



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 avril 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.

Audition - Réévaluation SMR et ASMR - WAKIX 4,5 - 18,5 mg (pitolisant (chlorhydrate de) (CT-20766)

M. Le Pr COCHAT, Président.-

M^{me} LUZIO, pour la HAS.-

(Le Professeur Yves Dauvilliers et Benoît Degerminy rejoignent la séance.)

Un chef de projet pour la HAS.- *(Coupure son)* passés de IV à V, étant donné les données initiales n'ayant pas démontré la non-infériorité de WAKIX versus modafinil ou la réduction de l'hypersomnie diurne à 8 semaines ; des nouvelles données déposées par le laboratoire, principalement issues d'une analyse intermédiaire prévue au protocole de l'étude post-inscription, observationnelle, prospective, multicentrique, internationale, dont l'objectif était 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 ; du profil de tolérance similaire à moyen terme à celui déjà identifié avec toutefois l'identification du risque d'idées suicidaires ; de l'absence d'études prospectives démontrant en termes d'efficacité clinique et de tolérance la supériorité ou la non-infériorité de WAKIX versus comparateur actif, alors que ces données avaient été demandées par la Commission lors de la primo-inscription en 2016 ; et de la couverture partielle du besoin médical par plusieurs alternatives thérapeutiques déjà disponibles et recommandées. Le laboratoire revient ce jour en audition sur le niveau de SMR et ASMR votés lors de la réévaluation. Nous leur laissons la parole.

M. DEGERMINY.- Merci du rappel de l'ensemble des ACT. Je suis responsable des affaires publiques de Bioprojet depuis 23 ans chez Bioprojet. Je passe tout de suite la parole au Professeur Yves Dauvilliers, qui est responsable du centre de référence des narcolepsies de Montpellier, qui va vous détailler quelques diapositives.

M. DAUVILLIERS.- Je me présente, je travaille au CHU Montpellier et je dirige depuis plus de dix ans les centres de référence narcolepsie au niveau national. Je suis ravi de discuter avec vous aujourd'hui de la place du pitolisant dans la prise en charge de la narcolepsie. C'est une maladie rare, gênante, invalidante, qui est la maladie la plus sévère de la somnolence chez l'homme. J'ai des conflits d'intérêts importants pour la discussion d'aujourd'hui qui sont listés ici, je tenais à le dire, avec plusieurs compagnies pharmaceutiques, dont Bioprojet, qui commercialisent le pitolisant.

En tant que centre de référence national et un des experts mondiaux dans cette maladie, on a été chargé de faire plusieurs *guidelines*. Un qui est fait en 2021 pour le *textbook* de l'*European sleep research society*, qui est assez représentatif de comment on traite les patients au quotidien. En première intention, comme vous le voyez, on peut donner du MODIODAL, du pitolisant ou du SUNOSI, autrement appelé solriamfetol, à des doses variables pour traiter la somnolence, parce que c'est ce qui tue les gens. Je rappelle que la première cause de mortalité sur les autoroutes, c'est la somnolence, donc c'est un handicap plus que majeur. Si les gens sont assez contents, ça va bien. Sinon, on *switch* d'un traitement à l'autre.

Sinon, on a de deuxième intention, comme méthylphénidate, CONCERTA, QUASYM, RITALINE et autres.

Après, on évalue les cataplexies. C'est une façon de faire, je vous montrerai une deuxième diapositive juste après. Si elles ne sont pas si importantes que ça, ou qu'elles ont bien répondu, notamment au pitolisant, puisque c'est le seul des trois médicaments qui marche sur la somnolence et les cataplexies, on s'arrête là. Si maintenant, il y a encore des cataplexies modérées à sévères, soit on y associe le XYREM, quand les gens ont notamment un mauvais sommeil de nuit, soit s'ils ont des apnées du sommeil et un contexte dépressif, on est plutôt avec la venlafaxine, qui est un des premiers traitements prescrits pour les cataplexies, même si c'est hors AMM.

Après, on se repose la question, les cataplexies sont-elles bien gérées. La somnolence est-elle suffisamment bien gérée avec ces associations ou pas thérapeutiques ? Sur la colonne de droite, on peut associer des médicaments de mécanismes d'action différents. C'est vraiment important, parce que modafinil, solriamfetol, méthylphénidate, c'est assez proche. Ce sont des inhibiteurs de la recapture dopamine, norépinéphrine. Le pitolisant est un mécanisme d'action unique histaminergique. On peut associer des mécanismes d'action assez différents et le sodium oxybate, qui est un agoniste GABA B, qui va aussi pouvoir être potentialisé et être synergique avec les médicaments en association intéressante.

Une autre façon de présenter, une autre façon de concevoir la prise en charge de la narcolepsie, c'était très Montpellier, c'est le *textbook* européen. On a fait des *guidelines* et quand on fait des *guidelines*, on est plusieurs, donc il faut faire des consensus. On a décidé de mettre trois rubriques en termes de plainte au premier plan. Il y a des gens qui ont une somnolence au premier plan quasi isolée. On dira *Excessive daytime sleepiness only*. Là, on retrouve exactement la diapositive de tout à l'heure, modafinil, pitolisant, solriamfetol en première intention. Pourquoi l'un et pas l'autre ? Ça va dépendre un peu s'il y a des cataplexies associées. Quand on dit *only*, c'est la plainte au premier plan. Ça va dépendre s'il est chauffeur routier, s'il a des comorbidités cardiovasculaires, etc.

Si maintenant, il y a le profil narcolepsie, somnolence et cataplexie au premier plan, il faut absolument traiter ces deux symptômes. Encore une fois, ce n'est pas parce qu'il y a des cataplexies qu'il faut toujours les traiter. Là, on n'a que deux choix, sodium oxybate et ce pitolisant. Sinon, il faut combiner des traitements. On n'aime pas trop en première intention combiner un antidépresseur et autres, parce que s'il y a des effets secondaires, on ne saura jamais si ça vient de l'un ou de l'autre, comme classiquement en médecine, c'est rare de faire des bithérapies d'emblée.

Par contre, si on a somnolence, cataplexie et mauvais sommeil de nuit, là, on n'a le choix que du XYREM, le sodium oxybate, puisque c'est le seul qui va marcher sur le mauvais sommeil de nuit.

On arrive à une médecine un peu individualisée, médecine de précision, en fonction de la présentation clinique en termes de symptômes, pas présents, mais présents à traiter, à gérer. Encore une fois, ce n'est pas parce qu'il y a des symptômes qu'il faut toujours les traiter.

On a fait des consensus, dont un qui est le PNDS de septembre 2021 et qui se basait sur une revue de la littérature qu'on a publiée il y a quelques années dans la Revue neurologique en 2017. On avait listé à l'époque, et le pitolisant en faisait partie, il n'y avait pas encore le solriamfetol, le SUNOSI, mais les comorbidités classiques dans la narcolepsie, obésité, maladies cardiovasculaires, troubles anxio-dépressifs, TDAH, syndrome d'apnée, parasomnie.

Certains médicaments vont aggraver, par exemple, le sodium oxybate, et certains vont améliorer ces comorbidités. Typiquement, l'obésité, le seul traitement qui marche, c'est le sodium oxybate. Ça fait perdre beaucoup de poids. Par contre, si on donne des antidépresseurs, ça va aggraver l'obésité. Si on donne des psychostimulants, on va aggraver l'hypertension artérielle et le risque cardiovasculaire, sauf le pitolisant. Si on a des troubles de l'humeur assez fréquents dans cette maladie, 30 %, si on ne décide pas de mettre des antidépresseurs, c'est *off-label* et ce n'est pas toujours indiqué, tous ces médicaments vont pouvoir être aggravants, sauf le pitolisant en termes de stimulants de réveil.

C'était intéressant de lister pour pas que le côté bénéfique sur les symptômes, mais aussi le côté un peu effet secondaire en fonction des comorbidités associées. Comme je vous l'ai dit, quand on fait un consensus, on est une quinzaine et c'est difficile d'avoir un consensus, c'est le cas de le dire. On avait défini trois vignettes, rappelez-vous : somnolence, somnolence cataplexie, somnolence cataplexie et mauvais sommeil de nuit. Mais on aurait pu ajouter la dépression, on aurait pu ajouter l'obésité, on aurait pu ajouter l'hypertension artérielle, mais ça aurait fait 10 ou 15 vignettes. C'était un peu compliqué d'être exhaustif, mais c'est important d'avoir ces comorbidités en tête parce qu'elles sont fréquentes, elles existent et elles vont orienter vers certains types de traitements ou pas en termes de ce qu'on peut attendre d'une aggravation des comorbidités fréquemment associées.

Sur le PNDS qu'on a rédigé en septembre 2021 dans mon centre de référence et d'autres, on a pu conclure à l'époque que le pitolisant était efficace dans le traitement de la somnolence et des cataplexies, deux études de grade A pour être vraiment confiants de ce qu'on dit.

Maintenant, est-ce un traitement de première intention dans la somnolence et les cataplexies, dans la narcolepsie de type 1 ? Là, ce n'est pas du tout gagné parce qu'il n'y a pas d'étude comparative, comme ça vient d'être mentionné, j'en parlerai juste après. Une seule étude a essayé de montrer une non-infériorité avec le modafinil, mais qui n'a pas fait ses preuves. Mais les autres médicaments n'ont pas non plus été comparés à un comparateur actif, tous l'ont été avec un placebo. Il est donc difficile de se prononcer, c'est pour cela qu'on met grade 2. Oui, c'est un traitement de première ligne, comme les autres. C'est pour cela que j'ai mis, tout à l'heure, pitolisant, solriamfetol et modafinil. C'est un traitement de première intention maintenant, pas plus l'un que l'autre.

Après ce rappel important, pas trop sur la maladie, mais sur la prise en charge de la maladie. Le laboratoire Bioprojet m'a sollicité il y a quelques semaines pour avoir mon ressenti sur cette position de la HAS, sur la baisse de l'ASMR passant de IV à V en proposition, et l'augmentation du SMR. J'étais assez surpris de ce choix, je vous le dis comme je le pense, parce que je ne vois pas beaucoup de rationnel à ce changement. Aussi bien que l'ASMR est rétrogradé et que le SMR est augmenté, cela me paraît un peu discordant dans ma compréhension, mais on est là

pour en discuter, je pense. Les prescripteurs, les patients, l'association de patients ne vont pas très bien comprendre. Parce qu'il n'y a pas d'études, c'est ça l'histoire.

Depuis 2016, il y a eu cette étude qui a été rappelée contre placebo et modafinil. Je tiens à souligner que le laboratoire Bioprojet, réellement, ce n'est pas parce qu'ils sont là, mais c'est la première étude qui montre un comparateur actif dans un des trois bras, même si les résultats n'ont pas été à la hauteur de ce qui était ambitionné, mais c'est une étude non concluante. Les autres études plus récemment réalisées, le solriamfetol par exemple, le SUNOSI, n'ont pas fait ce travail. Je travaille beaucoup sur les agonistes des récepteurs de l'orexine. Vous savez, cela a fait le *New England* il y a deux ans. Il n'y a pas de comparateur actif, c'est le placebo. Les études récentes avec les autres médicaments n'ont pas non plus de comparateur actif.

Si on veut le faire avec le XYREM, qui est le médicament que l'on aime bien dire de référence, même si encore une fois, comme je vous l'ai mentionné, ce n'est pas vraiment une référence. On a une somnolence au premier plan, on ne va jamais prescrire de XYREM. C'est compliqué, cela coûte cher, c'est tous les 28 jours, il faut aller dans les pharmacies centrales des hôpitaux, donc ce n'est pas facile. Vu que c'est pris le soir et milieu de nuit, une étude comparative, c'est super compliqué parce qu'il faut faire un double aveugle aussi la nuit en réveillant le patient à 3 heures du matin pour qu'il prenne un placebo, c'est vraiment compliqué. On en a discuté quand on a fait les études aussi aux orexine agonistes, à vos laboratoires Takeda. C'est trop compliqué parce que les gens qui ont un réveil au milieu de nuit et qui prennent un placebo vont avoir du mal à se réendormir. Ils ne sont pas dans les mêmes conditions que quelqu'un qui va prendre le traitement.

Les études comparatives, c'est compliqué et personne ne s'y colle vraiment. Une seule a été faite, je vous dis, c'est modafinil, pitolisant, placebo, mais qui n'a pas été concluante.

Pourquoi vraiment rétrograder alors qu'on augmente le SMR, alors qu'il n'y a pas d'études ? Pour moi, on est resté comme en 2016. Pour le médicament récent, c'est le SUNOSI, ils n'ont pas fait ce travail. Le XYREM, c'est compliqué. Pourquoi aurait-il une ASMR IV alors qu'il est beaucoup moins prescrit en première intention ? C'est 20 % des patients narcoleptiques. C'est la forme majeure sommeil de nuit et cataplexie avec la somnolence. C'est un endophénotype assez sévère. Une seule étude a été soulevée, l'étude PASS, mais ce n'est pas une étude du tout pour l'efficacité, c'est surtout pour la tolérance. Il n'y a pas de placebo, c'est une étude en vraie vie.

L'étude est assez ambitieuse, 370 sujets et on regarde à deux ans, trois ans, quatre ans, cinq ans. Là, ce n'est que les données à trois ans. C'est un résultat intérim. On voit que sur le paramètre de plainte au premier plan qui est la somnolence sur cette fameuse échelle d'Epworth que tout le monde adore, vous voyez que ça marche. Il y a une diminution de ce score, avec des gens répondeurs. Comme on peut s'y attendre, il n'y a rien d'extraordinaire, rien de très nouveau. La moitié des gens restent somnolents. Si on veut regarder la *safety* qui est tout de même un enjeu important parce que ce sont des gens qui vont avoir de base un problème cardiovasculaire parce qu'ils sont *non-dippers*, parce qu'ils manquent d'orexine, je ne vais pas entrer dans le détail. Les psychostimulants augmentent la tension artérielle, ils

augmentent la fréquence cardiaque, la tension artérielle diastolique, systolique. On l'a publié dans *Neurology* il y a quelques années avec les prises en charge. Ce n'était pas une étude randomisée, double aveugle contre placebo, c'était une étude observationnelle. Là, avec le pitolisant, cela n'augmente pas la tension artérielle ou la fréquence cardiaque au bout de trois ans. C'est un résultat important pour la *safety*, mais attendu parce qu'il n'y a pas de récepteur H3 au niveau cardiaque. C'est donc anticipable qu'il n'y a pas d'effet cardiovasculaire, mais encore une fois, c'est bien de le montrer.

En conclusion, le pitolisant est sécuritaire. C'est cette étude qui le montre avec un nombre important de patients européens. C'est efficace, beaucoup d'études l'ont montré sur les cataplexies et la somnolence. C'est très intéressant, le mécanisme d'action unique. J'insiste beaucoup parce qu'on parle beaucoup de première intention, mais beaucoup de patients sont co-médiqués, ont deux médicaments, trois médicaments. C'est intéressant d'avoir des mécanismes d'action qu'on peut combiner quand ils sont différents entre eux. C'est le seul à ce jour qui a ce mécanisme histaminergique. C'est une prise par jour, donc cela évite des problèmes d'oubli ou de mauvaise adhérence. Il n'y a pas de compétiteur étudié.

On a dit le MODIODAL, 93, frigalien, c'est très ancien. Une étude a essayé de le faire. Il faudrait vraiment être ambitieux pour refaire une étude en ce sens avec le MODIODAL. Le solriamfetol, le petit dernier, ils n'ont pas joué le jeu. Ils n'ont pas eu à faire une étude comparateur actif. Le XYREM, c'est un médicament, dur de vraiment le comparer parce que les études sont difficiles du fait du double aveugle. Ce ne sont pas les mêmes phénotypes. On ne va pas traiter le même patient avec du pitolisant et du XYREM. Le XYREM, ils sont obèses, ils dorment très mal la nuit, ils font beaucoup de cataplexie. C'est le phénotype pour, encore une fois, une médecine de précision. Le pitolisant, c'est plutôt des gens qui sont somnolents, qui ont un peu de cataplexie, mais pas trop haut. S'ils ont un problème cardiovasculaire, on est ravi d'avoir ce genre de médicaments. S'ils sont dépressifs, anxieux, on est ravi de ne pas les aggraver avec des dopaminergiques. Je trouve qu'il a vraiment sa place. Le SUNOSI, par exemple, est intéressant quand les gens sont plus sévères, plus somnolents, parce que ça a montré que ça marchait un peu mieux sur les tests de maintien de la veille. Par contre, quand ils sont hypertendus, quand ils ont un angor, c'est difficile de proposer ce genre de traitement qui va aggraver la tension artérielle. C'est pour cette raison que le 300 milligrammes n'a pas été autorisé sur le marché. Ils sont limités à 150 milligrammes. On avait fait des études jusqu'à 300.

J'étais étonné, je vous le dis sincèrement, d'une rétrogradation demandée, alors qu'il n'y a aucune étude qui montre qu'il faudrait le rétrograder. Il a tout à fait sa place. Pourquoi le XYREM n'aurait plus sa place avec son ASMR, alors qu'il est beaucoup moins prescrit, parce qu'il est plus compliqué, et il y aura plus d'effets secondaires ?

Je suis plutôt là pour répondre à vos questions et discuter tous ensemble. Merci pour votre attention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous. Le temps est terminé. On va démarrer les échanges s'il y a des questions ou des commentaires de la part de la CT. Dominique Trégourès.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- J'avais une question concernant les femmes susceptibles d'être enceintes ? Qu'est-il préconisé ?

M. DAUVILLIERS.- Très bonne question. Aucun des médicaments n'est accepté, toléré quand on est enceinte. Il faut l'arrêter dès les premiers retards de règle. Après, l'arrêter avant, c'est très compliqué à faire pour une primipare qui va mettre six ou neuf mois pour être enceinte. C'est un peu une double peine que de ne pas avoir de traitement pendant les six ou neuf mois où elle n'est pas encore enceinte et elle va avoir un rebond de symptômes à l'arrêt des traitements. Tous les traitements dont on parle, qui étaient largement prescrits malheureusement, même en France, parce qu'il n'y avait rien dans le CRAT. Pour tout dire, il y a eu deux études, danoise et américaine, et une autre étude plus récente publiée dans le JAMA des Canadiens qui montre qu'il y a plus de problèmes tératogènes. Les éveillants et le XYREM, qui n'est pas vraiment un éveillant, sont contre-indiqués formellement pendant la grossesse, tous. Le pitolisant qui est médicament d'aujourd'hui, bien sûr, en fait partie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Non, mais écoutez, on vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à notre question. Merci et bonne fin de journée.

(Le Professeur Yves Dauvilliers et Benoît Degerminy quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'expert a pris tout le temps imparti, c'est dommage. Avez-vous d'autres commentaires à faire sur cette intervention ?

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Les trois traitements étaient pour lui, si j'ai bien compris, au même plan en première ligne, soulignant tout de même qu'il n'y avait pas de comparaison directe entre solriamfetol et modafinil. Je voulais juste demander au chef de projet s'il peut nous rappeler quels étaient le SMR et l'ASMR du solriamfetol ? Je ne l'ai plus en tête.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- ASMR V, si je me souviens bien. Je ne me souviens plus du SMR.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- SMR modéré et ASMR V.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La seule chose, c'est qu'il nous a donné l'argumentaire pour les mettre tous les trois au même niveau. Le seul problème, c'est l'ASMR IV de XYREM, qui effectivement...

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais dire, je me demande s'il ne faudrait pas qu'on revoie XYREM, du coup.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est toute la question de la temporalité des évaluations qu'on discutait tout à l'heure lors de la réévaluation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça date de 2006, c'est vieux.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Après, ça n'évoluera pas. C'est pour cette raison que si on réévalue, il faut faire abstraction de la chronologie à un moment.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, il faut faire abstraction, puisqu'encore une fois, l'évaluation, c'est à l'instant T.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Dans ce cas, pour la réévaluation, qu'est-ce qui justifie pour le MODIODAL une ASMR I aujourd'hui, alors que le MODIODAL, c'est sûr que là, ça oblige à tout revoir ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Peut-être que la réévaluation de cette classe n'est pas très opportune, mais à vous de nous dire.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sinon, pour tout le médicament, il faut systématiquement les revoir tous les ans, tous les deux ans. C'est compliqué.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, c'est compliqué. La réévaluation de ce matin faisait suite à toutes les EPI qui avaient été demandées, sauf erreur. Là, on n'est pas dans le même contexte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si on s'en tient aux deux médicaments qui ont un effet sur la cataplexie, parce que c'est tout de même ça qui fait la différence, c'est vrai que ce n'est pas très logique. La logique serait peut-être, pour moi, de rappeler XYREM.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Mais si on a déjà des médicaments qui ont une ASMR IV par rapport à un qui a une ASMR I. Je trouve qu'ils sont très bien cotés quand même, V.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, la question c'est WAKIX, aujourd'hui, apporte-t-il quelque chose ou pas par rapport aux autres ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, je suis d'accord. Non, mais c'est peut-être que XYREM mériterait d'être abaissé.

Une cheffe de projet pour la HAS.- En sachant qu'il a mis en parallèle les deux dossiers de par le fait qu'on avait des études versus placebo. Mais en termes de résultats, pour WAKIX, il y avait une étude sur les trois, dans la somnolence diurne, qui avait montré la supériorité versus placebo, mais les deux autres étaient négatives. On n'avait pas de non-infériorité démontrée versus modafinil, et une étude positive sur la cataplexie. Pour le XYREM, dans les deux indications, les études étaient positives aux doses les plus importantes utilisées. Il n'est pas allé sur les données en termes de significativité dans les études, mais on avait des dossiers tout de même différents. Là, c'est une comparaison sauvage, bien évidemment, au regard des données.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Mais qu'est-ce que ça changerait de changer, par exemple, l'ASMR du modafinil qui a été donné il y a plus de 20 ans ? Quel sens ça peut avoir ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pas grand-chose.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Ce n'est pas à considérer, finalement.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, je ne crois pas.

Un chef de projet pour la HAS.- On a échangé l'ASMR pour le mettre à niveau avec les autres ASMR, surtout.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Oui, d'accord, mais ça a été fait en 1992. Tout le monde peut considérer que ce n'est plus d'actualité, peut-être.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, bien sûr.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis surpris parce que j'avais la notion que en 1992, il n'y avait pas d'ASMR.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Peut-être que c'est un renouvellement dans la liste d'inscription qui a eu lieu ultérieurement, peut-être.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Même en 2000, pour la RITALINE. C'était il y a 25 ans.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est en 1999.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, ça démontre que nos évaluations sont illisibles à l'extérieur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu peux remettre le tableau précédent, celui avec les évaluations.

M^{me} MASIA, pour la HAS. Quand il y a une stratégie qui contient plusieurs traitements arrivés à des temps différents, vous ne revenez jamais sur toutes les évaluations des vingt dernières années dans la stratégie. On évalue le nouveau médicament. Aujourd'hui, c'est WAKIX qui vous intéresse.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu as raison. C'est pour cela que je pose la question uniquement par rapport à XYREM, c'est tout. Les autres, je suis d'accord.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On a trois médicaments qui doivent avoir une ASMR V qui sont au même niveau. Dans la stratégie, c'est ASMR V, les trois sont équivalents.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Encore une fois, j'insiste sur le côté cataplexie, qui est tout de même un plus indiscutable pour XYREM et WAKIX, qui les mettent à part des deux tout de même. On ne va pas s'éterniser. On pourra en reparler éventuellement après. Je propose qu'on vote sur le maintien de notre avis initial qui était important, V, sans ISP pour WAKIX ou pas.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- V dans la stratégie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dans la stratégie, oui.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- L'expert n'a pas compris pourquoi on avait mis important à la place de modéré tout de même.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Si on revoit après le XYREM, ce sera pour lui mettre en modéré aussi.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Encore une fois, les données ne sont pas les mêmes pour les deux produits.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On est d'accord que les données sont moins importantes avec celui-là qu'avec XYREM.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Tout de même, sur important versus modéré, il me semble qu'un élément de la discussion, c'était qu'il y avait un doute sur la balance bénéfique/risque au moment de l'évaluation initiale, et que les données de sécurité du pitolisant étaient plutôt rassurantes. C'est peut-être ce qui a fait pencher de modéré versus important. À l'inverse, on avait demandé des données complémentaires comparatives, des comparaisons directes qu'on n'a jamais eues. Ce qui justifie peut-être l'ASMR V. Il m'avait semblé au regard de l'évaluation précédente.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ça.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Mais en lisant de l'extérieur, je suis d'accord Albert.

Une intervenante.- Il faut réévaluer.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est ce qui est affiché dans la diapositive et ce qui faisait partie des arguments de discussion qui ont conduit à l'ASMR. Mais si vous trouvez que ce n'est pas clair, on peut retravailler.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est clair pour nous, mais pas pour les gens.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ça.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Pour le SMR, je ne sais plus comment c'était formulé dans l'avis, si c'était précisé que les données de sécurité étaient plutôt rassurantes. Et qu'en termes de bénéfices, c'était cela qui avait fait... Visiblement, il ne comprenait pas pourquoi on était passé d'un SMR modéré à l'important. Peut-être qu'il faut le justifier aussi. Peut-être que c'était fait, mais je n'ai pas relu l'avis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, mais tu as raison. Ça ne doit pas être suffisamment clair.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne justifie pas le SMR.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- (*Inaudible 0.28.50 audio PM*) c'était pour eux, la discordance entre une réévaluation à la hausse d'un critère et une dégradation de l'autre. Mais effectivement, peut-être qu'on pourrait expliciter davantage ce changement dans l'avis.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour le laboratoire, ce qui est important, c'est qu'on passe de l'ASMR IV à V. Le fait qu'on l'*upgrade* sur le SMR, ils s'en fichent, ils sont tous en ALD. Alors qu'on a l'impression qu'en leur donnant un SMR plus important, finalement, on n'est plus fixé du dossier qu'en mettant une ASMR V. Mais c'est vécu de manière tout à fait négative dans l'autre sens.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, c'est sûr qu'on n'a pas le même prisme, effectivement, par nature.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut peut-être revoir simplement la rédaction de l'argumentaire.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Pour justifier davantage le SMR important.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, parce que le fait que ce ne soit pas très bien compris, ça a du sens tout de même. Sans revenir sur l'évaluation, évidemment. Je propose qu'on vote sur le maintien ou pas de l'avis initial.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Si on maintient, ça veut dire qu'on rappelle XYREM ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, pas forcément.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Mais on pourra en rediscuter si vous le voulez.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On pourra en discuter peut-être.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce ne serait pas choquant.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- L'ASMR V, c'est une absence d'amélioration par rapport à ce qui existe dans la stratégie. Finalement, en octroyant une ASMR V, vous vous alignez sur XYREM.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- XYREM, c'était 2006 ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Si on s'aligne sur XYREM, c'est une ASMR IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, c'est un V par rapport à IV.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Dans la stratégie, c'est V, et XYREM est dans la stratégie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On n'a pas de comparaison avec XYREM, donc par rapport à XYREM, c'est forcément dans la stratégie.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, mais on considère tout de même qu'il y a une supériorité de XYREM.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais c'est une réalité également, parce que si vous avez vu la façon dont ils placent XYREM dans les recommandations, ils le placent dans des situations très particulières, comme si c'était finalement une deuxième ligne dans les personnes qui ne répondent pas correctement par rapport à l'utilisation en première ligne, pitolisant, des choses comme ça. Dans une des diapositives, il a placé le XYREM dans une des trois situations qu'il nous a présentées, où il disait que dans cette situation, il ne restait que le XYREM à utiliser chez les personnes qui ont une obésité, qui ont une hypersomnie nocturne, etc. Il faisait effectivement là aussi une hiérarchisation en laissant celui-là chez les patients qui avaient une cataplexie en dernière ligne.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai un peu de mal avec ça, parce qu'on tient compte des recommandations, mais il n'y a pas de comparaison directe.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, on est bien d'accord. Ce sont des recommandations de la pratique clinique, finalement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça ne me choquerait pas qu'on rappelle XYREM. Je suis d'accord là-dessus.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Ça fait drôle tout de même d'avoir un à IV et l'autre à V sans comparaison, sans rien. Je veux bien dans la stratégie, mais ce ne sont que des recommandations.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Il est arrivé dix ans plus tard.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est pour ça, parce que ce n'était pas la même stratégie à l'époque, c'est tout.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- C'était normal, il n'y avait rien avant.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'était en 2006. Les avis sont-ils forcément datés de toute façon ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, bien sûr.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bien sûr.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- La question, c'était plus éventuellement pourquoi il a eu un IV en 2016, mais on ne peut pas revenir là-dessus de toute façon.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je pense que c'est parce qu'il avait un effet sur la cataplexie que n'avaient pas les autres.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Le XYREM l'avait.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Le XYREM si.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pourquoi revient-on dessus ? Pourquoi revient-on sur le IV ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Parce que quand un nouveau médicament arrive, s'il ne se compare pas et qu'il ne montre pas une supériorité vis-à-vis de la référence, c'est un V. Ça me paraît logique.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Pourquoi on a donné un IV ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas nous.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Dans le dossier, le SEM vous a mis à disposition l'historique de l'évaluation. L'ASMR IV avait été donnée après audition. C'était une ASMR V initialement qui avait été votée, puis IV post-audition à l'époque en 2010 avec des données demandées comparatives pour comparer les traitements. Aujourd'hui ces données, vous ne les avez pas.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- C'est conditionnel.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est intéressant ce que tu dis, parce que je n'avais pas la notion que c'était après audition qu'ils avaient eu un IV.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est pareil. Ça fait tout de même un IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait ça veut dire que la commission de l'époque avait tout de même retenu des éléments comparatifs suffisants pour mettre un IV.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- À la lecture, on a envie de donner un V.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est ça qui craint.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est ce qui a certainement justifié votre vote initial. Après, c'était en vote collégial, encore une fois.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Oui, c'était peut-être partagé comme vote.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On peut regarder.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- On attendait des données qui n'ont pas été fournies pour valider. C'est ça le point important. Donc si ça n'a pas été fourni, ça n'a pas été fourni.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. On y va, Stéphanie. Très clair.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. J'ai 20 voix pour le maintien et 1 abstention.

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

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

frigalien, 7

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