



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

24 octobre 2007

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 (procédure centralisée)

Date de désignation médicament orphelin : 3 février 2003

Spécialité agréée à l'usage des collectivités

Motif de la demande : Modification du libellé d'indication (rectificatif d'AMM du 1 mars 2007) : « Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie ».

Ce nouveau libellé d'indication remplace l'indication précédente : « Traitement de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie » (AMM, 13 octobre 2005).

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

oxybate de sodium

1.2. Indication (AMM du 1^{er} mars 2007)

Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie.

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 1 à 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 seringue de 10 ml ainsi que deux godets doseurs de 90 ml sont fournis avec XYREM. Chaque dose doit être diluée dans 60 ml d'eau dans un verre doseur avant l'ingestion.

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. Il est recommandé de préparer simultanément les deux doses de XYREM avant d'aller se coucher. Une seringue graduée ainsi que deux godets doseurs munis d'un bouchon de sécurité/enfant sont fournis avec XYREM. Chaque dose mesurée de XYREM doit être versée dans le godet doseur dans 60 ml d'eau.

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

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

| | Indications thérapeutiques |
|----------------------------------|--|
| MODIODAL 100 mg (modafinil) | <ul style="list-style-type: none">• Narcolepsie avec ou sans cataplexie.- Dans les formes typiques de narcolepsie avec cataplexie, le diagnostic est clinique.- Dans les formes atypiques de narcolepsie et dans les hypersomnies idiopathiques, le diagnostic clinique doit être confirmé par :<ul style="list-style-type: none">o un enregistrement polygraphique du sommeil (EPS) au minimum de nuit ou sur 24 heures (à l'hôpital ou en ambulatoire avec le système Holter) eto un test itératif de latence d'endormissement (TILE), réalisés par un centre d'exploration du sommeil. |
| | <ul style="list-style-type: none">• Hypersomnies idiopathiques.• 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 éveillants ou, dans de très rares cas, malgré le recours à une orthèse d'avancement mandibulaire ou une chirurgie d'avancement bi-maxillaire. Ce diagnostic devra être confirmé par un enregistrement polygraphique au cours du sommeil afin de vérifier la bonne correction des événements respiratoires et l'absence de fragmentation résiduelle du sommeil permettant d'éliminer une autre cause de somnolence diurne excessive. |
| RITALINE 10 mg (méthylphénidate) | <ul style="list-style-type: none">• Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de six ans, sans limite supérieure d'âge. |
| | <ul style="list-style-type: none">• Traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. |

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

- Rappel : efficacité anti-cataplexique (conclusion de l'avis de la CT du 10/05/2006)

L'efficacité anti-cataplexique de l'oxybate de sodium (XYREM) a été évaluée dans une étude contrôlée versus placebo (étude OMC-GHB-2) réalisée 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 à la dose de 3 g/j, - 10 à 6 g/j et -16 à 9 g/jour contre - 4 dans le groupe placebo, $p < 0,05$). 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 non 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, des sensations de vertige, des nausées et de la somnolence. XYREM peut également provoquer une dépression respiratoire.

- Efficacité sur la somnolence diurne excessive

Le dossier clinique s'appuie sur deux nouvelles études comparatives (étude OMC-SXB-15 et étude OMC-SXB-22), d'une durée de 8 semaines.

L'étude OMC-SXB-15 a été réalisée chez 246 patients (âge moyen $40,5 \pm 15,3$ ans ; 34,6% femmes) ayant une narcolepsie typique¹ définie selon les critères de l'American Sleep Disorders. Les patients ont été randomisés et ont reçu soit du placebo, soit XYREM aux doses de 4,5g/jour, 6 g/jour ou 9g/jour 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 maintenus chez 78% des patients.

Les principaux critères d'évaluation ont été :

- la somnolence diurne excessive, évaluée par l'échelle d'Epworth (Epworth Sleepiness Scale : score ESS)
- la réponse au traitement, évaluée par l'investigateur à l'aide d'une échelle d'impression clinique globale (Clinical Global Impression of Change : CGI-change).

Les critères secondaires incluaient :

- la latence d'endormissement au test de maintien de l'éveil (Maintenance Wakefulness Test : score MWT)
- la fréquence hebdomadaire des attaques de cataplexie, des attaques de sommeil diurne et l'architecture interne du sommeil (enregistrement polygraphique du sommeil).

¹ On parle de narcolepsie typique lorsqu'il existe des attaques de sommeil associées à des attaques de cataplexies et/ou autre signe clinique, ou de narcolepsie atypique lorsque les cataplexies sont absentes du tableau clinique.

➤ **Résultats après 8 semaines de traitement de l'étude OMC-SXB-15 (ITT, n=246)²**

| | Placebo n=60 | Xyrem® 4,5 g/j n=68 | Xyrem® 6 g/j n=63 | Xyrem® 9 g/j n=55 |
|--|-----------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| Critère principal de jugement | | | | |
| <u>Echelle d'Epworth (de 0 à 24 points)^a</u> | | | | |
| Score médian initial | 17,3 | 17,5 | 17,9 | 17,9 |
| Evolution | - 0,5 | - 1,0 | - 2,0 | - 2,0 |
| p-value vs placebo* | - | NS | 0,001 | < 0,001 |
| CGI-c: Patients répondeurs** | | | | |
| Nombre de sujets (%) | 13 (21,7) | 32 (47,1) | 30 (47,6) | 30 (54,4) |
| p-value vs placebo* | - | 0,002 | < 0,001 | < 0,001 |
| Critère secondaire de jugement | | | | |
| <u>Test de maintien de l'éveil : score MWT^b</u> | | | | |
| Latence médiane initiale (min) | 9,1 | 9,2 | 8,3 | 7,5 |
| Evolution | 0 | 0,9 | 0 | 2 |
| p-value vs placebo* | - | NS | NS | < 0,001 |
| <u>Attaques de sommeil (/semaine)</u> | | | | |
| Fréquence médiane initiale | 13,96 | 15,36 | 17,75 | 14,17 |
| Evolution | - 1,08 | - 2 | - 6 | - 4 |
| p-value vs placebo* | - | NS | < 0,001 | 0,006 |

NS = non significatif (p > 0,05)

* changement médian par rapport à la valeur initiale comparativement au placebo (p-value)

** les répondeurs ont été définis comme étant les patients très améliorés ou bien améliorés.

^a L'échelle de somnolence d'Epworth est une échelle d'autoévaluation validée, employée en clinique dans les troubles du sommeil, permettant d'explorer la somnolence diurne (Johns, 1991). Elle comporte huit situations différentes susceptibles d'entraîner l'endormissement, cotées de 0 à 3. Le score va de 0 à 24. Un score total **inférieur à 11** : somnolence normale, **de 11 à 14** : Somnolence légère, **de 15 à 18** : Somnolence modérée, **de 18 à 24** : Somnolence excessive.

^b Le test de maintien de l'éveil (score MWT) permet de mesurer objectivement la somnolence diurne, en conditions expérimentales (Littner et al., 2005). Il consiste à mesurer la latence d'endormissement (définie par des critères EEG), à plusieurs reprises dans la journée et dans des conditions standardisées, en demandant au sujet de résister au sommeil. On considère qu'il existe une somnolence pathologique si la latence moyenne d'endormissement est inférieure à 11 minutes. Une latence d'endormissement ≤ 5 min est suggestive d'une narcolepsie.

Après 8 semaines de traitement,

- le score de l'échelle de somnolence d'Epworth a été significativement amélioré dans les groupes XYREM 6 g/jour et 9 g/jour par rapport au groupe placebo mais pas dans le groupe XYREM 4.5 g/jour.

- la latence d'endormissement n'a été améliorée de façon significative qu'à la dose de 9g/j.

- la proportion de sujets répondeurs au traitement (« très améliorés » ou « bien améliorés ») sur l'échelle CGI-c a été plus importante dans les 3 groupes traités par XYREM.

- l'enregistrement polygraphique du sommeil a montré un allongement significatif de la durée des stades 3 et 4 du sommeil sous XYREM 6 g/jour et 9 g/jour (p<0,001), associé à une augmentation de l'activité delta et un allongement de la durée moyenne du sommeil non paradoxal, en comparaison au placebo.

Le nombre d'éveils nocturnes a été réduit de façon significative sous XYREM aux posologies de 6 g/jour (p=0,005) et 9 g/jour (p=0,009). La durée totale médiane du sommeil a été allongée de 13 minutes à la dose de 6 g/jour et de 18 minutes à la dose de 9 g/jour (p=0,045).

² Patients randomisés ayant reçus au moins une dose du traitement de l'étude

L'étude OMC-SXB-22 a été réalisée chez 231 patients (âge moyen 40,5 ± 15,3 ans ; 34,6% femmes) ayant une narcolepsie stable sous modafinil (pour la somnolence diurne excessive) à la posologie de 200 – 600 mg/j. Les attaques de cataplexie n'ont pas été un critère d'inclusion des patients dans cette étude. Les patients ont été randomisés et ont reçu soit du placebo (arrêt du traitement par modafinil, soit du modafinil (poursuite du traitement par le modafinil à la posologie de 200 – 600 mg/j), soit l'oxybate de sodium (6g/j pendant 4 semaines, puis 9 g/j pendant 4 semaines) soit l'association oxybate de sodium + modafinil.

Le critère principal d'évaluation a été la latence d'endormissement au test de maintien de l'éveil (score MWT, Maintenance Wakefulness Test).

➤ Résultats de l'étude OMC-SXB-22 (ITT, n=231)

| | Placebo N=56 | Xyrem® N=55 | Modafinil N=63 | Xyrem® + modafinil N=57 |
|--|-----------------|------------------|-------------------|----------------------------|
| <u>Test de maintien de l'éveil</u> : score MWT | | | | |
| Latence médiane initiale (min) | 9,9 | 11,5 | 10,5 | 10,4 |
| Latence médiane finale (min) | 6,9 | 11,3 | 9,8 | 12,7 |
| Evolution | - 2,7 | 0,16 | - 0,6 | 2,3 |
| Significativité (p) * | - | <0,001 | 0,004 | <0,001 |

* la comparaison versus placebo a été réalisée sur les valeurs finales (au lieu du changement par rapport à la valeur initiale).

Le plan expérimental de cette étude ne permet pas d'apprécier l'effet de XYREM sur la somnolence diurne excessive dans le cadre strict de l'indication de l'AMM (population ayant une narcolepsie avec des attaques cataplexie). De plus, le CHMP considère que cette étude ne permet pas de comparer XYREM au modafinil sur la somnolence diurne excessive chez les patients narcoleptiques.

3.2. Tolérance

Le profil de tolérance de XYREM observé dans ces nouvelles études est conforme aux effets attendus et observés dans les études précédentes.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont, les vertiges, les nausées et les céphalées, survenant chez 10 à 20 % des patients.

D'autres effets peuvent être rencontrés en particulier un effet dépresseur respiratoire justifiant une surveillance étroite des patients ayant un syndrome d'apnée du sommeil ou d'autres troubles respiratoires.

Un syndrome de sevrage associé à un rebond (augmentation de la fréquence des attaques de cataplexies) est possible à l'arrêt brutal de XYREM.

Le risque essentiel est également celui du mésusage, essentiellement non médical. L'usage de XYREM peut être détourné dans le cadre d'une utilisation festive, d'un dopage (augmentation de la masse musculaire), d'une soumission clinique (utilisation criminelle), d'un abus (pharmacodépendance) ou d'une tentative de suicide (2 cas de suicides au cours des études cliniques non attribués au produit). Néanmoins, les résultats de l'enquête nationale sur le suivi des cas de soumissions chimiques (usage criminel ou délictuelle) et substances psychoactives rendus publiques le 26 Juillet 2005 montrent que sur 258 notifications de soumissions cliniques, 119 ont été considérées comme avérées, parmi lesquelles le gamma-hydroxybutyrate (oxybate de sodium) a été retrouvé dans 6 cas.

La Commission de la Transparence rappelle 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.

3.3. Conclusion

Les nouvelles données présentées (étude OMC-SXB-15) ont montré un effet positif de XYREM (administré à la posologie de 4,5g/jour, 6 g/jour ou 9g/jour répartie en deux prises nocturnes identiques pendant 8 semaines) sur la somnolence diurne excessive chez des patients ayant une narcolepsie avec des attaques de cataplexie. Cependant, la quantité d'effet observée avec ce traitement a été modeste (réduction médiane de la somnolence diurne excessive de - 2 points dans le groupe XYREM aux posologies de 6 g et 9 g/j *versus* - 0,5 point dans le groupe placebo, sur une échelle de sommeil d'Epworth – ESS de 0 à 24 points). Une amélioration 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), a été observée de façon significative aux trois posologies de XYREM (50% de répondeurs en moyenne *versus* 22% dans le groupe placebo). La quantité d'effet maximale ne survient qu'à la dose maximale recommandée (9 g/jour).

L'effet de XYREM sur la somnolence diurne excessive a été également apprécié (étude OMC-SXB-22) chez des patients ayant une narcolepsie stable sous modafinil (pour la somnolence diurne excessive) à la posologie de 200 – 600 mg/j. Cependant, les attaques de cataplexie n'ont pas été un critère d'inclusion des patients dans cette étude. Par conséquent, cette étude ne permet pas d'apprécier l'effet de XYREM sur la somnolence diurne excessive dans le cadre strict de l'indication de l'AMM (population ayant une narcolepsie avec des attaques cataplexie). De plus, cette étude ne permet pas de situer XYREM par rapport au modafinil, traitement actuel de référence de la somnolence diurne excessive chez les patients narcoleptique avec ou sans cataplexie.

Le profil de tolérance de XYREM observé dans ces nouvelles études est conforme aux effets attendus et observés dans les études précédentes. XYREM a un profil de tolérance de 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.

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 se caractérise par deux symptômes cardinaux : la somnolence diurne excessive et les attaques de cataplexie. Elle est considérée comme une maladie orpheline au regard du nombre de malades qui en sont atteints.

XYREM entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

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

Intérêt de santé publique

La narcolepsie avec cataplexie représente un fardeau de santé publique faible (maladie rare).

L'amélioration de sa prise en charge s'inscrit dans le cadre d'une priorité de santé publique établie (plan maladies rares).

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence d'un impact de XYREM sur la morbi-mortalité liées à cette maladie, par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle séparée des principaux symptômes de la narcolepsie que sont l'hypersomnolence diurne et la cataplexie.

De plus, malgré l'encadrement strict de la prescription de XYREM, des préoccupations de santé publique liées au risque de détournement de l'utilisation de ce médicament, subsistent.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour XYREM.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier l'amélioration du service médical rendu (ASMR IV) attribuée à XYREM dans le précédent avis (avis de la Commission de la transparence du 10 mai 2006).

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 le modafinil (MODIODAL). Si le modafinil 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 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 et un effet positif sur la somnolence diurne excessive.

Cependant, dans la narcolepsie atypique (lorsque les cataplexies sont absentes du tableau clinique) le traitement de référence reste la prescription du modafinil. XYREM n'a pas l'AMM dans le traitement de la somnolence diurne excessive isolée.

4.4. Population cible

Les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de la population cible par rapport à celle mentionnée dans l'avis précédent de la Commission (avis du 10/05/2006).

« 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 ».

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

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>

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.