



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 JANVIER 2022

Pitolisant (chlorhydrate)
OZAWADE 4,5 mg, comprimé pelliculé
OZAWADE 18 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant :

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

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

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS, au même titre que SUNOSI (solriamfetol).

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge chez les patients intolérants à un traitement primaire du SAHOS.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Des mesures hygiéno-diététiques sont à mettre en place chez tous les patients ayant un SAHOS.

La prise en charge thérapeutique sera effectuée selon la sévérité du SAHOS prenant en compte deux composantes : l'index d'apnées hypopnées (IAH) et l'importance de la somnolence diurne après exclusion d'une autre cause de somnolence

Le traitement de référence est la ventilation nasale par pression positive continue (PPC) dont l'efficacité a été démontrée uniquement lorsque l'observance est suffisante. La PPC est actuellement inscrite sur la liste des produits et prestations remboursables et pris en charge selon des indications établies au regard des symptômes cliniques rapportés (avec exclusion de tout autre trouble du sommeil) et du score IAH devant être ≥ 15 .

La prescription initiale et la qualité de la mise en place du traitement (notamment les trois premiers mois) sont déterminantes dans l'observance ultérieure du patient à son traitement. Le prescripteur et le prestataire de services et distributeurs de matériel (PSDM) doivent mettre en œuvre les actions nécessaires pour encourager l'observance, notamment en cas d'intolérance au traitement (problèmes d'interface masque-patient, sécheresse des voies aériennes supérieures, etc.)

Les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) peuvent être proposées en deuxième intention, après refus ou intolérance de la PPC. Concernant l'intervention chirurgicale, il n'existe pas de recommandations de fort niveau de preuve en faveur d'une intervention chirurgicale (notamment chirurgie des maxillaires ou de la base de la langue), elle peut être envisagée en pédiatrie, lorsque la cause du SAHOS est anatomique.

La spécialité SUNOSI à base de solriamfetol évaluée en 2020 par la Commission est un traitement médicamenteux de première intention chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la PPC et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.

Place du médicament

Sur la base :

- de l'efficacité démontrée du pitolisant versus placebo, comparateur pertinent à la date de réalisation de ces études, sur le score ESS au cours de deux études randomisées en double-aveugle réalisées chez des patients présentant un SAHOS modéré à sévère,
- des critères d'inclusion respectifs de ces deux études ayant été restreints à des patients présentant une somnolence résiduelle :
 - malgré un traitement régulier par PPC nasale avec une bonne observance, cette observance étant un prérequis indispensable dans cette maladie,
 - ou refusant un traitement par PPC (sans précision du motif de refus),

la Commission considère que OZAWADE (pitolisant) est un traitement médicamenteux de 1^{ère} intention **chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant soit observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante, soit intolérants à ce traitement.**

Faute de donnée, OZAWADE (pitolisant) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres situations cliniques de l'AMM correspondant :

- soit aux patients présentant un SAHOS léger,
- soit aux patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la PPC avec somnolence persistante.

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

Par ailleurs, la Commission souligne la nécessité absolue d'évaluation de l'intolérance au traitement primaire du SAHOS, selon un algorithme rigoureux, avant d'envisager l'instauration du traitement par OZAWADE (pitolisant). Celle-ci peut notamment être définie par une intolérance persistante après que toutes les mesures de correction visant à supprimer ses causes aient été prises, que ce soit concernant l'interface (ajustement/modification du masque ; type, taille, sangles, gestion des fuites, etc.), le régime/niveau de pression (manuelle ou automatique), l'humidification éventuelle... Il est rappelé que l'efficacité de la PPC est conditionnée à une observance suffisante et que la prescription

initiale du traitement primaire du SAHOS et la mise en place adéquate de ce traitement (notamment les trois premiers mois) sont déterminants dans l'observance ultérieure du patient à son traitement.

Le traitement primaire du SAHOS doit être maintenu en parallèle du traitement médicamenteux de la somnolence, ou régulièrement reproposé en cas d'intolérance à celui-ci.

La Commission rappelle que la spécialité OZAWADE (pitolisant) ne constitue pas un traitement de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients présentant un SAHOS.

En l'absence de données comparatives entre les deux spécialités OZAWADE (pitolisant) et SUNOSI (solriamfetol) dans les situations cliniques de somnolence résiduelle sous traitement primaire du SAHOS, le choix thérapeutique entre ces deux spécialités doit se faire notamment en fonction des caractéristiques des patients, de l'efficacité et du profil de tolérance respectifs des molécules et des contre-indications qui en découlent.

► Recommandations particulières

La Commission alerte sur l'importance de respecter les restrictions de prescription mentionnées par l'AMM en particulier :

- de surveiller la bonne observance au traitement primaire par PPC avec des mesures objectives de l'observance et de l'évolution du SAHOS,
- la nécessité absolue d'évaluation de l'intolérance au traitement primaire du SAHOS selon un algorithme rigoureux

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« Ozawade est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de manière satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) ou ne tolérant pas ce traitement. »
SMR	- IMPORTANT pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant : - o soit observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante, - o soit intolérants à ce traitement - INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM correspondant : - soit aux patients présentant un SAHOS léger, - soit aux patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) avec somnolence persistante.
ASMR	Chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère, compte tenu : - de la démonstration de la supériorité du pitolisant par rapport au placebo dans deux études de phase III randomisées en double-aveugle chez des patients présentant un SAHOS modéré à sévère sur la variation du score de somnolence diurne d'Epworth (ESS) à 12 semaines évaluée de façon subjective par le patient (critère de jugement principal) avec une différence moyenne estimée de -2,6 points (IC95% [-3,9 ; -1,4]) à -2,8 points IC95% [-4,0 ; -1,5], - de la pertinence de ce score dans l'évaluation de la SDE dans le SAHOS, avec une quantité d'effet jugée cliniquement pertinente versus placebo, bien que modeste, - du besoin médical non couvert dans les situations d'intolérance au traitement primaire du SAHOS, et partiellement couvert par la spécialité SUNOSI (solriamfetol) dans les cas où le patient a été déclaré observant au traitement primaire du SAHOS mais au regard : - de l'absence de données robustes relatives à l'évaluation objective des troubles du sommeil et à la qualité de vie, ceux-ci ayant été évalués en tant que critères de jugement secondaires exploratoires, - de l'absence de données comparatives directes versus le solriamfetol autorisé chez les patients observants au traitement primaire, celui-ci étant toutefois considéré en développement concomitant, la Commission considère que OZAWADE (pitolisant) apporte : - une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) au même titre que SUNOSI (solriamfetol) dans la stratégie thérapeutique actuelle pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC), et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante - une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients intolérants à un traitement primaire du SAHOS
ISP	OZAWADE (pitolisant) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sur la base : - de l'efficacité démontrée du pitolisant versus placebo, comparateur pertinent à la date de réalisation de ces études, sur le score ESS au cours de deux études randomisées en double-aveugle réalisées chez des patients présentant un SAHOS modéré à sévère, - des critères d'inclusion respectifs de ces deux études ayant été restreints à des patients présentant une somnolence résiduelle :

	○ malgré un traitement régulier par PPC nasale avec une bonne observance, cette observance étant un prérequis indispensable dans cette maladie, ○ ou refusant un traitement par PPC (sans précision du motif de refus) la Commission considère que OZAWADE (pitolisant) est un traitement médicamenteux de 1^{ère} intention chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant soit observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante, soit intolérants à ce traitement. Faute de donnée, OZAWADE (pitolisant) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres situations cliniques de l'AMM correspondant : • soit aux patients présentant un SAHOS léger, • soit aux patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la PPC avec somnolence persistante. D'après l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale « L'observance du patient s'apprécie par période de 28 jours consécutifs. Au cours de cette période, le patient doit utiliser effectivement son appareil de PPC pendant au moins 112 heures » soit 4 heures par nuit en moyenne. Par ailleurs, la Commission souligne la nécessité absolue d'évaluation de l'intolérance au traitement primaire du SAHOS, selon un algorithme rigoureux, avant d'envisager l'instauration du traitement par OZAWADE (pitolisant). Celle-ci peut notamment être définie par une intolérance persistante après que toutes les mesures de correction visant à supprimer ses causes aient été prises, que ce soit concernant l'interface (ajustement/modification du masque; type, taille, sangles, gestion des fuites, etc.), le régime/niveau de pression (manuelle ou automatique), l'humidification éventuelle... Il est rappelé que l'efficacité de la PPC est conditionnée à une observance suffisante et que la prescription initiale du traitement primaire du SAHOS et la mise en place adéquate de ce traitement (notamment les trois premiers mois) sont déterminants dans l'observance ultérieure du patient à son traitement. <u>Le traitement primaire du SAHOS doit être maintenu en parallèle du traitement médicamenteux de la somnolence ou régulièrement reproposé en cas d'intolérance à celui-ci.</u> La Commission rappelle que la spécialité OZAWADE (pitolisant) ne constitue pas un traitement de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients présentant un SAHOS. En l'absence de données comparatives entre les deux spécialités OZAWADE (pitolisant) et SUNOSI (solriamfetol) dans les situations cliniques de somnolence résiduelle sous traitement primaire du SAHOS, le choix thérapeutique entre ces deux spécialités doit se faire notamment en fonction des caractéristiques des patients, de l'efficacité et du profil de tolérance respectifs des molécules et des contre-indications qui en découlent.
Population cible	Au total, la population cible de OZAWADE (pitolisant) est estimée : • <u>dans la sous-indication de patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante</u> : au maximum à 111 990 patients • <u>dans la sous-indication de patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant intolérants à un traitement primaire du SAHOS</u> : au maximum à 369 200 patients
Recommandations	► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission alerte sur l'importance de respecter les restrictions de prescription mentionnées par l'AMM en particulier : • de surveiller la bonne observance au traitement primaire par PPC avec des mesures objectives de l'observance et de l'évolution du SAHOS,

- la nécessité absolue d'évaluation de l'intolérance au traitement primaire du SAHOS selon un algorithme rigoureux

► Demandes de données

Au regard du risque de mésusage avec une prescription de OZAWADE (pitolisant) non conforme aux situations cliniques encadrées par l'AMM et le périmètre de remboursement défini par la Commission (maintien nécessaire de l'observance sous traitement primaire du SAHOS ou intolérance rigoureusement évaluée), la Commission souhaite disposer de données complémentaires exhaustives relatives à l'utilisation de OZAWADE (pitolisant) permettant de décrire notamment :

- les caractéristiques des patients traités par cette spécialité en France,
- les motifs de prescription,
- le niveau d'observance des patients sous traitement primaire du SAHOS

La Commission réévaluera ce médicament sur la base de ces données notamment qu'elle souhaite obtenir dans un délai maximum de 5 ans.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités OZAWADE (pitolisant) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : « Ozawade est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de manière satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) ou ne tolérant pas ce traitement. ».

Les spécialités OZAWADE (pitolisant) ont obtenu l'AMM le 22 juillet 2021 dans l'indication concernée.

OZAWADE (pitolisant) a été rendu disponible en 'ATU de cohorte en date du 14 juin 2021 dans une indication restreinte de l'AMM : « Ozawade est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes souffrant de Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) dont la SDE n'a pas été traitée de manière satisfaisante par une thérapie primaire du SAHOS, telle que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) **et en échec de solriamfetol**, l'alternative disponible, **ou ne pouvant recevoir le solriamfetol** pour des raisons de sécurité ». L'ATU a débuté le 6 juillet 2021 et s'est terminée le 19 novembre 2021.

A noter que le pitolisant est déjà commercialisé depuis 2016 par le même laboratoire BIOPROJET PHARMA sous le nom de la spécialité WAKIX, comprimé pelliculé aux dosages similaires (4,5 et 18 mg) dans l'indication de traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte. Cette spécialité a été évaluée par la Commission le 29 juin 2016¹. La dose maximale de pitolisant utilisée dans l'indication de narcolepsie est de 36 mg/jour tandis qu'elle est de 18 mg/jour dans l'indication de SAHOS faisant l'objet du présent avis.

02 INDICATION

« Ozawade est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de manière satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) ou ne tolérant pas ce traitement. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié par un médecin spécialiste du SAHOS et des risques cardiovasculaires. Le SAHOS doit être réévalué annuellement.

Ozawade n'est pas un traitement de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients présentant un SAHOS. Le traitement primaire du SAHOS doit être maintenu ou régulièrement reproposé chez les patients n'ayant pas toléré le traitement primaire.

Posologie

Ozawade doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose thérapeutique optimale doit être atteinte par palier, sans dépasser la dose de 18 mg/jour :

¹ Avis de la Commission du 29 juin 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2656361/fr/wakix-pitolisant-antagoniste/agoniste-inverse-des-recepteurs-h3-a-l-histamine [accédé le 04/11/2021]

- 1ère semaine : posologie initiale de 4,5 mg (1 comprimé à 4,5 mg) par jour.
- 2ème semaine : la posologie peut être augmentée à 9 mg (2 comprimés à 4,5 mg) par jour.
- 3ème semaine : la posologie peut être augmentée à 18 mg (1 comprimé à 18 mg) par jour ou diminuée à 4,5 mg (1 comprimé à 4,5 mg) par jour.

La dose peut ensuite être diminuée (jusqu'à 4,5 mg par jour) à tout moment ou augmentée (jusqu'à 18 mg par jour) selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient.

La dose quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin au cours du petit-déjeuner et avant midi.

Maintien de l'efficacité

Les données d'efficacité à long terme étant limitées (voir rubrique 5.1 du RCP), le maintien de l'efficacité du traitement doit être évalué régulièrement par le médecin.

Populations particulières

Patients âgés

Les données disponibles chez les patients âgés sont limitées. Par conséquent, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle.

Des cas d'insomnie ont été signalés à une fréquence plus élevée chez les patients âgés et la posologie doit être ajustée en conséquence (voir rubrique 4.8 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la période de titration doit être de deux semaines au lieu d'une après l'initiation du traitement, en raison de la demi-vie attendue plus longue et de l'exposition plus élevée. Un ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée pourrait éventuellement être envisagé en fonction de la réponse clinique individuelle et de la tolérance (voir rubrique 5.2 du RCP).

Le pitolisant est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 4.3 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ozawade chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Il n'est pas justifié d'utiliser Ozawade dans la population pédiatrique.

Phénotype des métaboliseurs du CYP2D6

Par rapport aux métaboliseurs extensifs (normaux) du CYP2D6, on observe chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 une plus grande exposition systémique (jusqu'à 3 fois) et chez les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 une exposition plus faible (de 0,8 fois). Aucune différence d'exposition systémique n'est observée entre les métaboliseurs extensifs (normaux) et intermédiaires du CYP2D6.

Le schéma de titration par palier devra tenir compte de cette exposition plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, et un ajustement posologique chez les patients dont le génotype du CYP2D6 est connu peut être envisagé en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle (voir rubrique 5.2 du RCP).

De plus, aucune recommandation posologique ne peut actuellement être donnée pour les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 prenant un inducteur du CYP3A, car la pharmacocinétique est actuellement inconnue dans cette sous-population. »

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) se caractérise par la survenue d'obstructions fréquentes (complètes ou partielles) des voies aériennes supérieures, durant le sommeil nocturne. Ce phénomène est responsable d'interruptions (apnées) ou de réductions (hypopnées) de la respiration entraînant une hypoxémie et des micro-éveils².

En France, entre 4 et 10 % de la population serait atteinte de SAHOS^{3,4}.

A court terme le SAHOS entraîne une somnolence diurne avec baisse de vigilance, une difficulté à conduire, à exécuter des tâches, des problèmes de mémoire et de concentration, des troubles de l'humeur. L'ensemble de ces perturbations entraînent une altération de la qualité de vie.

La sévérité du SAHOS telle que définie par la Société de pneumologie de langue française⁵ prend en compte deux composantes : l'index d'apnées hypopnées (IAH) et l'importance de la somnolence diurne après exclusion d'une autre cause de somnolence⁶ avec notamment :

- un SAHOS léger défini par un IAH entre 5 et 15 événements par heure
- **un SAHOS modéré défini par un IAH entre 15 à 30 événements par heure**
- **un SAHOS sévère défini par un IAH de 30 et plus événements par heure.**

Les définitions des niveaux de sévérité des SAHOS sont présentés en annexe.

A long terme, un SAHOS sévère (IAH > 30 apnées/hypopnées par heure) est un facteur de risque de mortalité toutes causes et morbidité cardiovasculaire⁷.

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

A. Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs ;

B. Deux au moins des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs :

- ronflements sévères et quotidiens,
- sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil,
- sommeil non réparateur,
- fatigue diurne,
- difficultés de concentration,
- nycturie (plus d'une miction par nuit) ;

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

■ Prise en charge

² AMELI [Site internet] consulté le 02/12/2021 <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/somnolence-diurne/definition-symptomes-causes-consequences>

³ Révision de catégorie homogènes de dispositifs médicaux. Evaluation économique. Evaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour la prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Date de validation par la CNEDiMTS : 15 juillet 2014.

⁴ SFRMS Société Française de Recherche et médecine du sommeil. [Communiqué] Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil chez l'adulte : le bon traitement pour le bon patient. 2015

⁵ Société de pneumologie de langue française, Société française d'anesthésie réanimation, Société française de cardiologie, Société française de médecine du travail, Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou, Société de physiologie, et al. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte [version longue]. Rev Mal Respir 2010;27(Supplément 3):S113-S178.

⁶ Haute Autorité de Santé. Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux – Volet médico-technique et évaluation économique. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2014

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

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

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

La prescription initiale et la qualité de la mise en place du traitement (notamment les trois premiers mois) sont déterminantes dans l'observance ultérieure du patient à son traitement⁷. Le prescripteur et le prestataire de services et distributeurs de matériel (PSDM) doivent mettre en œuvre les actions nécessaires pour encourager l'observance en cas notamment d'intolérance au traitement (masque gênant, sécheresse des voies aériennes supérieures...) ⁷.

Les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) peuvent être proposées en deuxième intention, après refus ou intolérance de la PPC⁷.

Concernant l'intervention chirurgicale, il n'existe pas de recommandations de fort niveau de preuve en faveur d'une intervention chirurgicale (notamment chirurgie des maxillaires ou de la base de la langue) ; elle peut être envisagée en pédiatrie, lorsque la cause du SAHOS est anatomique^{4,9},

La Commission a récemment évalué l'inscription de la spécialité SUNOSI à base de solriamfetol indiquée pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un SAHOS dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC)¹⁰. Dans son avis du 24 juin 2020¹¹, la Commission a octroyé à SUNOSI (solriamfetol) :

- un service médical rendu (SMR) important dans une population restreinte de l'AMM correspondant aux patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la PPC et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante ; la Commission a par ailleurs considéré que SUNOSI (solriamfetol) apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle d'amélioration de l'éveil et de réduction de la SDE chez ces patients ;
- un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'AMM correspondant aux patients non observants à un traitement primaire du SAHOS

SUNOSI (solriamfetol) est ainsi un traitement médicamenteux de première intention chez les patients observants¹² à un traitement primaire du SAHOS tel que la PPC et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante. Il n'a en revanche pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres indications.

A noter que la Commission a par ailleurs alerté sur la nécessité de suivi des patients traités dans cette indication avec notamment un suivi tensionnel et cardiovasculaire indispensable au regard du profil de tolérance de SUNOSI (solriamfetol) à court et moyen terme, marqué notamment par un risque cardiovasculaire mentionné dans le PGR, chez ces patients déjà en surrisque cardiovasculaire.

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

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

¹⁰ A noter que cette spécialité est également indiquée dans l'amélioration de l'éveil et la réduction de la SDE chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie).

¹¹Avis de la Commission du 24 juin 2020. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3193178/fr/sunosi-solriamfetol [accédé le 02/12/2021]

¹² D'après l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale « L'observance du patient s'apprécie par période de 28 jours consécutifs. Au cours de cette période, le patient doit utiliser effectivement son appareil de PPC pendant au moins 112 heures » soit 4 heures par nuit en moyenne.

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

Cependant en juillet 2010, une réévaluation du rapport bénéfice/risque (Article 31 de la directive 2001/83/EC) du modafinil dans toutes ses indications a été réalisée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour donner suite à des signalements d'effets indésirables psychiatriques (idées suicidaires, manie, hallucination) et cutanés graves (syndrome de Stevens-Johnson). Le rapport du CHMP du 18 novembre 2010 a ainsi recommandé une restriction de l'AMM, modifiant plusieurs rubriques du RCP et supprimant l'indication dans le SAHOS^{13,14}.

Au total, deux situations cliniques sont observées dans le périmètre de l'AMM de OZAWADE (pitolisant) :

- **chez les patients dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) : le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la spécialité SUNOSI (solriamfetol) dans les cas où le patient a été déclaré observant au traitement primaire ;**
- **chez les patients ne tolérant pas le traitement primaire du SAHOS tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) : en cas d'intolérance aux traitements primaires du SAHOS (PPC en première intention et orthèses d'avancée mandibulaire en seconde intention), aucune spécialité médicamenteuse ne dispose d'une AMM dans cette indication ; par conséquent le besoin médical est non couvert dans cette situation.**

Prenant en compte ces deux situations cliniques (correspondant à l'AMM de OZAWADE (pitolisant), il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses efficaces dans l'amélioration de l'éveil et de la réduction de la SDE du SAHOS, avec un profil de tolérance satisfaisant et permettant une amélioration de la qualité de vie.

¹³ Avis de la HAS du 14 décembre 2011. Renouvellement d'inscription de MODIODAL 100 mg, comprimé.

¹⁴ Rapport du CHMP du 18 novembre 2010. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/modafinil>

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de OZAWADE (pitolisant) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique indiqués pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) dans deux situations cliniques :

- **chez les patients dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS** tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) (population 1).
- **chez les patients ne tolérant pas le traitement primaire du SAHOS** tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) (population 2).

05.1 Médicaments

5.1.1 Patients dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (population 1).

A ce jour, seule la spécialité médicamenteuse SUNOSI (solriamfetol) dispose d'une AMM et est prise en charge dans les situations d'amélioration de l'éveil et de réduction de la SDE chez les patients adultes observants à un traitement primaire du SAHOS et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par ce traitement.

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

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

Cependant en juillet 2010, une réévaluation du rapport bénéfice/risque (Article 31 de la directive 2001/83/EC) du modafinil dans toutes ses indications a été réalisée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour donner suite à des signalements d'effets indésirables psychiatriques (idées suicidaires, manie, hallucination) et cutanés graves (syndrome de Stevens-Johnson). Le rapport du CHMP du 18 novembre 2010 a ainsi recommandé une restriction de l'AMM, modifiant plusieurs rubriques du RCP et supprimant l'indication dans le SAHOS^{15,16}.

¹⁵ Avis de la HAS du 14 décembre 2011. Renouvellement d'inscription de MODIODAL 100 mg, comprimé.

¹⁶ Rapport du CHMP du 18 novembre 2010. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/modafinil>

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Sunosi (solriamfetol) Jazz Pharmaceuticals	Non	Sunosi est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC).	Inscription 24/06/2020	- SMR important chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante, pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE). - SMR insuffisant chez les patients non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.	Compte tenu de : - la démonstration de la supériorité du solriamfetol aux dosages de 150 mg, 75 mg et 37,5 mg par rapport au placebo dans trois études de phase III randomisées en double aveugle, avec notamment des résultats au dosage 150 mg sur le TME de 10,74 minutes (IC95%= [8,05 ; 13,44]), (évaluation mesurée par le clinicien) et sur le score ESS de - 4,5 points (IC95%= [- 5,7 ; -3,2]), (évaluation estimée par le patient) - de la pertinence de ces scores dans l'évaluation de la SDE dans le SAHOS, avec une quantité d'effet étant jugée cliniquement pertinente <i>versus</i> placebo, - du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire mentionné dans le PGR, chez ces patients déjà à risque cardiovasculaire, - du besoin médical non couvert chez ces patients, la Commission considère que SUNOSI (solriamfetol) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.1.2 Patients ne tolérant pas le traitement primaire du SAHOS tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) (population 2).

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans l'amélioration de l'éveil et la réduction de la SDE des patients adultes intolérants à un traitement primaire du SAHOS.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La pression positive continue doit être poursuivie ou régulièrement reproposée en cas d'intolérance.

Seules les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) peuvent être proposées en deuxième intention, après refus ou intolérance de la PPC.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de OZAWADE (pitolisant) sont :

- chez les patients dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) : la spécialité SUNOSI (solriamfetol) citée dans le tableau ci-dessus et réservée dans les cas où le patient a été déclaré observant au traitement primaire (correspondant au périmètre de remboursement défini par la Commission) ; à noter qu'à la date de réalisation des études de OZAWADE (pitolisant), la spécialité SUNOSI (solriamfetol) n'était pas disponible,
- chez les patients adultes ne tolérant pas un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) : il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans cette indication.

Indépendamment de la situation clinique, la pression positive continue doit être poursuivie ou régulièrement reproposée en cas d'intolérance à celle-ci.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

Aucune demande d'AMM n'a été soumise aux Etats Unis pour OZAWADE (pitolisant).

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Population AMM
Allemagne		
Pays-Bas		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de OZAWADE (pitolisant) repose sur 2 études cliniques de phase III multicentriques de schémas similaires randomisées en double-aveugle *versus* placebo réalisées chez des patients adultes présentant un Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) modérée à sévère parmi lesquels :

- une étude¹⁷ chez des patients **présentant une somnolence résiduelle malgré un traitement régulier par Pression Positive Continue (PPC) nasale avec une bonne observance**
- une étude¹⁸ chez des patients **refusant un traitement par PPC** et présentant une somnolence résiduelle

Le laboratoire a également fourni une analyse combinée¹⁹ des deux études précitées dont l'objectif a été de comparer l'efficacité du pitolisant par rapport au placebo évaluée par certains critères de jugement secondaires définis dans ces études. La méthodologie et les résultats de cette analyse sont présentées au paragraphe concerné dans la rubrique « 7.1.2. Analyse combinée des études HAROSA I et HAROSA II – critères de jugement secondaires ».

¹⁷ Pépin J-L, Georgiev O, Tiholov R et al. Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. Chest. 2021 ; 159 : 1598-1609.

¹⁸ Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M et al. Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2020 ; 201 : 1135-45.

¹⁹ Leher P. Efficacy of Pitolisant 20 mg in Reducing Excessive Daytime Sleepiness and Fatigue in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome: An Individual Patient Data Meta-analysis. Clin Drug Investig. 2021 Dec 2. doi: 10.1007/s40261-021-01104-8. Online ahead of print.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes HAROSA- I et HAROSA-II

Référence	HAROSA I ¹⁷	HAROSA II ¹⁸
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01071876	N° d'enregistrement : NCT01072968
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du pitolisant 5, 10 ou 20 mg/jour²⁰ par rapport au placebo en termes d'efficacité et de tolérance à 12 semaines pour le traitement de la somnolence diurne excessive (SDE) chez des patients adultes avec une apnée obstructive du sommeil (AOS) modérée à sévère : ○ <u>étude HAROSA 1</u> : chez des patients présentant une somnolence résiduelle malgré l'usage d'une pression positive continue nasale (PPC) ○ <u>étude HAROSA 2</u> : chez des patients refusant l'usage d'une pression positive continue nasale (PPC)	
Type de l'étude	Études de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée <i>versus</i> placebo, randomisée en double-aveugle, en groupes parallèles Aucune stratification n'a été réalisée lors de cette étude.	
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : - 1^{ère} patient inclus : 12/08/2011 - dernier patient ayant complété la période en double aveugle: 21/06/2013 - dernier patient ayant complété la période en ouvert : 22/03/2014 Date du gel de la base période en double aveugle : 26 mars 2015 Date du gel de la base période en ouvert : 4 avril 2016 Etude conduite dans 35 centres dans 9 pays (dont 8 centres en France ayant inclus 37 patients)	Dates de recrutement : - 1^{ère} patient inclus : 06/10/2011 - dernier patient ayant complété la période en double aveugle: 29/07/2013 - dernier patient ayant complété la période en ouvert : 07/05/2014 Date du gel de la base période en double aveugle : 18 avril 2015 Date du gel de base période en ouvert : 4 avril 2016 Etude conduite dans 28 centres dans 10 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 8 patients)
Principaux critères d'inclusion	- Âge ≥ 18 ans - Patients avec apnée obstructive du sommeil modérée à sévère - Test Minimal Mental State (MMSE) ≥ 28 - Questionnaire Beck Depression Inventory (BDI)-13 items : score < 16 et item G (idée suicidaire) BDI 13 = 0. - Index de Masse Corporelle (IMC) ≤ 40 kg/m² - Score de somnolence d'Epworth (ESS) ≥ 12	
	- Patients traités par PPC depuis au moins 3 mois et se plaignant toujours d'une somnolence diurne excessive (SDE) malgré ce traitement - Polysomnographie avec PPC réalisée dans les 15 jours précédant la randomisation ou dans les 12 derniers mois avec : ○ Index Apnée -Hypopnée (IAH) sous PPC ≤ 10 ○ Troubles des mouvements périodiques des membres (PLM) défini par un index d'éveil PLM (PLMAI) ≤ 10 par heure - PPC ≥ 4 heures/jour	- Patients refusant d'être traités par PPC et se plaignant toujours d'une somnolence diurne excessive (SDE) - Polysomnographie réalisée dans les 15 jours précédant la randomisation ou dans les 12 derniers mois avec : ○ Index Apnée -Hypopnée (IAH) ≥ 15 ○ Troubles des mouvements périodiques des membres (PLM) défini par un index d'éveil PLM (PLMAI) ≤ 10 par heure

²⁰ Le produit finalisé se présente sous forme de comprimés pelliculés contenant 5 ou 20 mg de pitolisant hydrochloride, équivalent à 4,5 ou 18 mg de pitolisant base libre (correspondant à la posologie mentionnée dans le RCP).

Principaux critères de non inclusion	- Patient souffrant d'une insomnie chronique sévère selon l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD 2005) sans apnée obstructive du sommeil (AOS) - Patient avec une narcolepsie (ICSD 2005), jugée sur des critères cliniques - Patient avec dette de sommeil non due au SAOS (selon le jugement du médecin). - Patient avec une fragmentation du sommeil non respiratoire (Syndrome des jambes sans repos ...). - Patient souffrant d'une maladie psychiatrique - Maladie aiguë ou chronique empêchant l'amélioration des symptômes (Maladie pulmonaire obstructive chronique) - Histoire récente (moins d'un an) ou actuelle d'abus ou de dépendance aux médicaments, à l'alcool, aux narcotiques ou autres - Toute anomalie importante sévère du système cardiovasculaire par ex. infarctus du myocarde, angor, hypertension ou arythmie (dans les 6 mois précédents), intervalle QTc (Bazett) supérieur à 450 ms à l'ECG, antécédent d'hypertrophie ventriculaire ou prolapsus de la valve mitrale - Tests sérologiques positifs (HCV-HBsAg et HIV optionnel).
Schéma de l'étude	L'étude a comporté 2 phases : - une phase en double-aveugle de 12 semaines débutant par une période d'escalade de dose (3 semaines : V2 à V4) suivie d'une période de traitement à la dose sélectionnée (9 semaines : V4 à V6) ; à l'issue de cette phase en double-aveugle, les patients avaient la possibilité d'entrer dans une phase d'extension en ouvert ; en cas de refus, les patients étaient suivis durant une semaine supplémentaire de wash-out sous placebo - <u>une phase d'extension en ouvert de 40 semaines</u> débutant par une période d'escalade de dose (4 semaines) selon le traitement reçu durant la première phase d'étude, suivie par une période à la dose sélectionnée sous pitolisant uniquement (36 semaines) ; à l'issue de cette phase, les patients étaient suivis durant une semaine supplémentaire de wash-out sous placebo A noter que parmi les motifs de retrait de l'étude HAROSA II, les patients ont été interrogés à la visite d'inclusion dans la phase d'extension en ouvert et tout au long de la phase d'extension, prenant en compte leur profil cardiovasculaire, sur le souhait éventuel de reconsidérer leur choix d'utiliser la PPC. Ils avaient ainsi la possibilité de se retirer de l'étude en cas de souhait d'être finalement traités par PPC.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 3 : 1) pour recevoir durant la phase en double-aveugle de 12 semaines : <u>Groupe pitolisant:</u> - pitolisant 5, 10 ou 20 mg par voie orale une fois par jour <u>Groupe placebo :</u> - placebo par voie orale une fois par jour Les patients ont ensuite reçu du pitolisant durant la phase en ouvert de 40 semaines. Les adaptations de doses ont été réalisées durant les phases de titration avec une dose individuelle adaptée en fonction de la tolérance. <u>Traitements concomitants</u> : tous les traitements pharmacologiques interdits²¹ devaient être arrêtés à la visite de sélection. Une période de wash-out de 2 semaines était respectée avant

²¹ Les traitements pharmacologiques interdits pendant l'étude ont été les suivants :

- tous les médicaments indiqués pour la somnolence
- tous les médicaments hypnotiques définis par la classe ATC
- les antidépresseurs tricycliques
- antihypertenseurs centraux (clonidine...)
- toute formulation contenant de la codéine
- les psychostimulants (amphétamine et stimulant de type amphétamine-like du système nerveux central (SNC), méthylphénidate, modafinil et autres)
- les médicaments antihistaminiques H1 (en particulier ceux ayant un effet sur le SNC tels le maléate de phényramine, la chlorphéniramine, la diphényldramine, la prométhazine, la mépyramine, etc...)
- les médicaments contenant du dextropropoxyphène (Di-Antalvic...)
- les médicaments contenant de l'oxybate de sodium
- une chirurgie incluant une orthèse d'avancement mandibulaire, une uvulopalatopharyngoplastie (UPPP) étaient considérées comme des traitements interdits

	la visite de randomisation. Dans la mesure du possible, la prise de traitements concomitants devait être évitée durant toute l'étude. Néanmoins les traitements chroniques nécessaires, incluant somnifère léger ou antidépresseur non tricyclique, pouvaient être continués s'ils étaient prescrits à dose stable depuis plus d'un mois avant le début de l'étude et devaient dans ce cas rester inchangés durant la durée de l'étude et ne devaient pas interférer avec la somnolence diurne.
Critère de jugement principal	Variation de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS²²) entre l'inclusion et la fin de la phase en double-aveugle à 12 semaines L'analyse principale a été réalisée dans la population ITT avec la méthode d'imputation LOCF.
Critères de jugement secondaire	<u>Principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés considérés comme étant exploratoires</u> : • Taux de patients répondeurs à l'ESS définis selon deux types de réponse : ○ R1 : score ESS final < 11 ○ R2 : score ESS <u>final</u> < 11 ou une variation du score ESS par rapport à l'inclusion ≥ 3 • Test OSleR (Oxford Sleep Resistance) évaluant la somnolence diurne mesurée par la latence d'endormissement²³. • Agenda du Sommeil (somnolence et épisodes de sommeil) à renseigner les 3 jours précédant la visite • Score Impression Clinique Globale (Clinical Global Impression)²⁴ • Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)²⁵ • Echelle de fatigue de Pichot²⁶. • Test cognitif : Trail Making Test (TMT) Parties A&B • Opinion globale du patient sur l'effet du médicament (score PGOE)²⁷ • Questionnaire de qualité de vie EQ-5D

²² L'ESS est un questionnaire évaluant la probabilité de s'endormir dans 8 situations de la vie courante. Il est défini par un score total variant de 0 (absence de risque de somnolence) à 24 (risque le plus élevé de somnolence) à partir de 8 questions évaluées de 0 (risque très faible de s'endormir) à 3 (risque très élevé de s'endormir). La somnolence diurne est dite excessive lorsque le score total ESS est ≥ 11 . Le seuil de différence minimale cliniquement pertinente est entre 2 et 3.

²³ Le test OSleR est un test de vigilance évaluant la somnolence diurne de façon objective. Durant ce test, il est demandé au patient de rester éveillé en position semi-couchée pendant 40 minutes de la journée dans une chambre sombre isolée des bruits extérieurs. Le patient doit alors répondre à un stimulus visuel (signal lumineux de type LED) apparaissant pendant 1 seconde toutes les 3 secondes en appuyant sur un bouton connecté à un ordinateur à chaque apparition du signal tout au long du cycle. Chaque patient réalise le test 3 fois à 2 heures d'intervalle dans la journée permettant l'évaluation de la vigilance à différents moments de la journée. La latence d'endormissement portait sur la moyenne de ces 3 tests et représentait la durée moyenne entre le début du test et l'endormissement (l'endormissement étant considéré en absence de réponse après 7 LED consécutifs, signifiant que le patient s'est endormi pendant 21 secondes et le test alors s'interrompait) ou la fin du test (40 minutes correspondant à la latence maximale).

²⁴ L'échelle CGI mesure en 3 items par l'observateur :

- la sévérité de la maladie (CGI-S) évaluée sur une échelle à 7 points de 1 (normal, pas malade) à 7 (parmi les plus extrêmement malades)
- l'amélioration globale ou changement (CGI-C) évaluée sur une échelle à 7 points de 1 (très amélioré) à 7 (très aggravé)
- et la réponse thérapeutique (bénéfice et effets indésirables, non utilisée dans cette étude).

²⁵ Le LSEQ est un questionnaire permettant d'enregistrer les éléments clés du sommeil nocturne et du comportement matinal. Il contient 10 items relatives à 4 aspects consécutifs du sommeil : aller au lit (GTS), qualité du sommeil (QOS), réveil suivant le sommeil (AFS), et comportement après le réveil (BFW).

²⁶ Le questionnaire de Pichot est un auto-questionnaire comprenant 24 items évaluant 3 sous-échelles de 8 items : dépression, asthénie-fatigue et anxiété. L'échelle de fatigue utilisée dans cette étude comporte 8 items relatifs à la fatigue scorés de 0 (pas du tout) à 4 (extrêmement). Le score total varie de 0 (pas fatigué) à 32 (extrêmement fatigué) avec un score > 22 indiquant une fatigue excessive.

²⁷ Le score Patient's Global Opinion on Efficacy évalue l'effet global du médicament étudié en comparant la période de traitement et la période avant l'étude. L'échelle comporte 6 niveaux de : effet marqué (rémission complète ou presque complète de la SDE), effet modéré (rémission partielle de la SDE), effet minimal (diminution légère de la SDE sans altération substantielle de l'état du patient), pas de changement, aggravation minimale (augmentation légère de la SDE), aggravation importante (augmentation substantielle de la SDE). Une amélioration a été notée en cas d'effet marqué, modéré ou minimal.

Taille de l'échantillon	Sur la base des résultats d'études exploratoires sur le pitolisant, la taille de l'échantillon a été calculée afin de détecter une différence minimale de 3 sur l'ESS entre le pitolisant et le placebo correspondant à une taille d'effet de 0,5. La corrélation entre la valeur ESS à l'inclusion et la valeur finale a été estimée à $r=0,4$. Prenant en considération de pouvoir détecter une différence > 3 points avec une puissance de 90 % en supposant un intervalle de confiance (IC) ANCOVA à 95 % pour le critère de jugement principal, le nombre de sujets nécessaires a été d'au moins 60 patients dans le groupe placebo et 180 patients dans le groupe pitolisant.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse principale</u> L'analyse principale a été réalisée sur la population ITT. La comparaison entre les deux groupes de traitement sur le critère de jugement principal de score ESS final a été réalisée selon une analyse de covariance (ANCOVA) au seuil bilatéral de 95 % ajusté pour l'ESS et l'IMC à la visite de randomisation (V2) et le centre comme effet principal. L'analyse a supposé l'absence d'interaction entre l'inclusion et le traitement. Elle a été réalisée selon un modèle linéaire à effets mixtes considérant le traitement comme facteur fixe, le centre comme facteur aléatoire et l'ESS et l'IMC à la visite 2 comme covariables d'ajustement. <u>Analyse des critères de jugement secondaires</u> Aucune méthode de gestion de l'inflation du risque alpha dans le cadre de la multiplicité des tests n'a été prévue au protocole ; ces critères sont par conséquent considérés comme exploratoires. <u>Méthode d'imputation des données manquantes</u> L'analyse principale a été réalisée sur la population ITT avec une imputation des valeurs manquantes selon la méthode LOCF (Last Observation Carried Forward). Une analyse de sensibilité a été réalisée selon la méthode BOCF (Baseline value carried forward) <u>Population d'analyse</u> - <u>Pour tous les patients</u> ○ Population en intention de traiter (ITT) : correspondant à l'ensemble des patients randomisés ○ Population de tolérance (SAF) : correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins une évaluation post-inclusion ○ Population per protocole (PP) correspondant à l'ensemble des patients de la population ITT ayant satisfait les critères suivants : ▪ absence de déviation majeure au protocole au regard des critères d'inclusion/non inclusion de l'étude et sans déviation majeure au protocole durant la phase de traitement ▪ n'ayant pas interrompu la phase en double-aveugle prématurément - <u>Pour les patients ayant continué la phase en ouvert</u> ○ Population en intention de traiter en ouvert (OL-ITT) : correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant participé à la phase en ouvert de l'étude ○ Population de tolérance en ouvert (OL-SAF) : correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement durant la phase en ouvert et ayant eu au moins une évaluation durant la phase en ouvert ○ Population per protocole en ouvert (OL-PP) correspondant à l'ensemble des patients de la population OL-ITT ayant satisfait les critères suivants : ▪ absence de déviation majeure au protocole au regard des critères d'inclusion/non inclusion de l'étude et sans déviation majeure au protocole durant la phase de traitement et la phase en d'extension ouvert n'ayant pas interrompu la phase en ouvert prématurément

Résultats :

► Effectifs

Au total, selon l'étude :

- HAROSA I (avec PPC) : 244 patients ont été randomisés parmi lesquels 183 dans le groupe pitolisant et 61 dans le groupe placebo (correspondant à la population ITT)

- HAROSA II (sans PPC) : 268 patients ont été randomisés parmi lesquels 201 dans le groupe pitolisant et 67 dans le groupe placebo (correspondant à la population ITT)

Le pourcentage de patients ayant complété la période en double-aveugle de 12 semaines a été selon l'étude :

- HAROSA I (avec PPC) : de 95 % dans les deux groupes de traitement (n=174/183 dans le groupe pitolisant et 58/61 dans le groupe placebo) avec comme principales causes d'arrêt de l'étude durant cette période : les événements indésirables (2,2 % [n=4/183] dans le groupe pitolisant *versus* 3,3 % [n=2/61] dans le groupe placebo) et la décision du patient (1,6 % [n=3/198] *versus* 1,6 % [n=1/61])
- HAROSA II (sans PPC) : de 95 % dans les deux groupes de traitement (n=190/201 dans le groupe pitolisant et 64/67 dans le groupe placebo) avec comme principales causes d'arrêt de l'étude durant cette période : la décision du patient (3,0 % dans les deux groupes [n=6/201 dans le groupe pitolisant *versus* n=2/67 dans le groupe placebo]) et les événements indésirables (1,5 % dans les deux groupes [n=3/201 *versus* n=1/67 respectivement])

En termes de déviations majeures au protocole :

- HAROSA I (avec PPC) : le pourcentage de patients présentant au moins une déviation majeure au protocole durant la phase en double-aveugle a été de 16 % (n=29/183) dans le groupe pitolisant *versus* 12 % (n= 7/61) dans le groupe placebo avec comme principales raisons :
 - une observance au traitement < 80% aux visites V3, V4, V5 ou V6 : 4,4 % [n=8/183] *versus* 3,3 % [n=2/61])
 - un temps entre l'inclusion (visite V2) et la durée de PPC < 3 mois : 3,3 % dans les deux groupes [n=6/183 *versus* n=2/61]
 - et la prise d'un médicament interdit : 2,2 % [n=4/183] *versus* 4,9 % [n=3/61]
- HAROSA II (sans PPC) : le pourcentage de patients présentant au moins une déviation majeure au protocole durant la phase en double-aveugle a été de 4,5 % dans les deux groupes de traitement (n=9/201 dans le groupe pitolisant *versus* n= 3/67 dans le groupe placebo) avec comme principale raison une observance au traitement < 80% aux visites V3, V4, V5 ou V6 : 3,5 % (n=7/201) *versus* 1,5 % (n=1/67)

Le pourcentage de patients ayant été inclus dans la période en ouvert de 40 semaines et ayant complété cette période a été selon l'étude :

- HAROSA I (avec PPC) : au total, 199 des 244 patients randomisés ont été inclus dans la période en ouvert (soit 82 % des patients randomisés dont 151 issus du groupe pitolisant et 48 issus du groupe placebo). Parmi ces patients, le pourcentage de patients ayant complété la période en ouvert a été de 86 % environ (n=130/151 issus du groupe pitolisant et n=41/48 du groupe placebo) ; les principales causes d'arrêt de l'étude durant cette période ont été : les événements indésirables (3,3 % [n=5/151] dans le groupe pitolisant *versus* 6,3 % [n=3/48] dans le groupe placebo), la décision du patient (3,3 % [n=5/151] *versus* 2,1 % [n=1/48] dans le groupe placebo) et les violations au protocole (2,0 % [n=3/151] *versus* 4,2 % [n=2/48] dans le groupe placebo)
- HAROSA II (sans PPC) : au total, 236 des 268 patients randomisés ont été inclus dans la période en ouvert (soit 88 % des patients randomisés dont 181 issus du groupe pitolisant et 55 issus du groupe placebo). Parmi ces patients, le pourcentage de patients ayant complété la période en ouvert a été de 87 % environ (n=158/181 issus du groupe pitolisant et n=47/55 du groupe placebo) ; les principales causes d'arrêt de l'étude durant cette période ont été : la décision du patient (6,1 % [n=11/181] des patients issus du groupe pitolisant *versus* 9,1 % [n=5/55] des patients issus du groupe placebo) et les événements indésirables (2,2 % [n=4/181] *versus* 3,6 % [n=2/55] respectivement).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients ont été homogènes entre les groupes de traitement pour chaque étude respectivement (cf. tableau 1). L'âge moyen était compris entre 51 et 54 ans et la majorité des patients (75 à 87 % selon l'étude) étaient des hommes. Le délai médian depuis le diagnostic de SAHOS était de 24 à 29 mois (min-max : 0,2-240) dans l'étude HAROSA-I (avec PPC) et de 5 à 6 mois (min-max : -0,2 -228) dans l'étude HAROSA II (sans PPC).

En termes d'IAH (indice d'apnée - hypopnée) :

- les patients de l'étude HAROSA-I (avec PPC) présentaient un IAH moyen sous PPC de 4 apnées/hypopnées par heure
- les patients de l'étude HAROSA-II (sans PPC) présentaient un IAH moyen au diagnostic de 47 à 50 apnées/hypopnées par heure (selon le groupe de traitement). A noter que le motif de refus de la PPC (intolérance, choix personnel ?) n'a pas été recueilli.

L'ESS moyen était de 14,6 à 15,7 selon l'étude.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans les études HAROSA-I et HAROSA-II (population ITT)

	HAROSA I (avec PPC)		HAROSA II (sans PPC)	
	Groupe pitolisant (n=183)	Groupe placebo (n = 61)	Groupe pitolisant (n=201)	Groupe placebo (n =67)
Age, ans				
Moyenne (ET)	53,8 (10,5)	51,0 (10,6)	51,9 (10,6)	52,1 (11,0)
Médiane (min-max)	55,0 (23-81)	52,0 (25-72)	53,0 (25-75)	53,0 (30-76)
Sexe, n (%)				
Homme	149 (81,4)	53 (86,9)	151 (75,1)	51 (76,1)
Femme	34 (18,6)	8 (13,1)	50 (24,9)	16 (23,9)
Principaux antécédents médicaux				
Total	152 (83,1)	46 (75,4)	142 (70,6)	47 (70,1)
Cardiovasculaires	111 (60,7)	27 (44,3)	110 (54,7)	35 (52,2)
Métaboliques	76 (41,5)	20 (32,8)	58 (28,9)	22 (32,8)
Neurologiques-psychiatriques	33 (18,0)	10 (16,4)	12 (6,0)	2 (3,0)
Respiratoires	35 (19,1)	9 (14,8)	25 (12,4)	9 (13,4)
Hépatiques, Gastrointestinaux	36 (19,7)	11 (18,0)	18 (9,0)	7 (10,4)
Délai depuis le diagnostic de SAHOS (mois)				
Moyenne (ET)	44,8 (44,1)	49,0 (57,1)	12,1 (25,0)	11,5 (23,2)
Médiane (min-max)	28,9 (0,2-240,0)	24,0 (3,1-240,0)	4,96(-0,5 ;228,0)	5,72 (-0,2 ;154,5)
Index Apnée Hypopnée sous PPC				
Moyenne (ET)	4,1 (3,5)	4,5 (3,1)	NA	NA
Médiane (min-max)	3,3 (0,0 – 28,0)	4,3 (0,0-9,8)		
Index Apnée Hypopnée au diagnostic				
Moyenne (ET)	NA	NA	50,2 (44,3)	46,9 (22,8)
ESS à la randomisation (V2)				
Moyenne (ET)	14,9 (2,7)	14,6 (2,8)	15,7 (3,1)	15,7 (3,6)
Médiane (min-max)	15,0 (8-23)	14,0 (12-22)	15,0 (7-24)	14,0 (10-24)

► Critère de jugement principal (analyse dans la population ITT)

La supériorité du pitolisant a été démontrée par rapport au placebo sur le critère de jugement principal de variation du score ESS à 12 semaines (évaluant la probabilité de s'endormir dans 8 situations de la vie courante) par rapport à l'inclusion au cours des deux études HAROSA I et II avec selon l'étude (cf. tableau 2)

- Etude HAROSA I (avec PPC) : variation moyenne de $-9,0 \pm 6,54$ points *versus* $-6,7 \pm 6,67$ points soit une **différence moyenne estimée de -2,6 ; IC_{95%} [-3,9 ; -1,4] (p < 0,001)**
- Etude HAROSA II (sans PPC) : variation moyenne de $-6,3 \pm 4,5$ points *versus* $-3,6 \pm 5,5$ points soit une **différence moyenne estimée de -2,8 ; IC_{95%} [-4,0 ; -1,5] (p < 0,001)**

Tableau 2. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal dans l'étude HAROSA I (population ITT)

Critère de jugement principal : Variation du score ESS	Etude HAROSA I (avec PPC)		Etude HAROSA II (sans PPC)	
	Groupe pitolisant (n=183)	Groupe Placebo (n=61)	Groupe pitolisant (n=201)	Groupe Placebo (n=67)

Valeur à l'inclusion				
Moyenne (ET)	14,9 (2,7)	14,6 (2,8)	15,7 (3,1)	15,7 (3,6)
Valeur à 12 semaines				
Moyenne (ET)	9,4 (4,7)	11,9 (5,7)	9,4 (4,6)	12,1 (5,8)
Variation intragroupe entre l'inclusion et à 12 semaines*				
Moyenne (ET)	-5,5 (4,4)	-2,8 (5,9)	-6,3 (4,5)	-3,6 (5,5)
IC95%	[-18,5; 3,0]	[-16,0; 8,0]	[-18,5 ; 5,0]	[-19,0 ; 9,5]
Variation intergroupe entre l'inclusion et à 12 semaines [IC_{95%}]**				
Moyenne des moindres carrés estimée [IC95%]	-2,6 [-3,9;-1,4]		-2,8 [-4,0 ; -1,5]	
p**	p< 0,001		p<0,001	

ET : écart-type

* La valeur finale du score ESS correspondant à la moyenne des valeurs non manquantes aux visites V5 et V6 (12v semaines). En cas de valeurs manquantes, celles-ci ont été imputées selon la méthode LOCF.

** analyse de covariance (ANCOVA) au seuil bilatéral de 95 % ajusté pour l'ESS et l'IMC à la visite de randomisation (V2) et le centre comme effet principal ; les résultats sont exprimés par les moyennes des moindres carrés (LS mean).

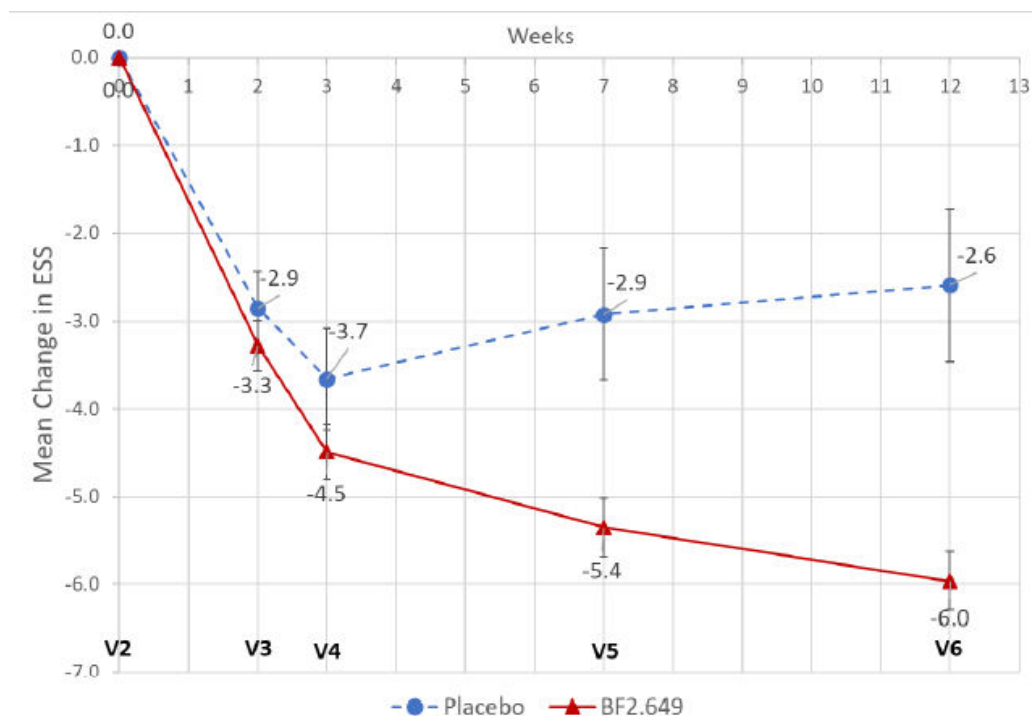


Figure 1. Variation moyenne du score ESS (+/- ET) durant la phase en double-aveugle – population ITT-étude HAROSA I (n=244)

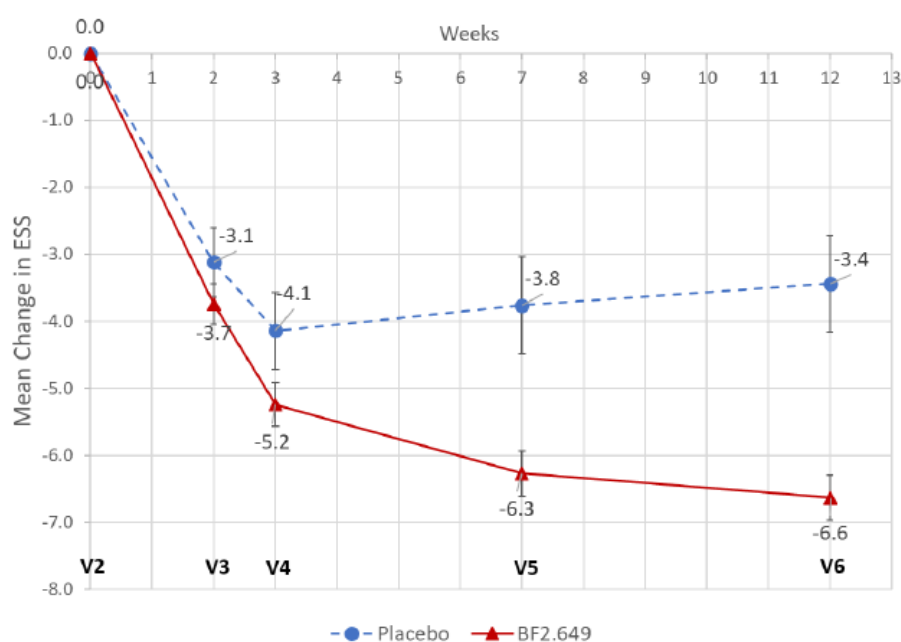


Figure 2. Variation moyenne du score ESS (+/- ET) durant la phase en double-aveugle – population ITT-étude HAROSA II (n=268)

Il est à noter un effet placebo marqué, dans la période initiale de l'étude (3 premières semaines), dans tous les groupes des deux études.

► Critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses secondaires, les résultats sur les critères de jugement secondaires des études HAROSA I et II ont été considérés comme exploratoires.

► Données exploratoires d'efficacité à l'issue de la phase en ouvert (40 semaines)

A titre indicatif, lors de la phase en ouvert des deux études, les résultats sur le score ESS moyen ont été les suivants selon l'étude :

- HAROSA I (avec PPC) : le score ESS moyen à l'issue de la phase en ouvert était de 8,1 ($\pm 4,7$) dans le groupe de patients initialement traités par pitolisant et 7,9 ($\pm 5,1$) dans le groupe de patients traités par placebo (cf. figure 3) ; la réduction moyenne de l'ESS entre la randomisation et la fin de la phase en ouvert a été de -6,97 ($\pm 4,6$) chez les patients initialement traités par pitolisant et -6,72 ($\pm 5,2$) chez les patients initialement traités par placebo
- HAROSA II (sans PPC) : le score ESS moyen à l'issue de la phase en ouvert était de 15,7 ($\pm 3,2$) dans le groupe de patients initialement traités par pitolisant et 15,6 ($\pm 3,7$) dans le groupe de patients initialement traités par placebo (cf. figure 4) ; la réduction moyenne de l'ESS entre la randomisation et la fin de la phase en ouvert a été de -8,0 ($\pm 4,4$) chez les patients initialement traités par pitolisant et -8,6 ($\pm 4,2$) chez les patients initialement traités par placebo

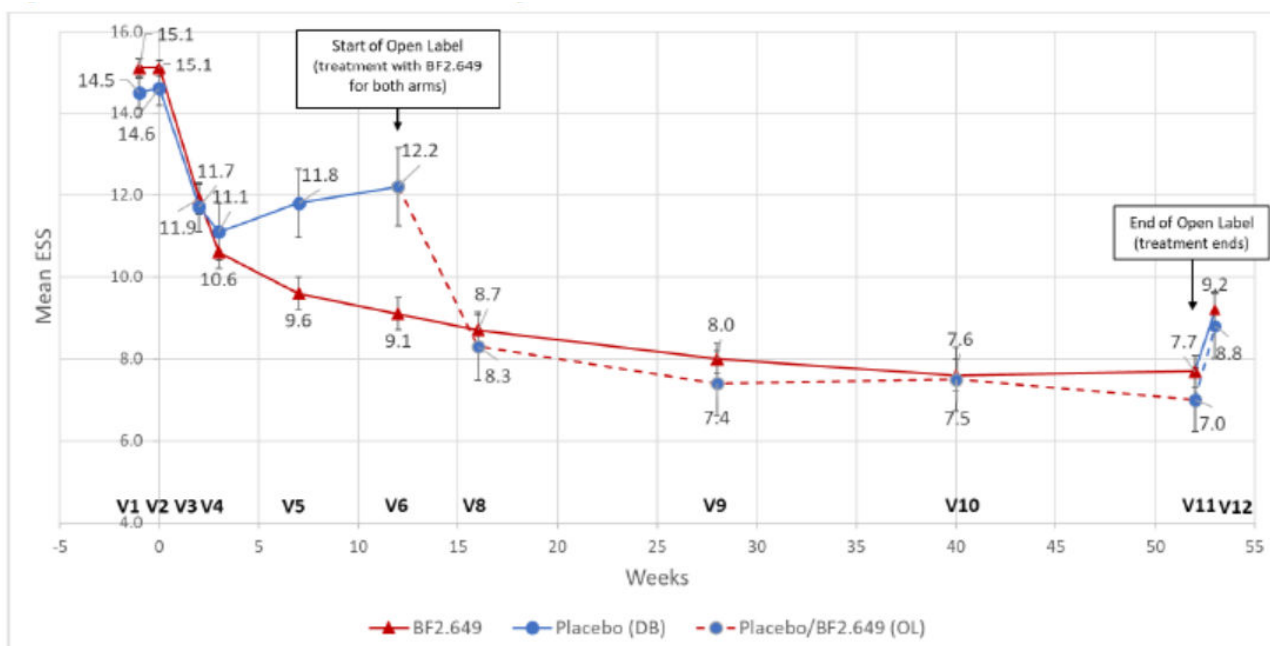


Figure 3. Variation moyenne du score ESS (+/- ET) durant la phase en ouvert – population ITT- étude HAROSA I (n=199)

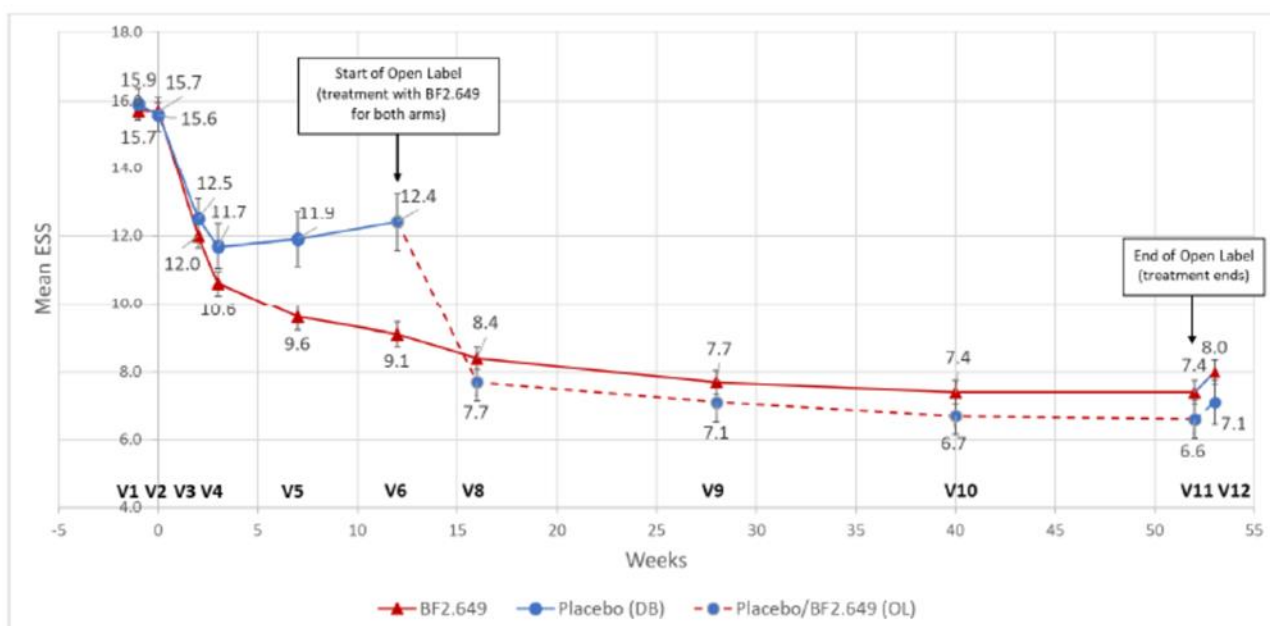


Figure 4. Variation moyenne du score ESS (+/- ET) durant la phase en ouvert – population ITT- étude HAROSA II (n=236)

7.1.2 Analyse combinée¹⁹ des études HAROSA I et HAROSA II – critères de jugement secondaires

Le protocole de cette analyse combinée et le plan d'analyse statistique associé ont été validés en aveugle du traitement au début des études cliniques (date de validation : 15 décembre 2011).

Cette analyse combinée a eu pour objectifs d'évaluer :

- a) la signification de la taille de l'effet groupé du pitolisant sur la base des deux études HAROSA I et HAROSA II,

- b) la différence d'efficacité du pitolisant pour les patients traités (HAROSA I) ou non (HAROSA II) par CPAP
- c) la différence d'efficacité ou non du pitolisant indépendamment des conditions à l'inclusion et appartenant à des sous-groupes particuliers.

Les critères de jugement évalués ont été :

- deux co-critères de jugement principaux : l'échelle de sévérité ESS et le test OSleR de mesure du temps d'éveil testés au seuil de significativité bilatéral de 0,025
- et des critères secondaires hiérarchisés devant être testés dans l'ordre suivant au seuil de significativité alpha de 0,05 uniquement en cas de significativité obtenue sur les deux co-critères de jugement principaux : 1/ score Z-EDS combinant ESS et OSleR, 2/score CGI, 3/répondeurs au traitement²⁸ et 4/sous-score de fatigue de l'échelle de Pichot.

Pour chaque critère de jugement, un modèle hiérarchique à effets aléatoires (étude et sujet) ajusté sur la valeur initiale du critère a été utilisé sur les données individuelles en analyse principale.

Plusieurs modèles ont été appliqués en analyses de sensibilité et comparés par les critères d'Akaike (AIC) et BIC (*Bayesian Information Criterion*). La méthode d'imputation des données manquantes a été l'imputation multiple.

L'hétérogénéité entre les deux études a été testée et quantifiée (τ^2 et I^2).

Résultats

Au total, 512 patients ont été inclus dans cette analyse combinée dont 128 traités par placebo et 384 traités par pitolisant. Les conditions à l'inclusion ont été similaires entre les groupes en termes notamment de sexe, antécédent médical, âge et IMC.

Les valeurs à l'inclusion ayant différé entre les deux études ont été le score ESS, le score OSLER et l'IAH, ceux-ci étant plus élevés dans l'étude HAROSA I (avec PPC) que dans l'étude HAROSA-II (sans PPC).

Les résultats ont montré la supériorité entre le groupe pitolisant et le groupe placebo sur les co-critères de jugement principaux :

- sur la réduction de l'ESS : différence moyenne estimée de -3,1 points ($IC_{95\%}$ [- 4,1; -2,1], $p < 0,001$)
- sur le test de OSleR pour la latence d'endormissement : ratio final/initial de pitolisant /placebo de 1,18 ($IC_{95\%}$ [1,02, 1,35], $p = 0,022$)

Les résultats ont montré la supériorité entre le groupe pitolisant et le groupe placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés parmi lesquels :

- sur le score d'impression clinique globale CGI : différence moyenne estimée de -0,63 points ($IC_{95\%}$ [-0,84 ; -0,47], $p < 0,001$)
- sur le sous-score de fatigue de l'échelle de Pichot : différemment moyenne estimée de -1,3 points ($IC_{95\%}$ [-2,30 ; -0,23]), $p = 0,017$)

La portée des résultats est cependant discutée par les limites suivantes notamment :

- la définition de répondeurs au traitement²⁸ (un des critères de jugement secondaire hiérarchisé de l'analyse combinée) a différé de celle établie dans le protocole des études HAROSA-I et II en incluant notamment la notion de nécessité de confirmation par le test d'Osler (et non uniquement la réduction du score ESS comme dans les études cliniques)
- le modèle d'analyse (modèle mixte linéaire) et la méthode d'imputation des données manquantes (imputation multiple) ont été différents de ceux utilisés dans les analyses principales des études HAROSA-I et HAROSA-II (ANCOVA et LOCF/BOCF respectivement)

²⁸ La réponse au traitement a été définie selon trois réponses devant être confirmée par une amélioration du test d'Osler :

- 1/un score ESS final ≤ 10 ou
- 2/ une réduction du score ESS ≥ 3
- 3/ un score ESS final < 10 et une réduction du score ESS ≥ 3

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études HAROSA I et II dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire générique EQ5D.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le score EQ5D entre le pitolisant et le placebo dans les deux études.

Au vu des différences non statistiquement significatives observées dans un contexte où aucune méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests n'a été prévue au protocole, ces résultats sont considérés comme purement exploratoires. Par conséquent, aucune conclusion robuste ne peut être retenue sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques HAROSA I et HAROSA II

► Données évaluées *versus* placebo au cours des phases en double-aveugle (12 semaines)

Durant les périodes en double-aveugle, la dose maximale reçue a été selon l'étude :

- HAROSA I (avec PPC) : de 20 mg pour 80 % des patients du groupe pitolisant et 89 % des patients du groupe placebo
- HAROSA 2 (sans PPC) : de 20 mg pour 83 % des patients du groupe pitolisant et 87 % des patients du groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) a été selon l'étude :

- HAROSA I (avec PPC) : de 47 % (n=86/183) dans le groupe pitolisant *versus* 33 % (n=20/61) dans le groupe placebo avec comme principaux EI :
 - les céphalées : 14,8 % dans le groupe pitolisant *versus* 11,5 % dans le groupe placebo
 - une insomnie : 9,3 % *versus* 3,3 % respectivement
 - une rhinopharyngite : 2,7 % *versus* 8,2 %
- HAROSA II (sans PPC) : de 30 % (n=59/200) dans le groupe pitolisant *versus* 25 % (n=17/67) dans le groupe placebo avec comme principaux EI :
 - les céphalées : 8,5 % dans le groupe pitolisant *versus* 11,9 % dans le groupe placebo
 - une insomnie : 5,5 % *versus* 3,0 % respectivement

Le pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement a été selon l'étude :

- HAROSA I (avec PPC) : de 2,2 % (n=4/183) dans le groupe pitolisant *versus* 3,3 % (n=2/61) dans le groupe placebo
- HAROSA II (sans PPC) : de 1,5 % (n=3/200) dans le groupe pitolisant *versus* 3,0 % (n=2/67) dans le groupe placebo

Le pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) graves a été selon l'étude :

- HAROSA I (avec PPC) : de 1,1 % (n=2/183) dans le groupe pitolisant *versus* 0 % dans le groupe placebo ; les 2 EI graves (côlon irritable et douleur musculo squelettique) ont été considérés comme peu probablement reliés au pitolisant
- HAROSA II (sans PPC) : de 1,0 % (n=2/200) dans le groupe pitolisant *versus* 0 % dans le groupe placebo ; les 2 EI graves (allongement de l'intervalle QT à l'ECG et défaillance cardiopulmonaire fatale ayant conduit au décès du patient) ont été considérés comme peu probablement reliés au pitolisant

Données évaluées au cours des phases en ouvert sous pitolisant (jusqu'à 40 semaines)

Etude HAROSA-I (avec PPC): la durée médiane d'exposition au traitement a été de 280 jours (soit 40 semaines) pour les patients initialement issus du groupe pitolisant (min-max : 7 – 328 jours) et du groupe placebo (min-max : 13 – 312 jours). Le pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) a été de 53 % (n=106/199) avec les céphalées comme principal EI (12 % des patients).

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI graves a été de 6 % (n=9) pour les patients initialement issus du groupe pitolisant et 2,1 % (n=1) pour les patients initialement issus du groupe placebo ; parmi ceux-ci, un EI grave (hypertension de sévérité modérée) parmi les patients initialement traités par pitolisant a été considéré comme potentiellement relié au traitement. Aucun décès n'a été rapporté durant cette étude.

Etude HAROSA-II (refus PPC) : la durée médiane d'exposition au traitement a été de 248 jours (soit 35 semaines) pour les patients initialement issus du groupe pitolisant (min-max : 11 – 302 jours) et du groupe placebo (min-max : 14 – 297 jours). Le pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) a été de 30 % (n=70/236) avec les céphalées comme principal EI (9 % des patients).

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI graves a été de 0 % pour les patients initialement issus du groupe pitolisant et 1,8 % (n=1) pour les patients initialement issus du groupe placebo ; cet EI grave (syndrome de la mort subite) a conduit au décès du patient et a été considéré comme probablement non relié au traitement

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

Le résumé des risques du PGR de OZAWADE (pitolisant) (version 1.0 du 23 avril 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-	Aucun
Risques importants potentiels	-	Risques à long terme d'augmentation du poids corporel
	-	Événements cardiovasculaires, y compris allongement de l'intervalle QT
	-	Effets indésirables sur la fonction de reproduction
	-	Effets indésirables sur le développement embryofœtal
Informations manquantes	-	Tolérance à long terme

Le Plan de Gestion des Risques prévoit également une étude PASS dont l'objectif est d'évaluer la tolérance cardiovasculaire et la tolérance à long terme chez les patients présentant un SAHOS (cf. rubrique « 07.6. Programme d'études » du présent avis).

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés sont les suivants : Céphalées 12,4%, insomnie (tous types) 8,9%, nausées 3,3%, douleur abdominale 2,8%, anxiété 2,2%, vertiges 1,7%, diarrhées 1,0%.

[...]

Description de certains effets indésirables

Céphalée et insomnie

Au cours des études cliniques dans l'indication du SAHOS, des épisodes de maux de tête et d'insomnie ont été rapportés (12,4 % et 8,9%) plus fréquemment chez les femmes (maux de tête et insomnie) et chez les personnes âgées (insomnie). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée (voir rubrique 4.2). La posologie doit être adaptée en conséquence.

Troubles gastriques

Des troubles gastriques, causés par l'hyperacidité, ont été rapportés au cours des études cliniques chez 3,5 % des patients recevant du pitolisant. Des taux plus élevés de nausées ont été rapportés chez les femmes. Ces effets étaient généralement d'intensité légère à modérée. Si ces effets persistent, un traitement correctif avec un inhibiteur de la pompe à protons peut être initié.

Patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) faible/normal (<25)

Des céphalées, insomnies, nausées et anxiété ont été rapportées en plus grand nombre chez les patients avec un IMC (indice de masse corporelle) faible ou normal. La posologie doit être adaptée en conséquence. »

07.4 Données d'utilisation

OZAWADE (pitolisant) a obtenu une ATU de cohorte en date du 14 juin 2021 dans une indication restreinte de l'AMM : « Ozawade est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes souffrant de Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) dont la SDE n'a pas été traitée de manière satisfaisante par une thérapie primaire du SAHOS, telle que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) et en échec de solriamfetol, l'alternative disponible, ou ne pouvant recevoir le solriamfetol pour des raisons de sécurité ». L'ATU a débuté le 6 juillet 2021 et s'est terminée le 19 novembre 2021. Seuls deux patients ont été inclus dans l'ATU durant cette période avec un suivi à 1 mois pour le premier patient et aucun suivi pour le second patient. Les données sont par conséquent limitées et ne sont pas détaillées dans le présent avis.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de OZAWADE (pitolisant) repose sur 2 études cliniques de phase III multicentriques de schémas similaires randomisées en double-aveugle *versus* placebo réalisées chez des patients adultes présentant un Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) modéré à sévère parmi lesquels :

- une étude (HAROSA I) chez des patients **présentant une somnolence résiduelle malgré un traitement régulier par Pression Positive Continue (PPC) nasale avec une bonne observance**
- une étude (HAROSA II) chez des patients **refusant un traitement par PPC** et présentant une somnolence résiduelle

Parmi les critères à l'inclusion,

- les patients de l'étude HAROSA I (avec PPC) devaient être traités par PPC depuis au moins 3 mois avec une observance en termes de PPC ≥ 4 heures/jour et se plaindre toujours d'une somnolence diurne excessive (SDE) malgré ce traitement
- les patients de l'étude HAROSA II (sans PPC) devaient refuser d'être traités par PPC et se plaindre d'une somnolence diurne excessive (SDE) ; à noter que les motifs de refus de la PPC n'ont pas été rapportés dans l'étude

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 3 :1) pour recevoir durant la phase en double-aveugle de 12 semaines :

Groupe pitolisant : pitolisant 5, 10 ou 20 mg par voie orale une fois par jour

Groupe placebo : placebo par voie orale une fois par jour

Les patients ont ensuite reçu du pitolisant durant une phase de suivi en ouvert de 40 semaines.

Le critère de jugement principal évalué a été la variation de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) entre l'inclusion et la fin de la phase en double-aveugle à 12 semaines analysée dans la population ITT avec la méthode d'imputation LOCF.

Au total, selon l'étude :

- HAROSA I (avec PPC) : 244 patients ont été randomisés parmi lesquels 183 dans le groupe pitolisant et 61 dans le groupe placebo (correspondant à la population ITT)
- HAROSA II (sans PPC) : 268 patients ont été randomisés parmi lesquels 201 dans le groupe pitolisant et 67 dans le groupe placebo (correspondant à la population ITT)

Le pourcentage de patients ayant complété la période en double-aveugle de 12 semaines a été de 95 % dans les deux études.

Les caractéristiques des patients ont été homogènes entre les groupes de traitement pour chaque étude respectivement. L'âge moyen était compris entre 51 et 54 ans et la majorité des patients (75 à 87 % selon l'étude) étaient des hommes. Le délai médian depuis le diagnostic de SAHOS était de 24 à 29 mois (min-max : 0,2-240) dans l'étude HAROSA-I (avec PPC) et de 5 à 6 mois (min-max : -0,2 -228) dans l'étude HAROSA II (sans PPC).

En termes d'IAH (indice d'apnée - hypopnée) :

- les patients de l'étude HAROSA-I (avec PPC) présentaient un IAH moyen sous PPC de 4 apnées/hypopnées par heure (témoignant de l'efficacité de la PPC sur ce critère)
- les patients de l'étude HAROSA-II (sans PPC) présentaient un IAH moyen au diagnostic de 47 à 50 apnées/hypopnées par heure (selon le groupe de traitement)

Le score de somnolence ESS moyen était de 14,6 à 15,7 selon l'étude.

► Efficacité (dont qualité de vie)

La supériorité du pitolisant a été démontrée par rapport au placebo sur le critère de jugement principal de variation du score de somnolence diurne d'Epworth ESS, à 12 semaines par rapport à l'inclusion, dans les deux études HAROSA I et II, avec, selon l'étude :

- Etude HAROSA I (avec PPC) : variation moyenne de $-9,0 \pm 6,54$ points *versus* $-6,7 \pm 6,67$ points soit une **différence moyenne estimée de -2,6 points IC_{95%} [-3,9 ; -1,4] (p < 0,001)**
- Etude HAROSA II (sans PPC) : variation moyenne de $-6,3 \pm 4,5$ points *versus* $-3,6 \pm 5,5$ points soit une **différence moyenne estimée de -2,8 points IC_{95%} [-4,0 ; -1,5] (p < 0,001)**

Il est à noter un effet placebo marqué, dans la période initiale de l'étude (3 premières semaines), dans tous les groupes des deux études.

Les critères de jugement secondaires étaient tous exploratoires, ce qui implique qu'aucune donnée robuste de qualité de vie, sur le taux de répondeurs (sur la base du score ESS) ou les tests objectifs de maintien d'éveil n'est disponible en l'absence de hiérarchisation de ces critères.

► Tolérance

En termes de tolérance, le pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) a été selon l'étude de 30 % à 47 % dans les groupes pitolisant *versus* 25 à 33 % dans les groupes placebo. Les principaux EI rapportés au cours des études ont été les céphalées (9 % à 15 % selon l'étude et une insomnie (3 % à 9,3 % selon l'étude).

Deux décès ont été rapportés au cours de l'étude HAROSA-II (sans PPC) :

- un EI grave de défaillance cardiopulmonaire fatale au cours de la phase en double-aveugle ayant été considéré comme peu probablement reliés au pitolisant
- un EI grave de syndrome de la mort subite au cours de la phase en ouvert ayant été considéré comme probablement non relié au traitement

Aucun risque important identifié n'a été listé au PGR et parmi les risques importants potentiels sont listés : le risque à long terme d'augmentation du poids corporel et les événements cardiovasculaires, y compris allongement de l'intervalle QT.

► Discussion

Au total, la supériorité du pitolisant a été démontrée *versus* placebo avec une quantité d'effet modérée (différence de -2,6 à -2,8 points selon l'étude sur une échelle de 24 points) sur la variation du score de somnolence ESS à 12 semaines chez des patients adultes présentant un SAHOS modéré à sévère, soit avec une somnolence résiduelle malgré un traitement régulier par PPC nasale avec une bonne observance (définie par une durée en termes de PPC ≥ 4 heures/jour), soit refusant

un traitement par PPC et présentant une somnolence résiduelle. Cette différence a été jugée cliniquement pertinente, versus placebo (le seuil minimal défini dans la littérature, variant, selon les publications, de 2 à 3).

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- les études HAROSA-I et II ont uniquement inclus des patients avec un SAHOS modéré à sévère, le score IAH moyen ayant été de 4 apnées/hypopnées par heure sous PPC dans l'étude HAROSA-I, sans précision sur le score IAH avant l'initiation de la PPC, et de 47 à 50 apnées/hypopnées par heure sans PPC dans l'étude HAROSA-II
- les motifs de refus de la PPC n'ont pas été renseignés dans l'étude HAROSA II ne permettant pas de distinguer les situations d'intolérance réelle (correspondant à l'AMM de OZAWADE (pitolisant))
- le score ESS est une échelle subjective complétée par le patient rapportant une estimation du risque d'endormissement dans différentes situations et étant communément utilisé dans les études portant sur les troubles du sommeil ; aucune évaluation robuste objective des troubles du sommeil n'est en revanche disponible, celle-ci ayant été évaluée en tant que critère de jugement secondaire exploratoire,
- aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible,
- l'efficacité a été évaluée de façon robuste seulement à court terme (12 semaines maximum), dans un contexte de maladie chronique,
- les données de tolérance dans cette indication de SAHOS sont limitées à un recul maximal de 40 semaines (soit environ 10 mois).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance des résultats rapportées uniquement chez des patients présentant un SAHOS modéré à sévère, il est attendu un impact supplémentaire de OZAWADE (pitolisant) sur la morbidité chez ces patients. L'impact sur la mortalité n'a pas été évalué. Aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible dans un contexte où celle-ci est particulièrement impactée dans cette maladie.

En conséquence, OZAWADE (pitolisant) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical :

- partiellement couvert chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère dans les situations d'observance à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante (pour rappel, d'après l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale « L'observance du patient s'apprécie par période de 28 jours consécutifs. Au cours de cette période, le patient doit utiliser effectivement son appareil de PPC pendant au moins 112 heures » soit 4 heures par nuit en moyenne)
- non couvert chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère dans les situations d'intolérance à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue identifiée.

Dans les autres situations cliniques correspondant soit aux patients présentant un SAHOS léger, soit aux patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) avec somnolence persistante, OZAWADE (pitolisant) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical faute de donnée clinique.

L'impact de OZAWADE (pitolisant) sur le parcours de soin et de vie du patient n'a pas été évalué.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1		
HAROSA III	Etude de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, comparatif <i>versus</i> placebo pendant 12 semaines Objectif : démontrer l'efficacité et la tolérance de pitolisant donné à 5, 10, 20 ou 40 mg/jour dans le traitement de la somnolence diurne excessive chez des patients adultes avec une apnée obstructive du sommeil modérée à sévère présentant une somnolence et traités par pression positive continue (PPC) ou refusant l'usage d'une PPC	Q3 2021

Une étude observatoire (PASS), est prévue au sein du Plan de Gestion des Risques dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme et le risque cardiovasculaire chez les patients souffrant d'apnée obstructive du sommeil et traités par OZAWADE (pitolisant). Cette étude sera débutée en 2022.

7.6.2 Dans d'autres indications

Sans objet

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Des mesures hygiéno-diététiques sont à mettre en place chez tous les patients ayant un SAHOS.

La prise en charge thérapeutique sera effectuée selon la sévérité du SAHOS prenant en compte deux composantes²⁹ : l'index d'apnées hypopnées (IAH) et l'importance de la somnolence diurne après exclusion d'une autre cause de somnolence

Le traitement de référence est la ventilation nasale par pression positive continue (PPC) dont l'efficacité a été démontrée uniquement lorsque l'observance est suffisante⁷. La PPC est actuellement inscrite sur la liste des produits et prestations remboursables et pris en charge selon des indications établies au regard des symptômes cliniques rapportés (avec exclusion de tout autre trouble du sommeil) et du score IAH devant être ≥ 15 (cf. annexe 2)³⁰.

La prescription initiale et qualité de la mise en place du traitement (notamment les trois premiers mois) sont déterminantes dans l'observance ultérieure du patient à son traitement⁷. Le prescripteur et le prestataire de services et distributeurs de matériel (PSDM) doivent mettre en œuvre les actions nécessaires pour encourager l'observance, notamment en cas d'intolérance au traitement (problèmes d'interface masque-patient, sécheresse des voies aériennes supérieures, etc.)⁷

Les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) peuvent être proposées en deuxième intention, après refus ou intolérance de la PPC⁷. Concernant l'intervention chirurgicale, il n'existe pas de recommandations de fort niveau de preuve en faveur d'une intervention chirurgicale (notamment

²⁹ Société de pneumologie de langue française, Société française d'anesthésie réanimation, Société française de cardiologie, Société française de médecine du travail, Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou, Société de physiologie, et al. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte [version longue]. Rev Mal Respir 2010;27(Supplément 3):S113-S178.

³⁰ <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/consultations-actes/nomenclatures-codage/liste-produits-prestations-lpp> [accédé le 12/01/2022]

chirurgie des maxillaires ou de la base de la langue), elle peut être envisagée en pédiatrie, lorsque la cause du SAHOS est anatomique^{9,4}.

La spécialité SUNOSI à base de solriamfetol évaluée en 2020 par la Commission¹¹ est un traitement médicamenteux de première intention chez les patients observants¹² à un traitement primaire du SAHOS tel que la PPC et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.

Place de OZAWADE (pitolisant) dans la stratégie thérapeutique :

Sur la base :

- de l'efficacité démontrée du pitolisant versus placebo, comparateur pertinent à la date de réalisation de ces études, sur le score ESS au cours de deux études randomisées en double-aveugle réalisées chez des patients présentant un SAHOS modéré à sévère,
- des critères d'inclusion respectifs de ces deux études ayant été restreints à des patients présentant une somnolence résiduelle :
 - malgré un traitement régulier par PPC nasale avec une bonne observance, cette observance étant un prérequis indispensable dans cette maladie,
 - ou refusant un traitement par PPC (sans précision du motif de refus)

la Commission considère que OZAWADE (pitolisant) est un traitement médicamenteux de 1^{ère} intention chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant soit observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante, soit intolérants à ce traitement.

Faute de donnée, OZAWADE (pitolisant) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres situations cliniques de l'AMM correspondant :

- soit aux patients présentant un SAHOS léger,
- soit aux patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la PPC avec somnolence persistante.

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

Par ailleurs, la Commission souligne la nécessité absolue d'évaluation de l'intolérance au traitement primaire du SAHOS, selon un algorithme rigoureux, avant d'envisager l'instauration du traitement par OZAWADE (pitolisant). Celle-ci peut notamment être définie par une intolérance persistante après que toutes les mesures de correction visant à supprimer ses causes aient été prises, que ce soit concernant l'interface (ajustement/modification du masque; type, taille, sangles, gestion des fuites, etc.), le régime/niveau de pression (manuelle ou automatique), l'humidification éventuelle... Il est rappelé que l'efficacité de la PPC est conditionnée à une observance suffisante et que la prescription initiale du traitement primaire du SAHOS et la mise en place adéquate de ce traitement (notamment les trois premiers mois) sont déterminants dans l'observance ultérieure du patient à son traitement.

Le traitement primaire du SAHOS doit être maintenu en parallèle du traitement médicamenteux de la somnolence ou régulièrement reproposé en cas d'intolérance à celui-ci.

La Commission rappelle que la spécialité OZAWADE (pitolisant) ne constitue pas un traitement de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients présentant un SAHOS.

En l'absence de données comparatives entre les deux spécialités OZAWADE (pitolisant) et SUNOSI (solriamfetol) dans les situations cliniques de somnolence résiduelle sous traitement primaire du SAHOS, le choix thérapeutique entre ces deux spécialités doit se faire notamment en fonction des caractéristiques des patients, de l'efficacité et du profil de tolérance respectifs des molécules et des contre-indications qui en découlent.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

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

► La spécialité OZAWADE (pitolisant) est un traitement à visée symptomatique.

► Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du pitolisant avec une quantité d'effet modeste jugée cliniquement pertinente versus placebo et à court terme au cours de deux études randomisées en double-aveugle réalisées chez des patients présentant un SAHOS modéré à sévère,
- des critères d'inclusion des deux études respectives ayant été restreints à des patients présentant une somnolence résiduelle :
 - malgré un traitement régulier par Pression Positive Continue (PPC) nasale avec une bonne observance,
 - ou refusant un traitement par PPC (sans précision du motif de refus),
- du profil de tolérance à court et moyen terme évalué dans cette indication de SAHOS,
- de l'absence de donnée robuste de qualité de vie dans un contexte où celle-ci est particulièrement impactée dans cette maladie,

le rapport efficacité/effets indésirables de OZAWADE (pitolisant) est :

- important pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant soit observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante, soit intolérants à ce traitement
- mal établi dans les autres situations cliniques de l'AMM correspondant soit aux patients présentant un SAHOS léger, soit aux patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) avec somnolence persistante.

► OZAWADE (pitolisant) est un traitement médicamenteux de 1^{ère} intention chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant :

- soit observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante,
- soit intolérants à ce traitement.

Dans les autres situations cliniques de l'AMM correspondant :

- soit aux patients présentant un SAHOS léger,
- soit aux patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) avec somnolence persistante, OZAWADE (pitolisant) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée chez ces patients.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence
- du besoin médical :
 - partiellement couvert dans les cas où le patient a été déclaré observant à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante
 - non couvert dans les situations d'intolérance aux traitements primaires du SAHOS.
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :

- un impact supplémentaire sur la morbidité mais sans impact démontré sur la mortalité,
 - l'absence de données démontrant un impact supplémentaire sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et l'absence de données démonstratives sur le parcours de soins ou de vie,
- OZAWADE (pitolisant) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

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

- **important** pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients présentant un **SAHOS modéré à sévère et étant** :
 - **soit observants à un traitement primaire du SAHOS** tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante,
 - **soit intolérants à ce traitement**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale** dans les autres situations cliniques de l'AMM correspondant :
 - soit aux patients présentant un SAHOS léger,
 - soit aux patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) avec somnolence persistante.

La Commission donne :

- un avis **favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication d'amélioration de l'éveil et de réduction de la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients présentant un **SAHOS modéré à sévère et étant** :
 - **soit observants à un traitement primaire du SAHOS** tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante,
 - **soit intolérants à ce traitement**
- un avis **défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'AMM correspondant :
 - soit aux patients présentant un SAHOS léger,
 - soit aux patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant non observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) avec somnolence persistante.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du pitolisant par rapport au placebo dans deux études de phase III randomisées en double-aveugle chez des patients présentant un SAHOS modéré à sévère sur la variation du score de somnolence diurne d'Epworth (ESS) à 12 semaines évaluée de façon subjective par le patient (critère de jugement principal) avec une différence moyenne estimée de -2,6 points (IC95% [-3,9 ; -1,4]) à -2,8 points IC95% [-4,0 ; -1,5],
- de la pertinence de ce score dans l'évaluation de la SDE dans le SAHOS, avec une quantité d'effet jugée cliniquement pertinente versus placebo, bien que modeste,
- du besoin médical non couvert dans les situations d'intolérance au traitement primaire du SAHOS, et partiellement couvert par la spécialité SUNOSI (solriamfetol) dans les cas où le patient a été déclaré observant au traitement primaire du SAHOS

mais au regard :

- de l'absence de données robustes relatives à l'évaluation objective des troubles du sommeil et à la qualité de vie, ceux-ci ayant été évalués en tant que critères de jugement secondaires exploratoires,
- de l'absence de données comparatives directes versus le solriamfetol autorisé chez les patients observants au traitement primaire, celui-ci étant toutefois considéré en développement concomitant,

la Commission considère que OZAWADE (pitolisant) apporte :

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

09.3 Population cible

La population cible de OZAWADE (pitolisant) correspond aux patients adultes présentant un SAHOS modéré à sévère et étant soit observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante, soit intolérants à ce traitement.

En France, entre 4 et 10 % de la population serait atteinte de SAHOS^{3,4}.

La population cible peut être approchée à partir des données de population rejointe des patients bénéficiant d'une PPC, étant donné que cette ventilation mécanique est indiquée uniquement dans le cadre du SAHOS.

Une analyse de la base de l'assurance maladie LPP'AM 2006-2019, malgré les limites inhérentes à l'utilisation de cette base de données, permet d'identifier un total de 1 230 663 patients en 2019 traités par PPC, cette indication prise en charge correspondant aux patients présentant un score IAH ≥ 15 (soit un SAHOS modéré à sévère).

Dans la sous-indication de patients observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante :

- d'après avis d'expert¹¹ la proportion de patients observants au traitement primaire par PPC est de 70 % soit environ 861 465 patients.
- sur la base de données françaises, une étude multicentrique³¹, et un registre³², il a été estimé que, parmi les patients observants, la proportion de patients pour lesquels il persiste une SDE résiduelle est comprise entre 6 et 13 % soit 51 688 à 111 990 patients.

Dans la sous-indication de patients intolérants à un traitement primaire du SAHOS :

- d'après avis d'expert¹¹ la proportion de patients non observants au traitement primaire par PPC est de 30 % soit environ 369 199 patients.
- il est difficile d'estimer la sous-population de patients étant non-observants au traitement primaire pour cause d'intolérance ; à titre indicatif le nombre de patients traités par orthèse d'avancée mandibulaire (seule alternative prise en charge chez les patients présentant un IAH ≥ 15 en cas de refus ou d'intolérance de la PPC³⁰) en 2019 était de l'ordre de 23 000 patients en France³³.

Au total, la population cible de OZAWADE (pitolisant) est estimée :

³¹ Pépin JL, Viot-Blanc V et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. Eur Respir J 2009;33: 1062-7.

³² Gasa M, Tamié R et al.; Scientific Council of the Sleep Registry of the French Federation of Pneumology-FFP. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. J Sleep Res 2013;22: 389-97.

³³ Avis HAS CNEDIMTS – TALI, orthèse d'avancée mandibulaire du 30 mars 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260481/fr/tali [accédé le 12/01/2022]

- dans la sous-indication de patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante : au maximum à 111 990 patients
- dans la sous-indication de patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant intolérants à un traitement primaire du SAHOS : au maximum à 369 200 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission alerte sur l'importance de respecter les restrictions de prescription mentionnées par l'AMM en particulier :

- de surveiller la bonne observance au traitement primaire par PPC avec des mesures objectives de l'observance et de l'évolution du SAHOS,
- la nécessité absolue d'évaluation de l'intolérance au traitement primaire du SAHOS selon un algorithme rigoureux

► Demandes de données

Au regard du risque de mésusage avec une prescription de OZAWADE (pitolisant) non conforme aux situations cliniques encadrées par l'AMM et le périmètre de remboursement défini par la Commission (maintien nécessaire de l'observance sous traitement primaire du SAHOS ou intolérance rigoureusement évaluée), la Commission souhaite disposer de données complémentaires exhaustives relatives à l'utilisation de OZAWADE (pitolisant) permettant de décrire notamment :

- les caractéristiques des patients traités par cette spécialité en France,
- les motifs de prescription,
- le niveau d'observance des patients sous traitement primaire du SAHOS

La Commission réévaluera ce médicament sur la base de ces données notamment qu'elle souhaite obtenir dans un délai maximum de 5 ans.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 07/10/2021 Date d'examen : 05/01/2022 Date d'adoption : 19/01/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>OZAWADE 4,5 mg, comprimé pelliculé</u> Flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimés (CIP : 34009 302 324 1 5) <u>OZAWADE 18 mg, comprimé pelliculé</u> Flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimés (CIP : 34009 302 324 2 2)
Demandeur	BIOPROJET PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/07/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU de cohorte (octroyée le 14/06/2021) Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pneumologie ou titulaires de la Formation Spécialisée Transversale Sommeil ou aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Renouvellement non restreint.
Code ATC	N07XX11

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Annexe 1. Stades de sévérité du SAHOS par la Société de pneumologie de langue française

Niveau de sévérité	Composante
	Index d'apnées hypopnées
Léger	entre 5 et 15 événements par heure
Modéré	entre 15 et 30 événements par heure
Sévère	30 et plus événements par heure
	Somnolence diurne
Léger	somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire ayant peu de répercussion sur la vie sociale ou professionnelle et apparaissant pendant des activités nécessitant peu d'attention (regarder la télévision, lire, être passager d'une voiture)
Modéré	somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire ayant une répercussion modérée sur la vie sociale ou professionnelle et apparaissant pendant des activités nécessitant plus d'attention (concert, réunion)
Sévère	somnolence indésirable ou épisodes de sommeil involontaire perturbant de façon importante la vie sociale ou professionnelle et apparaissant lors d'activités de la vie quotidienne (manger, tenir une conversation, marcher, conduire)

Annexe 2. Indications prises en charge par l'assurance maladie obligatoire des dispositifs médicaux à pression positive continue (PPC) pour traitement du syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil et prestations associées (LPPR 2022 prévue à l'article L-165-1 du CSS)

« La pression positive continue (PPC) est indiquée chez les patients ayant des apnées/hypopnées obstructives du sommeil, dont l'indice d'apnées-hypopnées (IAH) est, soit supérieur, soit compris entre les valeurs définies ci-dessous, en présence des symptômes cliniques décrits ci-dessous :

- Symptômes cliniques

Au moins trois des symptômes suivants :

- somnolence diurne,
- ronflements sévères et quotidiens,
- sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil,
- fatigue diurne,
- nycturie,
- céphalées matinales.

Ces signes cliniques ne sont pas expliqués par un autre trouble du sommeil, par l'utilisation de médicaments ou d'autres substances, ou une pathologie associée.

- Indice d'apnées-hypopnées (IAH)

- IAH supérieur ou égal à 30 événements de type apnée/hypopnée par heure d'enregistrement à l'analyse polygraphique ou par heure de sommeil à l'analyse polysomnographique,

ou

- IAH supérieur ou égal à 15 et inférieur à 30 événements de type apnée/hypopnée par heure de sommeil à l'analyse polysomnographique avec somnolence diurne sévère et/ou risque accidentel pouvant entraîner un dommage corporel direct ou indirect,

ou

- IAH supérieur ou égal à 15 et inférieur à 30 événements de type apnée/hypopnée par heure d'enregistrement à l'analyse polygraphique ou par heure de sommeil à l'analyse polysomnographique chez les patients avec comorbidité cardiovasculaire ou respiratoire grave associée (hypertension artérielle résistante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance cardiaque symptomatique avec fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée ou conservée, maladie

coronaire à haut risque, antécédent d'accident vasculaire cérébral, BPCO sévère ou asthme mal contrôlé).

En première intention, le prescripteur doit, avant d'effectuer toute prescription d'une prestation de PPC, examiner l'alternative pour le patient d'une prescription d'orthèse d'avancée mandibulaire, si les critères, définis au paragraphe 4 du titre II de la présente liste, sont réunis. »