



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 février 2025

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. WAKIX - Examen – Réévaluation SMR et ASMR

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons reprendre et faire rentrer l'experte.

(Mme le Dr Élisabeth Ruppert rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Madame Ruppert. Merci de vous joindre à nous. Nous allons évaluer le produit WAKIX, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Nous vous passerons ensuite la parole et nous aurons une expertise méthodologique qui sera faite par notre expert interne, Matthieu Roustit. Je passe la parole au chef de projet.

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

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous commençons l'après-midi par la réévaluation à la demande de la CT de la spécialité WAKIX, pitolisant. Le médicament est administré à une dose initiale de 9 milligrammes par jour avec une augmentation progressive jusqu'à une dose maximale de 36 milligrammes par jour. L'indication de WAKIX est le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans. Il est à noter que la réévaluation de ce jour concerne uniquement l'indication chez l'adulte. WAKIX a obtenu son AMM par procédure centralisée en 2016.

Je vais faire simplement un bref rappel des molécules ayant l'AMM dans la narcolepsie. Cinq molécules ont l'AMM, WAKIX est la quatrième molécule à avoir été évaluée en 2016. Selon les molécules, des données ont été présentées ou non dans les deux principaux symptômes de la narcolepsie, à savoir la somnolence diurne excessive et la cataplexie. Vous voyez les données disponibles en vert ou en rouge, en rouge quand il n'y a pas de données. Je laisserai l'expert externe revenir sur la stratégie thérapeutique avec ces différentes molécules.

Je vais tout d'abord vous présenter les données relatives à la primoinscription de WAKIX chez l'adulte en 2016, avant de passer aux nouveaux éléments disponibles pour la réévaluation. L'évaluation initiale reposait sur quatre études randomisées comparatives en double aveugle, les études HARMONY. Parmi ces quatre études, trois évaluaient WAKIX dans la somnolence diurne excessive et la dernière dans la survenue des attaques de cataplexie.

Concernant les trois premières études, le score de somnolence ESS moyen au sein de ces études à l'inclusion était environ de 18 pour les deux premières et non renseigné pour la troisième. Le score ESS est auto-évalué par le patient. C'est le score de somnolence diurne, il varie de 0 à 24. Il est pathologique s'il est supérieur à 10 et la somnolence diurne est considérée comme sévère quand le score est supérieur à 16.

En termes de résultats, la première étude évaluait le pitolisant jusqu'à une dose maximale de 40 milligrammes par jour. La supériorité du pitolisant a été démontrée versus placebo sur le critère de jugement principal de variation du score ESS moyen à 8 semaines, dont 4 à doses stables, avec une différence de 3 points entre les deux groupes.

En revanche, la non-infériorité versus modafinil n'a pas été démontrée sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de variation du score ESS moyen à 8 semaines de traitement. La deuxième étude, HARMONY 1bis, évaluait le pitolisant jusqu'à une dose maximale de 20 milligrammes par jour. Aucune différence n'a été démontrée entre le placebo et le pitolisant sur le même critère de jugement de variation du score ESS moyen à 8 semaines.

La troisième étude évaluait le pitolisant en add-on de l'oxybate de sodium. Aucune différence n'a été démontrée entre le placebo et le pitolisant sur le critère du jugement principal, dans la variation du score ESS à 9 semaines de traitement.

Enfin, dans la quatrième étude évaluait la cataplexie, HARMONY CTP, on observe à l'inclusion un nombre moyen de 9 à 7 crises de cataplexie par semaine sur le groupe de traitement. La supériorité du pitolisant a été démontrée versus placebo sur la variation moyenne du nombre de crises de cataplexie par semaine à 7 semaines, avec un ratio pitolisant sur placebo à 0,51.

Au total, en 2016, sur la base de ces études, la CT avait octroyé à WAKIX un SMR modéré et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Elle avait par ailleurs estimé — je vous lis la conclusion — que « la place de WAKIX dans la stratégie thérapeutique ne pouvait pas être définie compte tenu de l'efficacité modeste sur l'hypersomnie diurne uniquement à court terme (quatre semaines à dose fixe versus placebo) de la non-infériorité versus modafinil sur l'hypersomnie diurne non démontrée, de l'absence de données en cas d'échec ou d'intolérance aux alternatives thérapeutiques et faute de données versus comparateur actif dans la cataplexie ».

C'est à cette occasion que la commission a sollicité une étude post-inscription au cours de laquelle elle souhaitait pouvoir réévaluer le SMR et l'ASMR sur la base d'une étude prospective, démontrant en termes d'efficacité et de tolérance la supériorité ou non-infériorité du pitolisant versus un comparateur actif.

Le laboratoire revient aujourd'hui pour une réévaluation. Il souhaite uniquement modifier la place dans la stratégie thérapeutique en maintenant les autres indicateurs.

Je vais maintenant vous présenter les nouvelles données qui accompagnent cette demande de réévaluation. Cette réévaluation s'appuie avec un rapport intermédiaire d'une étude post-inscription que je vais vous détailler, une méta-analyse en réseau issue de la littérature qui sera analysée par notre expert interne, Matthieu Roustit, l'actualisation des données de tolérance et de nouvelles recommandations européennes de 2021 dans le traitement de la narcolepsie.

Je vous présente l'étude post-inscription qui avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance ainsi que l'utilisation de WAKIX dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en pratique clinique jusqu'à 5 ans. 370 patients ont été inclus dans l'étude.

En termes de caractéristiques des patients, la durée médiane de suivi était de 54,5 mois. 51,6 % des patients ont arrêté l'étude, dont un arrêt de WAKIX dans 34 % des cas, principalement pour des raisons de tolérance et de manque de réponse thérapeutique. 71,2 % des patients présentaient une narcolepsie de type 1 avec cataplexie, 28,6 % une narcolepsie de type 2 sans cataplexie, des antécédents de cataplexie dans 69,8 % des cas et un score ESS

moyen à l'inclusion de 15,4. En termes de données d'utilisation, la quasi-totalité des patients, 98 %, ont reçu WAKIX dans l'indication de la narcolepsie.

La dose initiale de 9 milligrammes par jour recommandée par l'AMM a été donnée chez 43 % des patients, avec une dose maximale à 36 milligrammes par jour chez 60 % des patients. 87 % des patients avaient reçu un traitement antérieur de la narcolepsie et 62 % des patients avaient un traitement concomitant à WAKIX, avec majoritairement le modafinil.

Concernant le profil de tolérance, ce dernier reste similaire à celui rapporté dans les études cliniques en 2016. Il est à noter que 4,7 % d'effets indésirables graves ont été rapportés, dont un considéré comme lié au traitement (une perte de connaissance), trois possiblement liés au traitement et trois tentatives de suicide considérées comme non liées au traitement. 2 décès ont été rapportés, mais considérés non liés au traitement.

Il est à noter enfin que le risque « idées suicidaires » a été ajouté dans le RCP comme risque important identifié et ajouté dans le RCP en conséquence, avec une incidence peu fréquente.

Concernant la méta-analyse, comme je vous l'ai dit, elle sera analysée par Matthieu Roustit.

Au total, les limites identifiées dans l'étude PASS post-inscription sont les suivantes. Les critères d'inclusion de l'étude ont été restreints aux patients ayant une prescription de WAKIX dans le cadre d'un usage AMM ne permettant pas d'identifier un éventuel usage hors AMM. Il est à noter cependant que la posologie initiale de WAKIX validée de 9 milligrammes par jour par le RCP n'a été donnée que pour 43,9 % des patients et, par conséquent, une majorité de patients ont reçu une dose initiale hors AMM.

Les caractéristiques cliniques des patients étaient différentes de celles des essais cliniques de 2016, notamment en termes de scores ESS moyens à l'inclusion, donc 15,4 versus 17 et 18 dans les essais HARMONY, et la fréquence des cataplexies était également moindre, 69 % versus 80 % dans les essais, soit des patients moins sévèrement atteints que dans les études pivotales. Ils ont également différé en termes de traitements concomitants associés.

On note également le faible pourcentage de patients issus de centres français, 7 %, pouvant interroger quant à la transposabilité des résultats, et le pourcentage limité de données de suivi disponibles qui diminue avec le temps. On passe de 53,8 % à 6 mois à 4,7 % à 5 ans. Par ailleurs, aucune donnée robuste permettant de comparer l'efficacité et la tolérance du pitolisant par rapport aux comparateurs actifs et de les positionner entre eux n'a été fournie malgré la demande de la commission lors de la primoinscription de WAKIX en 2016.

Je laisse maintenant la parole à nos deux experts, en commençant par le Docteur Ruppert.

Mme le Dr RUPPERT.- Merci. Je me présente, je suis neurologue, je travaille au centre des troubles du sommeil, centre de compétence hypersomnies rares au CHU à Strasbourg. Je fais d'abord un petit rappel sur la narcolepsie qui fait partie des hypersomnies rares.

Un premier pic de la maladie débute dans l'enfance, un deuxième chez l'adulte. La narcolepsie de type 1 est en lien avec un déficit en hypocretine qu'on appelle également orexine. Il s'agit d'un neurotransmetteur qui est impliqué dans le maintien de l'éveil, mais également dans la stabilisation du sommeil, ce qui explique que le maintien de l'éveil n'est pas garanti chez les

patients atteints de la narcolepsie de type 1, avec des endormissements pluriquotidiens, intempestifs.

Ces accès de somnolence et d'endormissement sont extrêmement invalidants, mais également anxiogènes. Un autre symptôme pathognomonique de la maladie, ce sont les cataplexies qui consistent en de brusques résolutions du tonus musculaire. Elles peuvent être partielles ou, quand elles sont complètes, sont à l'origine de chutes.

Par ailleurs, on note également d'autres symptômes, dont aussi des problèmes attentionnels et de comportement, de comportement peut-être plus fréquemment chez l'enfant, et également une prise pondérale. Cette maladie est impactante au niveau de la qualité de vie, avec également des retentissements concernant l'évolution scolaire et professionnelle chez l'adulte, également au niveau des relations sociales et familiales. Il est à noter que le traitement reste souvent difficile à équilibrer, que ce soit au niveau de la somnolence et/ou des cataplexies.

Quels sont les différents traitements dont on dispose ? On a historiquement le modafinil — MODIODAL —, qui reste toujours très utilisé, en deux prises, qui peut avoir des effets secondaires d'irritabilité, de tachycardie. Il est à noter qu'il est inducteur enzymatique, ce qui peut être délicat chez les patientes en âge de procréer, qui ont une contraception hormonale. La prescription se fait sur une ordonnance d'exception. Il n'a pas d'AMM chez l'enfant, il n'a pas d'effet sur les cataplexies.

Le méthylphénidate a une AMM chez les enfants, il n'a pas d'effet anticataplectique. Plus récemment, on a l'oxybate de sodium — XYREM — ou encore le GHB, sous forme de sirop, très contraignant dans la prise avec une première prise au coucher, une deuxième prise deux heures et demie à quatre heures après la première prise, avec potentiellement des effets secondaires graves de type dépression, respiratoire en cas de surdosage, et également sur une ordonnance sécurisée au guichet de la rétrocession de la pharmacie hospitalière.

De manière plus récente, on a le solriamfétol — SUNOSI —, une molécule qui va être plus proche de celle du modafinil et de méthylphénidate, qui est plus facile dans sa prise, avec une prise le matin, une tolérance globalement comparable à celle du modafinil et du méthylphénidate, n'y a pas d'effet inducteur enzymatique sur une ordonnance classique, et cependant pas d'effet sur les cataplexies, et pas d'AMM chez l'enfant.

Enfin, le pitolisant, le WAKIX, est également plus facile en termes de prise, avec une seule prise le matin, une tolérance qui globalement est bonne, pas d'effet secondaire sévère, et toutefois un effet inducteur enzymatique pouvant interférer avec les contraceptions hormonales chez les patientes en âge de procréer. C'est sur une ordonnance classique, et il a l'AMM chez l'enfant et chez l'adulte. En plus, on dispose d'antidépresseurs, hors AMM, à visée anticataplectique.

En ce qui concerne la stratégie thérapeutique, à l'époque quand le pitolisant est sorti, les recommandations françaises de la SFRMS avaient été faites et ni le pitolisant ni le solriamfétol n'y figuraient. En 2021 sont sorties les recommandations européennes publiées par Claudio Bassetti et al. Dans ces recommandations européennes ont également participé plusieurs experts français, pédiatriques et pour le sommeil de l'adulte, et dans la foulée est sorti le PNDS

narcolepsie type 1 et type 2 pour l'adulte et pour l'enfant, qui reprend globalement les recommandations européennes.

Selon ces recommandations, le pitolisant a sa place chez l'adulte dès la première intention, en monothérapie, que ce soit uniquement sur le symptôme de somnolence, en cas d'absence par exemple de cataplexie ou si les cataplexies sont moins sévères, mais également en cas de présence de cataplexie sévère, sinon en deuxième intention lorsqu'on fait plutôt des combinaisons de traitements.

Chez l'enfant, en première intention, pour la somnolence, il y avait une petite réserve pour le pitolisant. En 2021, il n'y avait pas encore d'AMM en France, donc on manquait un peu de recul par rapport à cette population dans cette indication. Concernant la cataplexie, ils préconisent plutôt de partir sur l'oxybate de sodium ou des combinaisons et sachant que toutefois dans la pratique clinique, en fonction des centres, on peut commencer plutôt par une monothérapie plus classique.

Par la suite, en ce qui concerne les comparateurs cliniquement pertinents, il faut savoir qu'il s'agit d'une maladie rare qui est assez variable en fonction de chaque patient et de la tolérance, donc le traitement n'est pas facile à équilibrer. Une fois qu'il est équilibré, ce n'est pas facile de les inclure dans une étude, surtout versus placebo, notamment pour la population qui a besoin de conduire.

Il faut savoir que le modafinil, qui est le comparateur le plus souvent utilisé, n'a pas d'effet anticataplectique et n'a pas d'AMM chez l'enfant. Le XYREM, qui a un effet anticataplectique, est très contraignant dans sa prise et va être un peu plus difficile pour être intégré dans un design d'étude.

En ce qui concerne la couverture du besoin médical, il y a eu les dernières années plusieurs nouvelles molécules, l'oxybate de sodium chez l'adulte et chez l'enfant, pitolisant et solriamfétol chez l'adulte. Néanmoins, le traitement reste compliqué à équilibrer chez un nombre important de patients.

En ce qui concerne les études, sur la qualité de la démonstration, comme on vient de voir, une méta-analyse en réseau a été ajoutée qui sera commentée par la suite, ainsi qu'une étude en ouvert pour montrer que l'effet se maintient en ouvert, et également surtout la tolérance. La représentativité de la population étudiée semble correcte. Le choix du comparateur n'est effectivement pas facile.

La pertinence clinique me semble bonne en termes de somnolence sur le questionnaire d'Epworth et également sur le nombre de cataplexies. La pertinence des schémas posologiques est également correcte. La tolérance paraît bonne, y compris à long terme, ce qui correspond également à ce que l'on observe en pratique clinique.

Pour conclure, il s'agit d'un médicament avec effet éveillant et anticataplectique, avec un effet cliniquement pertinent, une bonne tolérance, des effets indésirables sévères qui sont globalement absents. L'organisation des soins et la prise en charge sont facilitées par ce traitement qui se prend en une seule prise le matin avec des renouvellements sur ordonnance classique qui peuvent être réalisés par le médecin traitant, ce qui peut être une amélioration

de l'observance, moins stigmatisante pour le patient quand c'est une ordonnance classique, globalement avec une bonne tolérance en termes d'effets secondaires.

La place du médicament dans la stratégie thérapeutique a été réévaluée en 2021, que ce soit au niveau des recommandations européennes auxquelles des experts français ont participé, ainsi que pour le PNDS 2021, qui le place en monothérapie dès la première intention.

La population cible estimée à l'époque a été de 4 800 patients dans cette indication. Comme recommandation particulière, ils ne l'ont pas particulièrement mentionné dans ce rapport, mais il me semble exister un effet inducteur enzymatique qui pourrait interagir avec les contraceptions hormonales chez les patientes en âge de procréer, quelque chose dont on tient compte en pratique clinique.

Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Avant les questions, nous allons passer la parole à Matthieu Roustit.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Je vais continuer en m'attardant plus spécifiquement sur la méta-analyse en réseau qui a été évoquée précédemment, puisque cette réévaluation se base sur l'apport de nouvelles données. Je rappelle qu'il y avait l'étude post-inscription qui a été présentée et cette méta-analyse en réseau.

Malheureusement, je vais commencer par un point négatif de cette méta-analyse en réseau. C'est qu'il n'y a pas plus de comparaisons directes dans cette méta-analyse en réseau que les essais cliniques qui avaient été fournis initialement par le laboratoire. Finalement, il n'y a que des comparaisons indirectes à l'exception de celle que je viens d'évoquer.

Plus spécifiquement sur la méthodologie, c'est une méta-analyse en réseau qui se base sur une revue systématique d'essais randomisés dans la narcolepsie avec et sans cataplexie, chez l'adulte uniquement. C'est une étude qui a été financée par le laboratoire BIOPROJET et le résultat met en avant la supériorité du pitolisant sur un index de bénéfice net qui est un critère de jugement qui me paraissait, d'après ce que j'ai retrouvé, assez peu commun, mais là, je laisserai l'expert clinicien se prononcer sur ce score de narcolepsie qui est en fait un composite de l'ESS, donc de l'échelle de somnolence, et du taux de survenue de cataplexie.

Ce critère-là montre une supériorité du pitolisant 40 milligrammes par rapport aux autres comparateurs, mais principalement le modafinil qui est considéré comme un des comparateurs cliniquement pertinents qu'on a évoqués tout à l'heure, avec quelques limites cependant. La description de la population manquait, c'est extrêmement dommage.

Il y a une hypothèse importante quand on fait une méta-analyse en réseau, qui est ce qu'on appelle la transitivité. C'est-à-dire que théoriquement, un patient randomisé dans une étude A doit pouvoir être comparable à un patient randomisé dans l'étude B, et là le fait de ne pas avoir de tableau descriptif des différentes populations de la méta-analyse nous empêche de vérifier ou du moins de pouvoir avoir une appréciation sur cette hypothèse dont on peut douter de la validité puisqu'on sait qu'il y a des patients avec ou sans cataplexie, des patients traités par oxybate ou antidépresseur, des patients traités par modafinil potentiellement.

En fait, comme on fait particulièrement attention à cette hypothèse de transitivité, notamment quand il s'agit des modificateurs d'effets de traitement, là c'est dommage de ne pas avoir plus d'informations là-dessus. Un autre point qui pourrait être gênant, c'est qu'il n'y a pas de cohérence des estimations entre les comparaisons directes et indirectes. Elles étaient prévues au plan d'analyse statistique, mais je ne les ai pas retrouvées, malgré une relecture des 173 pages d'annexe, que je tiens d'ailleurs à saluer, puisqu'on a quand même tous les résultats disponibles ainsi que les codes disponibles en accès libre en annexe, donc c'est un point très positif.

J'aborde un dernier point de discussion. On vient d'évoquer le solriamfétol comme comparateur cliniquement pertinent potentiel, et il est à noter que le solriamfétol n'était pas inclus dans cette méta-analyse en réseau, donc on n'a pas de données non plus de comparaison indirecte versus solriamfétol.

J'ai retrouvé deux autres méta-analyses en réseau qui ont été publiées depuis et qui ont inclus le solriamfétol dans leur analyse, et toutes les deux montrent une supériorité du solriamfétol en termes de ranking par rapport aux autres comparateurs cliniquement pertinents, mais je tiens à dire quand même que ces deux méta-analyses en réseau présentent pour moi les mêmes limites méthodologiques assez importantes que la méta-analyse dont on parle, à savoir une hétérogénéité importante et surtout très peu de comparaisons directes, puisqu'à chaque fois, il n'y en a qu'une qui était l'essai HARMONY 1 dont on disposait déjà lors de la précédente évaluation.

Il est à noter également qu'il y a des données qui suggèrent quand même que le solriamfétol expose à un surrisque cardio-vasculaire supérieur à celui du pitolisant, même si ce n'est pas dans l'indication narcolepsie. Il y a des données dans les apnées du sommeil notamment qui sont sorties.

En conclusion, il n'y a pas de nouvelles données de comparaison directe, c'est un point important. Les comparaisons indirectes, selon moi, ne permettent pas vraiment de conclure quant à la supériorité du pitolisant par rapport au modafinil sur la somnolence, ni par rapport à l'oxybate sur la cataplexie.

Concernant l'étude post-inscription qui a été évoquée, pour moi, il y a quand même deux éléments importants. C'est que le pitolisant était très souvent associé au modafinil, cela a été dit. Un autre point, c'est la dose de 18 milligrammes qui était utilisée chez une majorité de patients, je ne parle pas de la dose maximale utilisée, mais bien de la dose après titration. Il y a eu des désescalades et donc on va dire que la dose de croisière était de 18 milligrammes. C'est une dose qui n'a pas montré sa supériorité par rapport au placebo dans l'essai HARMONY 1bis, donc je pense que c'est un élément de discussion aussi.

En revanche, la tolérance sur le long terme semble bonne et conforme à ce qui était connu lors de l'évaluation initiale, et puis il y a le point que j'ai déjà évoqué sur la place du solriamfétol comme comparateur cliniquement pertinent et l'absence de comparaison directe avec le pitolisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci à tous les deux. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Dominique ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Pour revenir aux femmes, apparemment, il y a une interaction avec les hormones de contraception. Que proposez-vous pour les femmes en âge de progrès, sachant qu'il y a un risque tératogène de ce médicament ? Quelle est sa place ?

Mme le Dr RUPPERT.- Le risque potentiellement tératogène, on l'a avec toutes les molécules et on en informe les patientes systématiquement. On conseille d'arrêter le traitement dès le premier test de grossesse positif.

En ce qui concerne la contraception hormonale, elle risque d'être moins efficace avec un traitement inducteur enzymatique, raison pour laquelle on leur conseille d'avoir recours à une contraception efficace autre, mécanique. On les informe et certaines patientes ne souhaitent pas avoir d'autre recours que la contraception hormonale. À ce moment, on va opter plutôt pour une molécule n'ayant pas d'effet inducteur enzymatique dans ce sens.

M. le Pr COCHAT, Président.- Michel Clanet ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Eu égard aux difficultés qu'il y a finalement à utiliser le XYREM, est-ce que dans les narcolepsies avec cataplexie vous considérez que le WAKIX est d'abord le médicament que vous utilisez en pratique ou est-ce que vous utilisez d'emblée le XYREM ?

Mme le Dr RUPPERT.- Cela peut dépendre, il me semble, des centres. Personnellement, j'ai une activité en CHU avec une patientèle très variée. Pour le XYREM, il faut quand même être sûr que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant que l'entourage soit fiable, que le patient ait bien compris les enjeux de ce traitement qui a une belle amplitude d'effets, mais potentiellement des contraintes et des risques, ce qui fait que personnellement, j'utilise souvent en première intention une autre monothérapie, voire même parfois des combinaisons. Cela dépend également du patient, qui n'est pas toujours prêt à accepter un traitement aussi contraignant. Je sais que d'autres centres le proposent plus facilement en première indication.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dans votre pratique, pour la cataplexie, faites-vous une différence d'utilisation entre XYREM et WAKIX ?

Mme le Dr RUPPERT.- Dans notre pratique, souvent, on pose le diagnostic, on ne connaît pas forcément encore très bien nos patients, et j'avoue souvent plutôt démarrer par une monothérapie autre que l'oxybate de sodium et voir déjà l'évolution des choses puis, dans un deuxième temps, recourir à l'oxybate de sodium. Après, pourquoi pas ? Cela peut également m'arriver de l'utiliser dès la première indication chez les patients ayant une dyssomnie très marquée, beaucoup de cataplexie, et qui d'emblée demande un traitement le plus efficace possible et est tout à fait prêt à prendre les contraintes de ce traitement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, je n'ai pas bien compris votre réponse. Chez un patient qui est d'emblée identifié comme ayant une cataplexie, les seuls produits efficaces, si j'ai bien compris, sont XYREM et WAKIX donc pour moi, l'hésitation devrait être entre ces deux produits et dans ce cas-là, lequel vous prenez et pourquoi ?

Mme le Dr RUPPERT.- Les cataplexies ne sont pas toujours complètes, ne vont pas toujours être au premier plan. Pour la plupart des patients, c'est vraiment la somnolence qui est la plus

invalidante, avec des cataplexies qu'ils arrivent à gérer comportementalement. Parfois aussi, il peut y avoir un peu moins de cataplexies en fonction de l'évolution.

Personnellement, souvent, j'utilise en première intention plutôt le pitolisant, mais devant des tableaux particulièrement sévères, il peut également m'arriver de proposer les deux options thérapeutiques aux patients et de discuter des avantages et inconvénients de chaque option.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Puis-je vous pousser dans vos retranchements ?

Mme le Dr RUPPERT.- Oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Qu'est-ce qui vous fait opter préférentiellement pour le pitolisant ?

Mme le Dr RUPPERT.- Sa facilité de prise. Je revois les patients et je vois déjà la réponse thérapeutique, la tolérance du traitement, et je peux par la suite passer à l'oxybate de sodium.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Sylvie Chevret ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'avais vu dans la méta-analyse qu'ils avaient fait une analyse descriptive pour mettre en relation les effets sur l'efficacité et sur la tolérance. Ils mettent en avant ce médicament comme particulièrement intéressant en termes de rapport bénéfices/risques. Est-ce que vous retrouvez cela en pratique par rapport aux autres molécules ou non ?

Mme le Dr RUPPERT.- Cliniquement, effectivement, il est plus facile de tolérance. Après, les patients vont être très différents par rapport à la tolérance. Il y en a qui ne vont avoir aucun souci à tolérer le modafinil ou le méthylphénidate ou le solriamfétol. Il y en a d'autres qui vont être gênés par des céphalées, par des nausées, peut-être une accélération du transit. À ce moment-là, le recours au pitolisant va être précieux. Il est généralement bien mieux toléré, mais c'est très patient-dépendant.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Thierry Facon ?

M. le Pr FACON, membre de la CT.- Merci pour votre présentation. J'avais juste un commentaire sur la tolérance. Des débats, il semblait ressortir, en tout cas pour moi qui ne suis pas un expert, que le pitolisant était d'une façon très générale peut-être le médicament le mieux toléré de la série. Est-ce que ce que je dis est faux ? Hormis le fait qu'il soit un inducteur enzymatique, on a entendu que les autres sont assorties d'effets indésirables plus fréquents et potentiellement plus graves. Cela correspond-il à votre pensée ?

Mme le Dr RUPPERT.- Cela correspond tout à fait. J'aimerais peut-être ajouter que dans l'indication par exemple de la somnolence résiduelle chez un patient apnéique efficacement traité par rapport à un plus haut risque cardio-vasculaire, cliniquement, on le privilégie un peu par rapport au solriamfétol, ou, dans le temps, au modafinil qui avait également une AMM dans cette indication.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- J'avais une question pour l'experte. J'ai été frappé de la proportion de patients qui n'a pas une dose cible de 36 milligrammes. Est-ce que les données

de cette étude de post-inscription vous paraissent conformes avec votre pratique, à savoir que plus de la moitié des patients ont une dose après titration de 18 milligrammes ?

Mme le Dr RUPPERT.- Généralement, dans ma pratique, on va à 36 milligrammes. Je n'ai pas fait attention à cet élément. Je n'ai pas d'explication.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- C'est vrai qu'on rapporte une bonne tolérance, mais à une dose qui est infrathérapeutique potentiellement dans cette étude post-inscription, ce qui me posait question.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je m'interroge sur la quantité d'effet. Lorsque l'on voit les études, on voit que la non-infériorité n'a pas été démontrée contre deux comparateurs, que dans l'étude d'enregistrement, le bénéfice sur l'échelle est de 3 points sur 24 points, et je m'interrogeais sur la significativité de cette quantité d'effet et la façon dont elle se reportait dans la pratique clinique.

Enfin, on constate que dans les études post-inscription, la moitié des patients abandonnent précocement le traitement pour effets secondaires et pour inefficacité. Je me posais la question de la transposition de ces données dans la pratique clinique et dans votre expérience.

Mme le Dr RUPPERT.- Dans mon expérience, l'impression que j'ai, mais je peux me tromper, c'est que les patients ne répondent pas de manière identique. On a des patients pour lesquels le traitement va être ressenti très bénéfique et d'autres patients qui ont l'impression que le traitement va être moins « puissant » que d'autres molécules. J'ai l'impression que c'est un peu patient-dépendant dans la pratique clinique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ? Non. Nous vous remercions beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée. Au revoir, Madame.

(Mme le Dr Élisabeth Ruppert quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ?

C'est une réévaluation. Au niveau du Bureau, nous étions un peu perplexes à la fois sur l'ASMR et sur le SMR. La demande du laboratoire, qu'on ne va pas forcément suivre, était le maintien d'un SMR modéré et d'une ASMR IV.

Notre idée était peut-être d'upgrader le SMR compte tenu justement de son efficacité sur la cataplexie, qui est finalement un alignement sur XYREM qui est important, et peut-être de regrader l'ASMR de IV à V, dans la mesure où la comparaison qu'on avait demandée n'a pas été faite. La suggestion, pour nous, était plutôt de passer de SMR modéré et ASMR IV à SMR important et ASMR V. Je crois que chacun a pu se faire son idée de la discussion.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je me demandais comment avait été argumentée l'ASMR IV lorsque c'était passé la première fois en 2016, alors qu'il n'y avait pas de comparaison, que les comparaisons ne montraient pas la non-infériorité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vais me tourner vers les chefs de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- On vous redonne le libellé. L'ASMR était le suivant. « Prenant en compte la non-infériorité non démontrée du pitolisant versus modafinil sur la réduction de l'hypersomnie diurne, l'absence de données versus comparateur actif sur la réduction des attaques de cataplexie, les inquiétudes sur la tolérance à long terme, mais prenant en compte le besoin thérapeutique important pour de nouveaux traitements dans cette maladie — puisque, vous vous rappelez, c'était la quatrième molécule qui arrivait — la commission considère que WAKIX apporte une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie. »

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'était un argumentaire léger. C'était après une audition ? D'accord. Je pense que cela nous laisse un peu de latitude pour le vote. Je propose qu'on démarre.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant l'ISP, j'ai 9 voix contre l'ISP et 1 abstention. Concernant le SMR, j'ai 12 voix pour un SMR important, 8 voix pour un SMR modéré et 1 abstention. Concernant le niveau d'ASMR, j'ai 20 voix pour le niveau V et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V.

M. DIATTA, pour la HAS.- Souhaitez-vous rappeler la pédiatrie puisque vous l'avez aligné chez l'adulte ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Il faut, oui.

M. DIATTA, pour la HAS.- L'autre question, c'est par rapport à la revendication du laboratoire. Ils revendiquent la première intention, comme dans les recommandations. Validez-vous la première intention ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne vois pas pourquoi on ne le ferait pas, d'autant que c'est ce que nous a dit l'expert.