



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mai 2006

XYREM 500 mg/ml, solution buvable

Boîte de 1 flacon de 180 ml (CIP : 370 235-2)

Laboratoire UCB PHARMA

oxybate de sodium

Liste I

Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours. Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil.

Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM : 13 octobre 2005

Date de désignation médicament orphelin : 3 février 2003

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

oxybate de sodium

1.2. Indications

Traitement de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie.

1.3. Posologie

Le traitement devra être instauré et suivi par un médecin spécialiste des troubles du sommeil.

En raison du risque bien connu de mésusage de l'oxybate de sodium, le médecin devra rechercher des antécédents d'abus médicamenteux chez le patient.

La posologie initiale recommandée est de 4,5 g/jour d'oxybate de sodium (9 ml de XYREM) à fractionner en deux prises de 2,25 g (4,5 ml/dose). La posologie doit être individualisée en fonction de l'efficacité et de la tolérance jusqu'à une posologie maximale de 9 g/jour (18 ml) à fractionner en deux prises identiques de 4,5 g/dose ; la posologie doit être adaptée par paliers de 1,5 g par jour (soit 0,75 g/dose ou 1,5 ml/dose). Un minimum de 2 semaines est recommandé entre chaque augmentation de posologie. La posologie de 9 g/jour ne doit pas être dépassée en raison de la possible survenue de symptômes sévères à des doses de 18 g/jour ou plus.

Une dose unique de 4,5 g ne doit pas être administrée avant que le patient n'ait atteint ce niveau de dose après titration.

L'alimentation réduit la biodisponibilité de l'oxybate de sodium ; par conséquent, les patients doivent prendre leur repas au moins quelques (2-3) heures avant la première prise d'oxybate de sodium. Les patients doivent toujours observer le même délai entre la prise du traitement et le repas.

Utilisation de XYREM

XYREM doit être absorbé par voie orale au moment du coucher puis de nouveau 2,5 à 4 heures plus tard.

Arrêt du traitement par XYREM

Les effets à l'arrêt du traitement par l'oxybate de sodium n'ont pas été évalués de façon systématique lors d'essais cliniques contrôlés.

Si le patient arrête son traitement pendant plus de 14 jours consécutifs, le traitement doit être repris à la posologie la plus faible.

Patients insuffisants hépatiques

La posologie initiale doit être réduite de moitié chez les patients insuffisants hépatiques et les effets de chaque augmentation posologique devront être surveillés avec attention.

Patients insuffisants rénaux

Les patients insuffisants rénaux devront suivre des recommandations diététiques afin de réduire leur consommation de sodium.

Sujets âgés

L'apparition de troubles des fonctions motrices ou cognitives doit être recherchée chez les sujets âgés traités par l'oxybate de sodium.

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi et l'efficacité chez l'enfant et l'adolescent n'ayant pas été établies, l'utilisation chez les patients de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

N	: SYSTEME NERVEUX
N07	: AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX
N07X	: AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX
N07XX	: AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX
N07XX04	: Hydroxybutyrique acide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

XYREM est le seul médicament ayant l'indication «traitement de la cataplexie chez les adultes atteints de narcolepsie».

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité anti-cataplexique de l'oxybate de sodium a été évaluée dans deux études contrôlées versus placebo (OMC-GHB-2¹ et OMC-SXB-21²) chez des patients narcoleptiques avec cataplexie.

Dans les deux études, les doses journalières d'oxybate de sodium testées ont été de 3 g à 9 g réparties en deux prises nocturnes identiques. Avant la randomisation, les traitements anti-cataplexiques avaient été interrompus, tandis que les stimulants centraux (pour les accès de sommeil) ont été poursuivis chez 85% des patients.

L'étude OMC-GHB-2, d'une durée de 4 semaines, a été réalisée chez 136 patients adultes (moyenne 43,1 ans) ayant une narcolepsie (définie selon les critères de l'American Sleep Disorders) depuis plus de 6 mois avec une cataplexie modérée à sévère (3 attaques ou plus par semaine ; médiane : 21 crises / semaine) pendant la période de référence. Les patients ont été randomisés et ont reçu soit du placebo, soit XYREM aux doses de 3g/jour, 6 g/jour et 9g/jour réparties en deux prises nocturnes identiques (la première au coucher et la deuxième 2,5 à 4 heures plus tard).

L'étude OMC-SXB-21, d'une durée de 2 semaines, a été réalisée spécifiquement pour évaluer le maintien de l'efficacité de XYREM après un traitement de longue durée. Cinquante cinq patients cataplexiques ayant été traités en ouvert par XYREM pendant 7 à 44 mois ont été inclus dans cette étude. Pour être inclus, les patients devaient être stabilisés sous XYREM depuis au moins 6 mois (moyenne 21 mois). Les patients ont été randomisés pour continuer le traitement par XYREM à leur posologie stable ou recevoir le placebo.

Dans les deux études, le critère principal d'efficacité a été la fréquence des crises de cataplexie.

¹ US XYREM Multicenter Study Group. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. Sleep. 2002 Feb 1;25(1): 42-9.

² US XYREM Multicenter Study Group. The abrupt cessation of therapeutically administered sodium oxybate (GHB) does not cause withdrawal symptoms. J Toxicol Clin Toxicol. 2003; 41(2): 131-5.

Résultats

Variation du nombre de crises de cataplexie après 4 semaines de traitement (analyse en ITT : ANCOVA - ANOVA).

	Nombre de patients	Valeur médiane du nombre de crises par semaine		
		Période de référence	Différence par rapport à la période de référence	P versus placebo ANCOVA/ANOVA
Etude OMC-GHB-2				
Placebo	33	20,5	- 4,3	
XYREM 3,0 g/jour	33	20,0	- 7,0	0,5235 / 0,5541
6,0 g/ jour	31	23,0	- 9,9	0,0529 / 0,0451
9,0 g/jour	33	23,5	- 16,1	0,0008 / 0,0016
Etude OMC-SXB-21				
Placebo	29	4,0	21,0	
XYREM	26	1,9	0	0,001

Dans l'étude OMC-GHB-2, l'amélioration globale des patients a été appréciée par les investigateurs au moyen de la CGIc (Clinical Global Impression of change). Une amélioration globale (« bien améliorés » à « très améliorés ») a été uniquement observée à la posologie journalière de 9 g (80% contre 18% dans le groupe placebo).

Dans l'étude OMC-SXB-21, les groupes diffèrent sur le nombre de crises de cataplexie pendant la période de référence. Les doses de 6 à 9 g/jour ont eu des effets similaires ; aucun effet n'a été observé chez les patients traités à des doses inférieures à 6 g/jour.

Maintien de l'efficacité à long terme :

L'étude OMC-GHB-2 a fait l'objet d'une extension en ouvert (étude OMC-GHB-3) pendant 12 mois chez 117 des 136 patients inclus. L'efficacité de XYREM a été également appréciée en ouvert pendant 6 mois à des doses allant de 3 à 9 g par jour chez 185 patients (étude OMC-SXB-6). Les patients de ces deux études ont été inclus dans une autre étude (étude OMC-SXB-7) de suivi long terme en ouvert pendant une période de 2 ans (étude en cours). Une analyse intermédiaire de cette étude a été réalisée sur 145 des 300 patients prévus.

Les résultats observés dans ces études sont en faveur d'un maintien de l'efficacité à long terme (recul de 12 mois) et suggèrent une augmentation de la réponse en fonction de la durée du traitement.

3.2. Effets indésirables

Au total 421 patients ont été traités par oxybate de sodium pendant une durée moyenne de 219 jours (médiane 174 jours soit 6.5 mois).

Le profil de tolérance de XYREM est dose dépendant. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les troubles du sommeil, les vertiges, les nausées et les céphalées, survenant chez 10 à 25 % des patients.

Des événements indésirables graves (état confusionnel aigu, agitation, suicide...) sont survenus chez 4% des patients traités par XYREM contre 1% dans le groupe placebo. Dans le groupe XYREM, 10% des patients ont arrêté le traitement pour mauvaise tolérance contre 1% des patients du groupe placebo.

Fréquence des effets indésirables (RCP)

- *Effets indésirables fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)*

Hypersensibilité, anorexie, rêves anormaux, pensées anormales, confusions, désorientations, cauchemars, somnambulisme, dépression, hallucination, agitation, paralysie du sommeil, somnolence, tremblements, amnésie, vision trouble, vomissement, douleur abdominale, diarrhée, sueurs, rash, crampes musculaires, énurésie, asthénie, fatigue, sensation d'ébriété, augmentation de la pression artérielle.

- *Effets indésirables peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)*

Psychose, paranoïa, myoclonies, convulsions, incontinence fécale, urticaire.

- *Effets indésirables rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)*

Dépression respiratoire

- *Effets à l'arrêt du traitement*

Chez certains patients, les accès de cataplexie sont réapparus après arrêt du traitement à une fréquence plus élevée qu'avant mise en route du traitement par oxybate de sodium, mais il est possible que cela soit dû à la variabilité de la maladie. L'utilisation clinique de l'oxybate de sodium aux doses thérapeutiques chez les patients narcoleptiques/cataplexiques ne met pas clairement en évidence de syndrome de sevrage ; cependant, dans de rares cas, des effets indésirables tels qu'insomnie, maux de tête, anxiété, étourdissements, troubles du sommeil, somnolence, hallucinations et troubles psychotiques ont été observés à l'arrêt du traitement.

La commercialisation de XYREM est conditionnée par un plan de gestion du risque afin de contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi, notamment le risque de dépression respiratoire, d'effet rebond potentiel et de sevrage, ainsi que les risques d'abus ou de mésusage.

3.3. Conclusion

L'efficacité anti-cataplexique de XYREM a été évaluée dans une étude contrôlée (étude OMC-GHB-2) chez 136 patients adultes (moyenne 43,1 ans) ayant une narcolepsie avec une cataplexie modérée à sévère (médiane : 21 crises par semaine). Les doses journalières de XYREM testées ont été de 3 g à 9 g, réparties en deux prises nocturnes identiques, pendant une durée de 4 semaines. Dans ces conditions, XYREM entraîne une diminution de la fréquence des crises de cataplexie de façon dose dépendante (réduction médiane de -7, - 10 et -16 respectivement aux doses journalières de 3g, 6g et 9g contre - 4 dans le groupe placebo, $p < 0,05$ aux doses 6g et 9g/jour). La quantité d'effet maximale ne survient qu'à la dose maximale recommandée (9 g/jour). En corollaire, une amélioration significative de l'état des patients (« bien améliorés » à « très améliorés »), selon l'appréciation de l'investigateur au moyen d'une CGIc (Clinical Global Impression of change), n'a été observée de façon significative qu'à la dose maximale (80% contre 18% dans le groupe placebo).

Les résultats d'une étude contrôlée de courte durée (étude OMC-SXB-21) et ceux d'études ouvertes d'utilisation prolongée (jusqu'à 12 mois) sont en faveur du maintien de l'efficacité de XYREM au long cours et suggèrent également une augmentation de la réponse en fonction de la durée du traitement. Cependant, des études plus larges à long terme sont nécessaires pour prouver ce bénéfice probable, mais qui n'est pas clairement démontré.

Les effets à l'arrêt du traitement par XYREM n'ont pas été évalués de façon systématique lors d'études cliniques contrôlées. Une mise en garde sur des risques d'accès de cataplexie à des fréquences plus élevées et de survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement a été incluse dans le RCP.

Le profil de tolérance de XYREM est dose dépendant. Il convient de souligner la faible marge de sécurité entre la dose maximale recommandée de 9 g/jour et la dose de 18 g produisant des effets toxiques. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des troubles du sommeil, de sensations de vertige, des nausées et de la somnolence. XYREM peut également provoquer une dépression respiratoire.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La narcolepsie est une maladie chronique, plus ou moins handicapante selon le degré de sévérité. Elle est considérée comme une maladie orpheline au regard du nombre de malades qui en sont atteints. La cataplexie est un des symptômes principaux de la narcolepsie. Elle consiste en un brusque relâchement du tonus musculaire sans altération de la conscience. Les attaques de cataplexie augmentent les risques d'accidents graves chez les patients narcoleptiques et sont considérées comme un des deux symptômes invalidants de la narcolepsie.

XYREM est un traitement symptomatique qui réduit la fréquence des crises de cataplexie chez les patients narcoleptiques.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt de santé publique

La cataplexie est une affection parfois grave, altérant sévèrement la qualité de vie d'une partie des personnes qui en sont atteintes. Cette sous-population, relevant d'une prise en charge médicamenteuse, représente toutefois un poids de santé publique faible.

La prise en charge thérapeutique de la cataplexie pourrait avantageusement être codifiée et améliorée. Bien qu'importante pour la sous-population concernée, cette amélioration ne constitue pas pour autant un besoin de santé publique prioritaire.

Compte tenu des données concernant la prise en charge des patients cataplexiques ainsi que des résultats des essais cliniques réalisés avec XYREM et avec d'autres traitements et en tenant compte de leur transposabilité à la pratique clinique, il n'existe pas d'arguments suffisants pour attendre de XYREM qu'il améliore l'état de santé de la population des patients cataplexiques.

En conséquence, XYREM n'a pas d'ISPA.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission considère que XYREM apporte une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau faible (ASMR IV) dans la prise en charge habituelle de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les symptômes de la narcolepsie nécessitent un traitement médical bien codifié.

▶ les attaques de sommeil : le traitement repose sur des règles d'hygiène de vie (siestes programmées) et sur un traitement médical. Le traitement médical de première intention repose sur la prescription de molécules éveilleuses constituées par le modafinil (MODIODAL). Si le MODIODAL s'avère inefficace, le méthylphénidate (RITALINE, CONCERTA) est proposé.

▶ les attaques de cataplexies : suivant la fréquence des crises, plusieurs attitudes sont envisagées : une abstention thérapeutique (si les patients sont peu symptomatiques et avec des cataplexies peu gênantes, en général partielles) ou un traitement médical.

Le traitement médical repose, du fait d'un accord professionnel, sur l'utilisation empirique des antidépresseurs (sérotoninergiques, tricycliques) dont l'efficacité est mal documentée^{3,4} et qui

³ Vignatelli L, D'Alessandro R, Candelise L. Antidepressant drugs for narcolepsy (Reviews). The Cochrane Collaboration. *The Cochrane Library* 2006, Issue 2.

n'ont pas l'AMM dans cette indication. XYREM est à ce jour le seul médicament à avoir l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Son mécanisme d'action est inconnu, mais les études réalisées contre placebo montrent l'efficacité de ce produit sur la réduction du nombre d'attaques de cataplexies avec maintien dans le temps.

4.4. Population cible

La population cible de XYREM est représentée par la population adulte souffrant de narcolepsie avec des attaques cataplexie qui, selon leur fréquence et leur sévérité, nécessitent un traitement.

La prévalence de la narcolepsie est estimée à 50 pour 100 000 habitants^{5,6,7}.

Cette pathologie est largement sous diagnostiquée, vraisemblablement pour deux raisons :

- les symptômes de la narcolepsie sont mal identifiés par des médecins non spécialistes et peuvent être confondus avec des symptômes associés à d'autres pathologies plus fréquentes ;
- les patients ayant des symptômes légers et peu handicapants ne cherchent pas à être traités.

Ainsi, il est généralement estimé qu'environ seulement 20% des malades narcoleptiques sont diagnostiqués⁸.

La prévalence de la cataplexie chez les patients narcoleptiques varie dans la littérature de 70 à 90%. Cependant, seuls 30 % des patients atteints de narcolepsie ont des attaques de cataplexie qui selon, leur fréquence et leur sévérité, nécessitent un traitement⁹.

Dans ce contexte, la population cible est estimée au maximum à 1800 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

La Commission note que la commercialisation de XYREM est conditionnée par un plan de gestion du risque afin de contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi, notamment le risque de dépression respiratoire, d'effet rebond potentiel et de sevrage, ainsi que les risques d'abus ou de mésusage.

⁴ Houghton W C., Scammell T E., Thorpy M. Pharmacotherapy for cataplexy. *Sleep Medicine Reviews* (2004) 8, 355-366.

⁵ Ohayon MM et al. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population; *Neurology* 2002, 58. 1826-1833.

⁶ Référentiel National – Collège des Enseignants de Neurologie – Version du 30/08/02

⁷ Dement WC, Zarcone V, Varner V et coll. The prevalence of narcolepsy. *Sleep Res* 1972, 1, 148.

⁸ Overeems S, Mognot E, Van Dijk JG, Lammers GJ. Narcolepsy : Clinical features, new pathological insights and future perspectives. *J. Clin Neurophysiol.* 2001; 28: 78-105

⁹ European public assesment report. EMEA. Scientifique Discussion. XYREM. INN:Sodium oxybate - Published 22/11/05
Available from : <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xyrem/xyrem.htm>