Dr RUPPERT.- Après, parce que ces molécules sont utilisées différemment dans les différents centres, parce que c'est une maladie très rare, il va être compliqué de trouver des effectifs pour constituer des groupes. Cela me paraît méthodologiquement très compliqué de trouver suffisamment de jeunes patients pour avoir un groupe placebo et d'autres molécules à comparer.

Surtout, les molécules vont plutôt permettre de comparer sur la somnolence et pas sur les cataplexies, puisque le WAKIX a l'avantage d'être également efficace sur les cataplexies. Je pense que c'est cette donnée-là qui n'était pas encore présente en début de design de l'étude

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

qui a amené à changer leur critère de jugement principal. Il me semble que dans l'un des documents, c'est ainsi qu'ils avaient justifié ce critère de jugement principal, en disant que c'était suite aux données qui sortaient chez l'adulte sur l'effet anticataplectique également de la molécule.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En même temps, il n'y a qu'un seul critère de jugement secondaire sur les cataplexies qui est significatif. L'autre ne l'est pas sur le nombre de crises. C'est seulement le sous-score qui est différent.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions, Madame. Bon après-midi.

(Madame le Docteur Elisabeth Ruppert quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues, je suis désolé, le temps passe. Tu peux faire ton commentaire maintenant.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'était plutôt une question pour l'expert, mais tant pis. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Désolé. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires sur le dossier ? Le Bureau proposait de s'aligner sur l'adulte, c'est-à-dire un SMR modéré, une ASMR IV, et éventuellement de réévaluer chez l'adulte et l'enfant les produits de la même catégorie pour aligner les SMR. Cela me paraît être une bonne idée, en tout cas. Cela dépend de la charge de travail.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ne voulez-vous pas faire une distinction en fonction de la cataplexie ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est la question que je me posais. Il y a quand même un élément cataplexie qui est particulièrement important ici, je trouve. Je suis assez d'accord. Nous ne l'avions pas discuté au moment du Bureau, mais je suis assez d'accord. Nous ne l'avions pas fait pour l'adulte. Comment était-ce formulé pour l'adulte ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Je pense qu'il y avait les deux. Non ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Est-ce que le chef de projet se souvient du libellé exact ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, je vais chercher.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, il n'y avait pas de distinction chez l'adulte. Nous avions fait un SMR global.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Que voulez-vous distinguer ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'était pour bien inclure les deux, narcolepsie et cataplexie.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est dans l'AMM.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense que ce que veut dire Sylvie, c'est qu'il y a un élément d'efficacité meilleure sur la cataplexie de l'enfant avec ce produit. Est-ce bien ce que tu voulais dire, Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, au contraire, puisque le nombre de crises n'est pas modifié chez les enfants qui ont une cataplexie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pourtant, il me semblait qu'elle avait dit que c'était plus efficace sur la cataplexie de l'enfant.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela ne se retrouve pas dans les données, en fait.

M. DIATTA, pour la HAS.- Ce n'est pas significatif.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, ce n'est pas significatif. Bon.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela agit sur les deux. Concernant les autres médicaments qui sont actifs sur les cataplexies, pour le méthylphénidate, je ne sais pas si cela a été évalué, et vous avez vu que le XYREM agissait, mais que c'était un médicament un peu compliqué à prendre, donc je ne sais pas s'il faut faire la différence.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, peut-être pas. Ok. Jean-Christophe ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Pourquoi un SMR modéré ? Considérez-vous que la démonstration, indépendamment de sa comparaison à une alternative thérapeutique, n'est pas avérée ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi mettez-vous un SMR modéré et pas important ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'était pour l'aligner, en fait, mais on peut très bien se poser la question, cela ne me gêne pas. Ce qu'il y a, c'est que si nous mettons un SMR important chez l'enfant et un SMR modéré chez l'adulte, il faudra peut-être revoir l'adulte. Je ne me rappelle pas de la robustesse des données de l'adulte.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La différence, comme le disait Sylvie, c'est qu'il y a quand même eu une belle étude chez l'enfant. Il y a une étude de phase 3. Le laboratoire demande un SMR modéré.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne me souviens pas de ce qu'il y avait comme étude chez l'adulte.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous le projeter.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est la quantité d'effet qui joue aussi pour un SMR plus élevé que modéré. La quantité d'effet ne paraît quand même pas très probante.

Un chef de projet, pour la HAS.- Chez l'adulte, le critère de jugement principal était versus placebo, c'était le score ESS qui sortait, et ensuite, il y avait des critères de jugement

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

hiérarchisés à 8 semaines et il y avait une non-infériorité par rapport au modafinil qui ne sortait pas, qui n'était pas démontrée.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Ce n'était pas vraiment la même analyse que chez l'enfant, quand même.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- L'intensité d'effet n'est pas extraordinaire non plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Voilà. C'est pour cela. Je vous laisse voter.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas une erreur de l'aligner.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non. Nous pouvons y aller.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Nous votons pour ou contre l'alignement ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y avait 19 voix pour et 1 voix contre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai deux questions concernant les recommandations. Souhaitez-vous demander le statut de médicament d'exception chez l'enfant comme c'est fait chez l'adulte ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- Deuxièmement, souhaitez-vous que la décision d'instauration du traitement soit prise à l'issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge de la maladie ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Personnellement, j'y suis favorable. Je ne sais pas ce qu'en pense la commission.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas. Les diagnostics de la narcolepsie, ce sont les centres du sommeil qui les font, donc faut-il une RCP ? Je ne suis pas sûr. C'est en première ligne. Je ne suis pas certain.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, mais au moins un centre de référence ou de compétence.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais cela se passe dans un centre de référence ou de compétence de la narcolepsie de toute façon.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- Est-ce que c'est oui ?

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est le centre de référence ou de compétence. Pouvons-nous adopter sur table ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Le chef de projet est-il d'accord ? Elle en a plusieurs différents.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est juste que si c'est à adopter la semaine prochaine, il y a une relecture par la CT sur tout le document et il y a quand même des petites choses à ajouter.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas de problème. C'est surtout vous qui décidez pour les adoptions sur table.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a quand même des petites choses à rédiger sur les recommandations, la stratégie thérapeutique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas de souci.

Un chef de projet, pour la HAS.- Super, merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Par contre, dans sa dernière diapositive, elle avait mis deux précautions qui me paraissaient assez pertinentes, il me semble. Peux-tu nous les redire ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, l'une était sur l'effet inducteur enzymatique et la contraception chez la jeune fille, et la deuxième sur l'intervalle QT.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'était sur la co-médication avec une molécule à risque d'allonger l'intervalle QT et l'effet inducteur enzymatique. Nous l'ajouterons.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.

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