

**ÉTUDE OBSERVATIONNELLE POST-AUTORISATION SUR L'UTILISATION
DE QUVIVIQ DANS UN CADRE CLINIQUE STANDARD POUR LE
TRAITEMENT DE L'INSOMNIE CHRONIQUE EN FRANCE**

NUMÉRO ID-RCB: 2024-A01610-47

SYNOPSIS

version 2.0 du 10/01/2025

Numéro d'enregistrement :	N° ID-RCB : 2024-A01610-47
Version :	Version finale 2.0
Date :	10/01/2025
Promoteur de l'étude :	Idorsia Pharmaceuticals France SAS Immeuble Colisée Gardens, Bâtiment B 8-14 Avenue de l'Arche, 92400 Courbevoie - France
Comité Scientifique :	Coordonnateur du Comité Scientifique : Professeur Damien LEGER Centre du Sommeil et de la Vigilance. APHP Paris
Gestion de l'étude :	Qualées , centre logistique (mise en œuvre opérationnelle, data management, analyses statistiques) 10 Rue Bleue, 75009 PARIS Représenté par : Mohammed BENNANI – Président

Les informations contenues dans ce document sont la propriété d'Idorsia Pharmaceuticals France. Elles sont fournies à titre confidentiel et ne peuvent être divulguées à d'autres personnes sans l'autorisation écrite d'Idorsia Pharmaceuticals Ltd, sauf dans la mesure nécessaire pour obtenir le consentement éclairé des personnes auxquelles le ou les traitements de l'étude pourraient être administrés.

Titre	Étude observationnelle post-autorisation dans l'Insomnie chronique sur l'utilisation de QUVIVIQ dans des conditions standard du traitement
Titre court	Etude ETIQ
Justification et contexte	L'insomnie est définie dans le DSM-5® comme une plainte prédominante d'insatisfaction quant à la quantité ou la qualité du sommeil, associée à un (ou plusieurs) des symptômes suivants : (i) difficultés d'endormissement, (ii) difficultés de maintien du sommeil caractérisées par des réveils fréquents ou des problèmes à retrouver le sommeil après un réveil nocturne, et (iii) réveil matinal précoce avec incapacité à se rendormir. Les difficultés de sommeil persistent en dépit de circonstances adéquates de sommeil, et surviennent au moins 3 nuits par semaine et pendant au moins 3 mois. Les difficultés de sommeil sont à l'origine d'une détresse ou une altération cliniquement significative du fonctionnement dans les domaines social, professionnel, éducatif, scolaire, comportemental ou dans d'autres domaines importants de fonctionnement.

	<p>Cette définition est conforme à la troisième édition de la Classification Internationale des Troubles du Sommeil (ICSD-3), qui définit le Trouble d'Insomnie Chronique (Chronic Insomnia Disorder - CID) lorsque les perturbations du sommeil sont présentes depuis au moins 3 mois.</p> <p>L'insomnie est prévalente chez 13,1 % de la population générale française [DSM-5®]. Bien qu'elle touche tous les groupes d'âge, elle est plus fréquente chez les femmes (rapport de presque 2) et les personnes âgées.</p> <p>En avril 2022, l'Agence Européenne des Médicaments a approuvé QUVIVIQ (daridorexant), un double antagoniste des récepteurs de l'orexine (DORA), comme nouvelle option thérapeutique pour les patients adultes souffrant d'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins trois mois et ayant un impact considérable sur le fonctionnement pendant la journée. En mai 2023, reconnaissant QUVIVIQ comme la nouvelle option thérapeutique indiquée dans l'insomnie chronique, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un avis favorable à son remboursement en France. La décision de la Commission de la Transparence de la HAS incluait une demande d'étude sur l'usage de QUVIVIQ en vie réelle.</p> <p>Dans ce contexte, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, Idorsia France, vise à recueillir des informations sur l'utilisation de QUVIVIQ en milieu clinique standard, conformément aux recommandations de la HAS.</p>
Question de recherche et objectifs	<p>Question de recherche : documenter l'utilisation de QUVIVIQ dans des conditions cliniques standard en France.</p> <p>L'objectif de l'étude est de décrire les conditions d'utilisation de QUVIVIQ en situation réelle de soin afin de :</p> <ul style="list-style-type: none">◦ Caractériser la population traitée par QUVIVIQ,◦ Décrire les modalités de prescription de QUVIVIQ par les professionnels de santé,◦ Décrire les modalités d'utilisation de QUVIVIQ par les patients,◦ Evaluer l'efficacité et la sécurité de QUVIVIQ dans le temps, ainsi que son effet sur la qualité de vie des patients.
Schéma d'étude	<p>Il s'agit d'une étude post-autorisation, observationnelle, prospective, longitudinale, multicentrique et à cohorte unique réalisée en condition réelle de soins. Les patients seront suivis pendant le traitement par QUVIVIQ pour une durée maximale de 12 mois (le suivi se terminant à l'arrêt du traitement).</p> <p>L'arrêt du traitement est défini par la survenue de l'une des deux situations suivantes : le traitement est arrêté par le professionnel de santé ou le traitement est suspendu par le patient dans les 12 mois suivant l'inclusion.</p> <ul style="list-style-type: none">◦ Calendrier des visites :<ul style="list-style-type: none">• Inclusion (jour 0) : Sélection et inclusion, e.g., au moment de la première prescription.• Visite 1 : première consultation concernant l'insomnie dans le mois suivant la première prise de QUVIVIQ (+/- 1 mois, à l'exclusion du jour de l'inclusion).• Visite 2 : après environ 3 mois (+/- 1 mois) de traitement par QUVIVIQ.• Visite 3 : après environ 6 mois (+/- 1 mois) de traitement par QUVIVIQ.• Visite 4 : après environ 12 mois (+/- 1 mois) de traitement par QUVIVIQ.◦ Visites supplémentaires selon la pratique médicale.

Durée d'étude	<p>La durée prévisionnelle de l'étude comprendra :</p> <ul style="list-style-type: none">◦ Une période inclusion de 12 mois débutant au premier patient inclus et se terminant au dernier patient inclus.◦ Une période de suivi de 12 mois pour chaque patient, la période de suivi globale commençant dès l'inclusion du premier patient et se terminant à la fin du suivi du dernier patient inclus. <p>Compte tenu de la phase d'initiation (conception, réglementation, mise en œuvre) et de l'exploitation finale, la durée totale de l'étude est d'environ 3 ans (Cf. section « Calendrier prévisionnel »).</p>
Populations d'étude	<p><u>Professionnels de santé :</u></p> <p>Un échantillon représentatif de sites français sera recruté, incluant des médecins généralistes et des psychiatres pour refléter la prise en charge actuelle de la population souffrant d'insomnie en France (selon les données françaises de l'enquête internationale NHWS 2020). La sélection sera basée sur une liste de sites ayant un intérêt pour l'insomnie (issue des fournisseurs de données de santé) et une qualification des sites prêts à prescrire QUVIVIQ.</p> <p>Ainsi, en tenant compte du nombre de patients à inclure (Cf. section « Taille de l'échantillon ») et d'une moyenne d'environ cinq (*) patients par professionnel de santé (moyenne raisonnable sur la durée prévue de la période d'inclusion), l'étude devrait être mise en place auprès de 140 professionnels de santé environ (avec un objectif d'environ 100 sites actifs d'ici la fin de l'étude), répartis en 96 médecins généralistes, 23 psychiatres et 21 centres spécialisés en thérapie du sommeil ou autre (pourcentage basé sur les données françaises de l'enquête internationale NHWS 2020).</p> <p>(*) <i>Le nombre de patients peut être augmenté pour les centres spécialisés en thérapie du sommeil, qui ont un potentiel de recrutement élevé mais seront moins représentés dans l'échantillon.</i></p> <p><u>Population de patients :</u></p> <p>Les patients sont inclus par les professionnels de santé et doivent remplir les critères d'éligibilité suivants :</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">◦ Avoir 18 ans ou plus,◦ Eligible à QUVIVIQ et initiant le traitement au moment de l'inclusion (**),◦ Patients ayant reçu la lettre d'information et ayant consenti à participer à l'étude et au traitement de ses données personnelles. <p>(**) <i>La décision d'initier le traitement reste celle du clinicien et est antérieure à l'invitation du patient à participer à l'étude. La décision thérapeutique n'est donc pas liée à l'inclusion du patient dans l'étude, et l'inclusion d'un patient dans l'étude ne modifie en rien la pratique habituelle du clinicien ou ses choix de prise en charge du patient.</i></p> <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">◦ Impossibilité de respecter le calendrier des visites de suivi quelle qu'en soit la raison.◦ Patients participant à un autre essai clinique au moment de l'inclusion.◦ Patients sous tutelle ou curatelle,◦ Patients dans l'incapacité à lire et comprendre le français,◦ Patients dans l'incapacité à remplir un questionnaire en ligne y compris d'avoir accès à un appareil connecté.

Collecte des données	<p>Les données seront collectées auprès des professionnels de santé et des patients à l'aide de questionnaires au format électronique de manière régulière, sans nécessairement être associé au calendrier de visites, et avec des rappels le cas échéant.</p> <p>Les données suivantes seront recueillies :</p> <p><u>Lors de la visite d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none">◦ Caractéristiques démographiques,◦ Caractéristiques socio-économiques,◦ Caractéristiques générales de santé,◦ Caractéristiques liées à l'insomnie et antécédents de traitements associés,◦ Comorbidités,◦ Traitements concomitants. <p><u>A l'inclusion et lors des visites de suivi :</u></p> <ul style="list-style-type: none">◦ Posologie de QUVIVIQ : dosage (25, 50 mg), fréquence, durée du traitement,◦ Conditions de prescription : type de prescripteurs, traitements concomitants en cas de comorbidité(s) associée(s), traitements hypnotiques concomitants liés à l'insomnie, ou thérapies non pharmacologiques,◦ Utilisation de QUVIVIQ :<ul style="list-style-type: none">• Renouvellement de la prescription de QUVIVIQ (yes/no)• Raison(s) de la poursuite ou de l'arrêt du traitement par QUVIVIQ (professionnel de santé et patient)• Adhésion du patient au plan de traitement par QUVIVIQ• Satisfaction à l'égard du traitement par QUVIVIQ (selon le professionnel de santé et le patient),◦ ISI : index de sévérité de l'insomnie (période de rappel de 4 semaines)◦ EQ-5D-5L : mesure générique de la qualité de vie (QoL) (période de rappel d'aujourd'hui),◦ PGI-C : impression globale de changement rapportée par le patient,◦ Sécurité de QUVIVIQ (daridorexant), évènement indésirable (EI) déclaré à tout moment pendant la période de traitement et jusqu'à 15 jours après.
Critères d'évaluation	<p>Les critères d'évaluation liés aux objectifs sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">◦ Population de patients traités par QUVIVIQ : caractéristiques démographiques et socio-économiques des patients, caractéristiques générales de santé, caractéristiques liées à l'insomnie, comorbidités,◦ Modalités de prescription des professionnels de santé : dosage, fréquence, durée du traitement, poursuite ou arrêt du traitement lors de visites de suivi et la raison, le cas échéant,◦ Description des conditions d'utilisation par les patients : adhérence au traitement, arrêt du traitement et raison, le cas échéant,◦ Evaluation de l'efficacité de QUVIVIQ dans le temps, incluant la qualité de vie : évolution dans le temps des scores ISI et EQ-5D-5L,◦ Critère lié à la sécurité : grossesse survenant au cours de l'étude, évaluation de la sécurité de QUVIVIQ au cours du temps (EI liés ou non à QUVIVIQ).
Taille de l'étude	<p>Les objectifs et les critères d'évaluation associés de l'étude étant descriptifs, la taille de l'échantillon est basée sur la précision estimée des variables descriptives des caractéristiques des patients, en considérant, d'un point de vue conservateur habituel, l'intervalle de confiance de 95 % d'une distribution binomiale.</p>

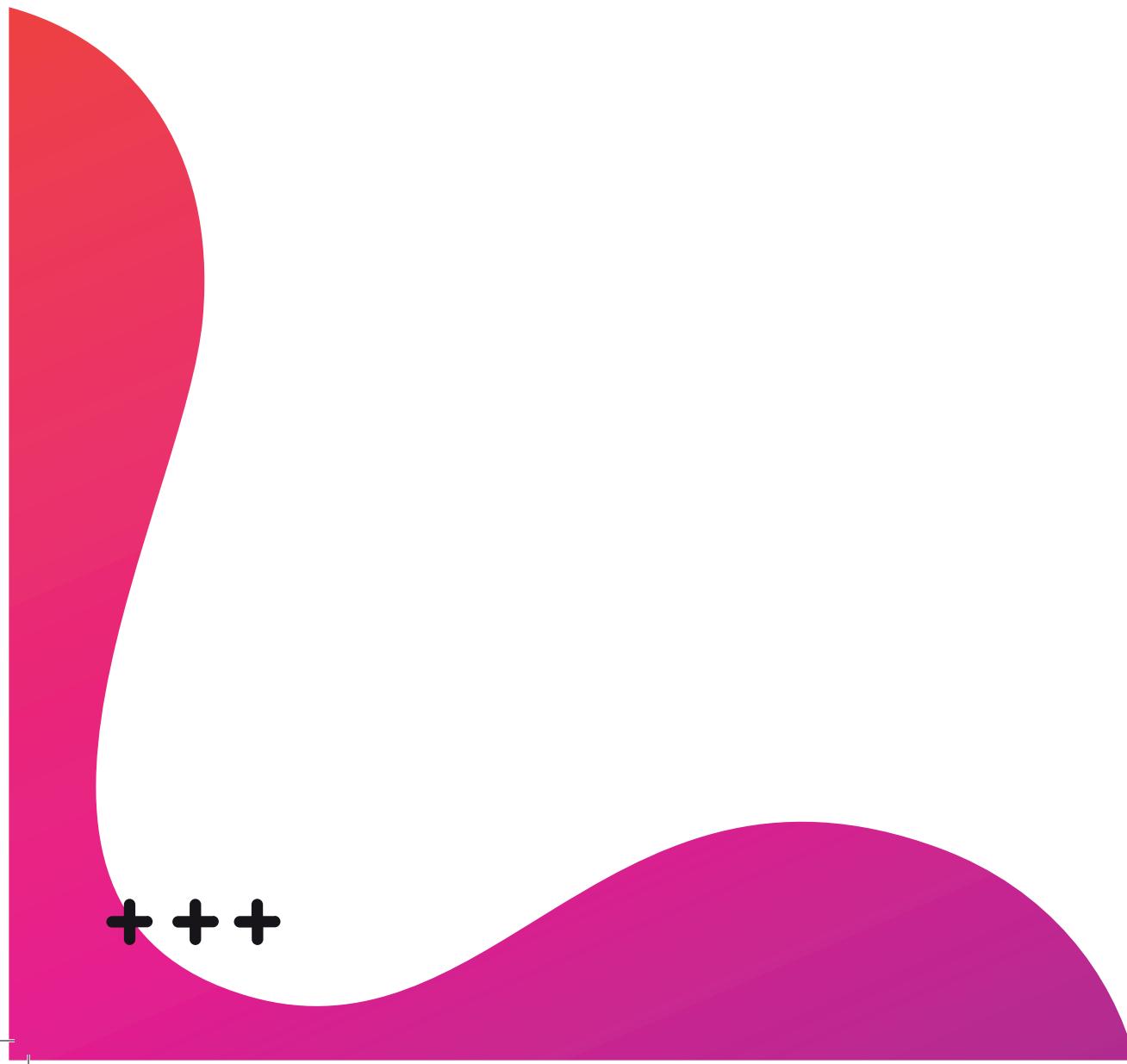
	<p>Pour estimer la proportion* de patients avec une modalité spécifique* à la visite 2, avec une précision de +/- 5 % (demi-largeur de l'intervalle de confiance à 95 %), 385 participants devront être évalués lors du suivi de la visite V2. Avec un taux d'abandon supposé de 20 % à la V2 (10 % de perdus de vue et 10 % d'arrêt de traitement**), environ 500 patients devraient donc être inclus.</p> <p>(*) Pour les variables d'intérêt telles que le score ISI, la proportion de patients avec un changement à la V2 d'au moins une Différence Minimale Cliniquement Importante sera considérée (définition de l'ISI MCID : basée sur les résultats de l'étude de Yang et al. 2009¹, une réduction de 6 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative chez les personnes souffrant d'insomnie primaire).</p> <p>(**) Etant donné la nature strictement observationnelle de l'étude (les temps de visite ne sont pas définis par le protocole), si les arrêts de traitement se produisent tôt, loin de la visite d'évaluation V2, une analyse des patients en traitement au moment de l'évaluation restera donc possible.</p> <p>A noter que l'évaluation principale est prévue à la V2. Les données de la V3 seront également évaluées, bien qu'une probable perte supplémentaire de participants réduira la précision des estimations.</p> <p>Afin d'éviter les biais de sélection, des instructions seront données aux centres pour inclure des patients éligibles consécutifs jusqu'à ce que leur objectif de recrutement soit atteint. Un effort sera fait pour recueillir les caractéristiques des patients non-inclus dans un registre anonyme de non-inclusion, par l'investigateur. La raison de la non-inclusion sera consignée dans ce registre.</p>
Analyses statistiques	<p>Une analyse intermédiaire est prévue pour la fin de l'année 2025 afin de présenter les résultats intermédiaires en mai 2026, conformément à la demande de la HAS. Cette analyse intermédiaire permettra également d'évaluer l'avancement de l'inclusion des patients et ceux perdus de vue, et de procéder aux ajustements nécessaires en modifiant le protocole.</p> <p>L'analyse finale sera effectuée sur l'ensemble des données.</p> <p>Pour chaque variable dichotomique ou catégorielle analysée à la V1 et aux différents stades de suivi, l'analyse fournira les effectifs et le nombre d'observations manquantes, la fréquence avec le pourcentage par catégorie et l'intervalle de confiance de 95 %.</p> <p>Pour chaque variable continue analysée à la V1 et aux différents stades de suivi, l'analyse fournira les effectifs et le nombre d'observations manquantes, la valeur moyenne, l'écart-type, le premier quartile, la médiane, le troisième quartile et le maxima.</p> <p>Pour l'analyse des données longitudinales, des analyses temps-événement (Time-To-Event, TTE) et un modèle linéaire à effets mixtes pour les mesures répétées seront utilisés pour prendre en compte le suivi de chaque participant, les données perdues de vue et les données manquantes (les covariables telles que les caractéristiques des patients, les comorbidités, le dosage et la fréquence du traitement seront incluses dans le modèle).</p> <p>Pour l'analyse de la tolérance, la fréquence avec un intervalle de confiance à 95 % sera rapportée pour chaque événement indésirable codé avec le dictionnaire MedDRA (version 24).</p>

¹ Yang M, Morin CM, Schaefer K, Wallenstein GV. Interpreting score differences in the Insomnia Severity Index: using health-related outcomes to define the minimally important difference. Curr Med Res Opin. 2009 Oct;25(10):2487-94.

Calendrier prévisionnel	<ul style="list-style-type: none">◦ Mise en place des sites : Q3 - Q4 2024 en fonction de la date de lancement◦ Premier patient inclus : Q3 2024◦ Dernier patient inclus : Q3 2025◦ Analyse intermédiaire : Q4 2025◦ Rapport intermédiaire fourni à la HAS : mai 2026◦ Fin du suivi (dernier patient inclus) : Q3 2026◦ Dernière entrée de données : Q4 2026◦ Gel de base : fin 2026◦ Rapport final fourni à la HAS : maximum mai 2028
Propriétaire des données	Idorsia est propriétaire de la base de données
Comité Scientifique	Experts du Comité Scientifique de l'étude : <ul style="list-style-type: none">◦ Pr Damien Léger (spécialiste du sommeil)◦ Pr Pierre-Alexis Geoffroy (spécialiste du sommeil)◦ Dr Jean-Bastien Micoulaud (médecin généraliste)◦ Dr Patrick Blin (méthodologue)
Biais	<p>Considérations et gestion des biais :</p> <ul style="list-style-type: none">◦ La nature observationnelle de l'étude peut biaiser le processus de sélection de la population. Cela s'applique aux populations de professionnels de santé et de patients. Pour minimiser ce risque, le processus de sélection cherchera à obtenir une distribution de professionnels de santé reflétant la prise en charge actuelle de la population souffrant d'insomnie en France (NHWS 2020). La représentativité des professionnels de santé ayant effectivement inclus des patients dans l'étude sera évaluée et discutée lors de l'analyse finale. Pour éviter le biais de sélection chez les patients, il sera demandé aux sites d'inclure des patients consécutifs jusqu'à atteindre leur objectif de recrutement. Le registre de non-inclusion permettra de détecter d'éventuels biais de sélection. Si possible, une comparaison entre les patients inclus et ceux du registre de non-inclusion sera effectuée et ses résultats seront discutés.◦ Un taux d'abandons plus élevé que prévu pourrait réduire la précision des estimations mais n'empêchera pas leur analyse. De plus, le calcul de la taille de l'échantillon a été fait de manière conservatrice.

ETIQ

++



Promoteur

dorsia

Centre logistique



Qualées