



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 JUILLET 2021

oxybate de sodium

XYREM 500 mg/ml, solution buvable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans pharmacorésistants.

Avis défavorable au remboursement en l'absence de pharmacorésistance.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants de 7 ans et plus pharmacorésistants.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adolescent, seul le méthylphénidate à libération immédiate (RITALINE 10 mg, comprimé sécable) dispose d'une AMM en traitement de 2^{ème} intention de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'échec du modafinil (MODIODAL). Selon le consensus

français de 2017¹, la prise en charge de la narcolepsie chez l'enfant et l'adolescent repose sur les mêmes traitements psychostimulants et anti-cataplectiques de première et de seconde intention que chez l'adulte. Les molécules suivantes sont ainsi citées en usage hors AMM chez l'enfant et l'adolescent :

- le modafinil (MODIODAL) dans le traitement de la somnolence diurne excessive (SDE)
- le méthylphénidate en forme à libération prolongée pour le traitement de la narcolepsie chez les enfants de plus de 6 ans,
- les antidépresseurs.

Place du médicament

XYREM (oxybate de sodium) est une option thérapeutique dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans pharmacorésistants.

XYREM (oxybate de sodium) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique en l'absence de pharmacorésistance.

Motif de l'examen	Extension d'indication chez l'enfant
Indication concernée	XYREM (oxybate de sodium) est indiqué dans le traitement de la narcolepsie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans, présentant une cataplexie.
SMR	<p>- IMPORTANT uniquement dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans <u>pharmacorésistants</u> ;</p> <p>- INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'extension d'indication AMM correspondant aux enfants de 7 ans et plus et adolescents non pharmacorésistants.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'oxybate de sodium par rapport au placebo évaluée au cours d'une étude de retrait de traitement randomisée en double aveugle sur 2 semaines chez des enfants de 7 ans et plus et des adolescents atteints de narcolepsie avec cataplexie : <ul style="list-style-type: none"> o sur le critère de jugement principal de variation du nombre médian de crises de cataplexie hebdomadaires avec une différence cliniquement pertinente (0 crise dans le groupe oxybate de sodium versus 12,7 dans le groupe placebo ; p=0,0002), et ; o sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés cliniques de score CGIc d'impression globale de changement de la sévérité des cataplexies et d'échelle de somnolence diurne ESS (CHAD) - de l'absence de données versus comparateur actif dans un contexte où la moitié des patients (50 %) avaient reçu des traitements antérieurs par stimulants (principalement du méthylphénidate et du modafinil) puis de façon concomitante tout au long de l'étude, - du profil de tolérance en pédiatrie similaire à celui déjà connu chez l'adulte et marqué notamment par le risque de dépression respiratoire, d'état dépressif et de risque suicidaire ainsi que les risques d'abus ou de mésusage, - de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, - de la couverture seulement partielle du besoin médical par des alternatives thérapeutiques recommandées, dont certaines hors AMM, <p>la Commission considère que XYREM (oxybate de sodium) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans pharmacorésistants.</p>
ISP	XYREM n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de l'efficacité de XYREM (oxybate de sodium) par rapport au placebo évaluée à court terme (2 semaines) au cours d'une étude de retrait chez les enfants de 7 ans et plus et adolescents, - de l'absence de données disponibles par rapport à un comparateur actif dans un contexte où la moitié des patients (50 %) de l'étude précitée avaient reçu des traitements antérieurs par stimulants (principalement du méthylphénidate (21 %) et du modafinil (17 %)) puis de façon concomitante tout au long de l'étude, - du profil de tolérance en pédiatrie similaire à celui déjà connu chez l'adulte marqué notamment par le risque de dépression respiratoire, d'état dépressif et de risque suicidaire ainsi que les risques d'abus ou de mésusage, - des modalités d'administration du médicament en deux prises fractionnées (au coucher et 2,5 à 4 heures plus tard) pouvant induire des difficultés d'observance des patients, <p>la Commission considère que XYREM (oxybate de sodium) est une option thérapeutique dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans pharmacorésistants.</p> <p>Dans les autres situations de l'extension d'indication AMM correspondant aux enfants de 7 ans et plus et adolescents non pharmacorésistants, XYREM (oxybate de sodium) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.</p>

Population cible	La population cible de XYREM (oxybate de sodium) dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans pharmacorésistants est estimée au maximum à 324 patients .
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Compte tenu de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision d'instauration du traitement par XYREM (oxybate de sodium) devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge de la narcolepsie.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de XYREM 500 mg/ml, solution buvable (oxybate de sodium) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans.

Cette extension d'indication a été obtenue le 12 novembre 2020.

Initialement, XYREM (oxybate de sodium) a obtenu l'AMM en 2005 dans l'indication « Traitement de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie ». Dans son avis d'inscription du 10 mai 2006 sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, la Commission avait octroyé à XYREM (oxybate de sodium) un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu de niveau faible (ASMR IV) dans la prise en charge dans cette indication.

En 2007, la Commission a évalué une **modification du libellé d'indication d'AMM** de XYREM (oxybate de sodium) selon le libellé actuel, chez l'adulte : « Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie ». Ce libellé a été modifié sur la base de deux études comparatives évaluant l'efficacité de l'oxybate de sodium sur la somnolence diurne excessive chez des patients ayant une narcolepsie avec des attaques de cataplexie (première étude) et chez des patients ayant une narcolepsie stable sous modafinil (seconde étude). La Commission a estimé que les nouvelles données présentées n'étaient pas de nature à modifier les conclusions précédentes et a octroyé un SMR important et une ASMR IV à XYREM (oxybate de sodium) dans cette nouvelle indication.

Enfin, la Commission a rendu le 25 janvier 2017² un avis favorable à la demande d'inscription de XYREM (oxybate de sodium) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, au vu de l'évaluation de l'inscription sur la liste des collectivités et dans un contexte où XYREM (oxybate de sodium) était déjà mis à dispensation en ville depuis sa commercialisation par le circuit de rétrocession des pharmacies à usage intérieur. Cet avis comportait également des modifications de RCP. A la date de cet avis, XYREM (oxybate de sodium) est toujours inscrit sur la liste de rétrocession sans dispensation par les officines de ville.

A noter que deux avis d'inscription^{3, 4} de génériques de XYREM (oxybate de sodium) sur les listes collectivités ont également été rendus par la Commission le 8 janvier 2020 (les spécialités OXYBATE DE SODIUM KALCEKS 500 mg/ml, solution buvable et OXYBATE DE SODIUM REIG JOFRE 500 mg/ml, solution buvable). Ces génériques sont également inscrits sur la liste de rétrocession.

Pour rappel, XYREM (oxybate de sodium) est un médicament stupéfiant dont la prescription est limitée à 4 semaines et dont la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Cette spécialité fait également l'objet d'un suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance associé à la mise à disposition de documents d'information de minimisation du risque à destination des prescripteurs et des patients⁵.

² Avis de la Commission de la Transparence du 27 janvier 2017 de XYREM (oxybate de sodium) https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15834_XYREM_QD_INS_Avis2_CT15834.pdf [accédé le 09/06/2021]

³ Avis de la Commission de la Transparence du 8 janvier 2020 d'OXYBATE DE SODIUM KALCEKS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18170_OXYBATE_DE_SODIUM_KALCEKS_PIS_INS_AvisDef_CT18170.pdf [accédé le 09/06/2021]

⁴ Avis de la Commission de la Transparence du 8 janvier 2020 d'OXYBATE DE SODIUM REIG JOFRE https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18225_OXYBATE_DE_SODIUM_REIG_JOFRE_PIS_INS_AvisDef_CT18225.pdf [accédé le 09/06/2021]

⁵ <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/oxybate-de-sodium> [accédé le 09/06/2021]

02 INDICATIONS

« Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes, **les adolescents et les enfants à partir de 7 ans**, présentant une cataplexie. »

03 POSOLOGIE

« Adulte »

La dose initiale recommandée est de 4,5 g/jour d'oxybate de sodium à fractionner en deux prises de 2,25 g/dose. La posologie doit être individualisée en fonction de l'efficacité et de la tolérance (voir rubrique 4.4 du RCP) jusqu'à une posologie maximale de 9 g/jour 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). Un minimum de 1 à 2 semaines est recommandé entre chaque augmentation de dose. 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 (voir rubrique 4.4 du RCP).

Des doses uniques de 4,5 g ne doivent pas être administrées sauf si le patient a atteint cette dose après une période d'adaptation posologique.

Si l'oxybate de sodium et le valproate sont utilisés de façon concomitante (voir rubrique 4.5), une diminution de 20 % de la dose d'oxybate de sodium est recommandée. La dose initiale recommandée pour l'oxybate de sodium, quand il est utilisé concomitamment avec le valproate est de 3,6 g/jour, administrée par voie orale en 2 doses égales d'approximativement 1,8 g. Si l'utilisation concomitante est justifiée, la réponse du patient et la tolérance doivent être suivies et la dose adaptée en conséquence (voir rubrique 4.4 du RCP).

Population pédiatrique

Adolescents et enfants à partir de 7 ans et avec un poids corporel minimum de 15 kg :

XYREM est administré par voie orale deux fois par nuit. Les recommandations posologiques sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Oxybate de sodium - Dose initiale et schéma de titration recommandés pour les patients pédiatriques

Poids du patient	Dose journalière totale initiale (prise en 2 doses fractionnées) *	Schéma de titration (jusqu'à effet clinique)	Dose journalière maximale recommandée
15 kg - < 20 kg	≤ 1 g/jour	≤ 0,5 g/jour/semaine	0,2 g/kg/jour
20 kg - < 30 kg	≤ 2 g/jour	≤ 1 g/jour/semaine	
30 kg - < 45 kg	≤ 3 g/jour	≤ 1 g/jour/semaine	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/jour	≤ 1,5 g/jour/semaine	9 g/jour

*Au coucher et 2,5 à 4 heures plus tard. Pour les enfants qui dorment plus de 8 heures par nuit, l'oxybate de sodium peut être administré après le coucher, tandis que l'enfant est au lit, en deux doses fractionnées égales à 2,5 à 4 heures d'intervalle.

La dose doit être progressivement ajustée jusqu'à l'effet recherché en tenant compte de l'efficacité et de la tolérance (voir rubrique 4.4). Un minimum d'une à deux semaines est recommandé entre les paliers d'adaptation posologique. Les recommandations posologiques de l'oxybate de sodium pour les patients pédiatriques (dose initiale, schéma de titration et dose maximale) sont basées sur le poids. Par conséquent, les patients doivent vérifier leur poids à intervalles réguliers, en particulier au cours de la titration pour s'assurer que la dose d'oxybate de sodium appropriée est administrée.

La dose journalière maximale recommandée est de 0,2 g/kg/jour chez les patients pédiatriques pesant moins de 45 kg. Pour les patients pédiatriques pesant 45 kg ou plus, la dose journalière totale maximale est 9 g/jour.

Si l'oxybate de sodium et le valproate sont utilisés de façon concomitante (voir rubrique 4.5 du RCP), une diminution de 20 % de la dose d'oxybate de sodium est recommandée, par ex. 4,8 g/jour au lieu de 6 g/jour.

La sécurité et l'efficacité de l'oxybate de sodium chez les enfants de moins de 7 ans n'ont pas encore été établies et, par conséquent, l'oxybate de sodium n'est pas recommandé en dessous de 7 ans. Les enfants de moins de 15 kg ne doivent pas recevoir d'oxybate de sodium.

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 au moment du coucher. Une seringue graduée ainsi que deux godets doseurs de 90 mL et deux bouchons de sécurité enfant sont fournis avec XYREM. Chaque dose mesurée de XYREM doit être versée dans un godet doseur et diluée dans 60 mL d'eau avant absorption. L'alimentation réduisant significativement la biodisponibilité de l'oxybate de sodium, les patients tant adultes que pédiatriques doivent prendre leur repas au minimum plusieurs (2-3) heures avant la première prise de XYREM. Les patients adultes et pédiatriques doivent toujours observer le même délai entre la prise du traitement et le repas. Les doses doivent être utilisées dans les 24 heures suivant leur préparation ou être jetées.

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 (voir rubrique 4.4 du RCP).

Si le patient arrête de prendre le médicament pendant plus de 14 jours consécutifs, le traitement doit être réinitialisé à la posologie la plus faible.

Populations particulières

Patients âgés

L'apparition de troubles des fonctions motrices ou cognitives doit être recherchée chez les sujets âgés traités par l'oxybate de sodium (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisants hépatiques

La posologie initiale doit être réduite de moitié chez tous les patients insuffisants hépatiques et les effets de chaque augmentation posologique devront être surveillés avec attention (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisants rénaux

Tous les patients insuffisants rénaux devront suivre des recommandations afin de réduire leur consommation de sodium (voir rubrique 4.4 du RCP). »

04 BESOIN MEDICAL

La narcolepsie est une maladie chronique rare affectant la vigilance et la régulation du sommeil, avec une prévalence estimée à environ 1 / 2 800⁶. Chez les enfants, les chiffres restent méconnus, avec une prévalence estimée entre 0,025% et 0,05%^{7,8}. Parmi ceux-ci, 50 à 70 % seraient concernés par des crises avec cataplexie^{7,9}.

Deux types de narcolepsie existent :

- **la narcolepsie de type I** correspondant à un syndrome de déficit en hypocrétine, caractérisé par une somnolence excessive **et des cataplexies**
- La narcolepsie de type II sans cataplexie et avec des niveaux normaux d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalorachidien

La narcolepsie de type I est caractérisée par une somnolence diurne excessive (SDE) associée à des accès irrépessibles de sommeil qui apparaissent généralement à l'adolescence. Les attaques de cataplexie, correspondant à une diminution brutale du tonus musculaire partielle ou générale sans perte de conscience, sont également caractéristiques de cette maladie étant présentes chez plus de deux tiers des patients. Plus rarement, la narcolepsie peut être responsable de paralysies du sommeil (impossibilité de parler ou de bouger au réveil ou à l'endormissement), d'hallucinations, de conduites automatiques, de troubles de la mémoire et du sommeil nocturne (réveils nocturnes fréquents, syndrome des jambes sans repos, troubles respiratoires du sommeil, syndrome de retard de phase du sommeil, cauchemars et somnambulisme).

L'ensemble de ces symptômes peuvent rendre cette maladie très invalidante particulièrement chez l'enfant et l'adolescent avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients et des aidants.

Par conséquent, un diagnostic précoce accompagné d'un traitement approprié est fondamental pour permettre aux enfants ou aux adolescents atteints de narcolepsie d'obtenir des résultats scolaires normaux et de réduire leur handicap social¹⁰.

► **Prise en charge de la narcolepsie avec cataplexie chez l'enfant et l'adolescent**

Les mesures d'hygiène du sommeil et d'éducation sont essentielles à la prise en charge de la maladie. Chez l'enfant et l'adolescent, la mise en place d'aménagements scolaires favorise son adaptation. La prise en charge et le suivi doivent être réalisés dans la mesure du possible dans un centre de référence ou de compétence narcolepsie-hypersomnie avec une expertise pédiatrique. En particulier, un suivi psychothérapeutique ainsi qu'un suivi endocrinien et métabolique sont indiqués chaque fois que nécessaire¹¹.

En complément des mesures d'hygiène du sommeil et d'éducation du patient, la stratégie thérapeutique de la narcolepsie avec cataplexie est essentiellement symptomatique¹¹.

La majorité des molécules actuellement disponibles dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie disposent d'une AMM réservée à l'adulte.

La stratégie thérapeutique actuelle de la narcolepsie avec cataplexie chez l'adulte (qui ne correspond pas à l'indication évaluée dans cet avis) est la suivante :

⁶ Orphanet. La narcolepsie cataplexie, maladie de Gélineau. Juillet 2006.

⁷ Serra L, Montagna P, Mignot E et al. Cataplexy features in childhood narcolepsy. *Mov Disord.* 2008 Apr 30 ; 23(6) :858-65.

⁸ Plazzi G, Clawges HM, Owens JA. Clinical Characteristics and Burden of Illness in Pediatric Patients with Narcolepsy. *Pediatr Neurol.* août 2018 ;85 :21-32.

⁹ Lecendreux M, Dauvilliers Y, Arnulf I, Franco P. Narcolepsie avec cataplexie chez l'enfant : particularités cliniques et approches thérapeutiques. *Revue Neurologique*, août 2008 ;164(8-9) :646-57

¹⁰ Xyrem-H-C-593-II-0076 : EPAR - Assessment Report – Variation

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xyrem-h-c-593-ii-0076-epar-assessment-report-variation_en.pdf [accédé le 09/06/2021]

¹¹ Lopez R, Arnulf I et al. French consensus. Management of patients with hypersomnia: Which strategy? *Rev Neurol* 2017 ; 173 :8-18.

Le modafinil (MODIODAL) est généralement considéré comme le traitement de première intention de la somnolence diurne et des accès de sommeil. Son efficacité dans la réduction des attaques de cataplexie ne fait en revanche pas l'objet d'un consensus.

Le méthylphénidate^{11,12} et la dexanfétamine (disponible sous ATU nominative) sont des traitements de deuxième intention en cas d'échec du modafinil (MODIODAL) ; leur utilisation est toutefois largement limitée en raison de leur mauvaise tolérance et par les détournements d'usage dont ils font l'objet.

La Commission a récemment évalué le 24 juin 2020¹³ la spécialité SUNOSI à base de solriamfetol indiquée pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie). La Commission lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR V uniquement en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles, dans l'indication de l'AMM. Elle a considéré que le SMR de SUNOSI (solriamfetol) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de son AMM dans la narcolepsie.

Le traitement symptomatique des attaques de cataplexie repose sur des antidépresseurs (hors AMM), l'oxybate de sodium (XYREM) et le pitolisant (WAKIX), qui disposent d'une AMM dans cette indication spécifique avec toutefois une utilisation limitée :

- l'oxybate de sodium (XYREM), en raison de son mauvais profil de tolérance et des risques importants de détournement et de pharmacodépendance, est indiqué en seconde intention.
- le pitolisant (WAKIX) a l'AMM depuis 2016 et la commission de la Transparence¹⁴ a considéré que l'absence de données démonstratives versus un comparateur actif sur la cataplexie, les données d'efficacité modeste et limitée versus placebo sur l'hypersomnie diurne et l'absence de données en cas d'échec ou d'intolérance aux alternatives ne permettaient pas de définir sa place dans la stratégie thérapeutique. La Commission avait octroyé à WAKIX (solriamfetol) un SMR modéré et une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. Enfin, les hypnotiques sont largement utilisés pour améliorer la qualité du sommeil nocturne¹⁵.

Concernant l'enfant et l'adolescent, objet du présent avis, seul le méthylphénidate à libération immédiate (RITALINE 10 mg, comprimé sécable) dispose d'une AMM en pédiatrie chez l'enfant de plus de 6 ans en traitement de 2^{ème} intention de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'échec du modafinil (MODIODAL) qui n'a pas l'AMM. Selon le consensus français de 2017¹¹, la prise en charge de la narcolepsie chez l'enfant et l'adolescent repose sur les mêmes traitements psychostimulants et anti-cataplectiques de première et de seconde intention indiqués chez l'adulte.

Au total, il persiste un besoin à disposer de nouveaux traitements autorisés efficaces, mieux tolérés et améliorant la qualité de vie des enfants et adolescents atteints de narcolepsie avec cataplexie. Le besoin médical est donc partiellement couvert dans cette indication.

¹²

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18481_RITALINE_RITALINE_LP_PIC_REEV_AvisDef_CT18481.pdf [accédé le 17/06/2021]

¹³ Avis de la Commission de la Transparence du 24 juin 2020 de SUNOSI

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18490_SUNOSI_PIC_INS_AvisDef_CT18490_EPI675.pdf [accédé le 09/06/2021]

¹⁴ Avis de la Commission de la Transparence du 29 juin 2016 de WAKIX

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14970_WAKIX_PIC_INS_Avis3_CT14970.pdf [accédé le 09/06/2021]

¹⁵ Billiard M, Bassetti C et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol 2006 ; 13 :1035-48.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de XYREM (oxybate de sodium) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants de 7 ans et plus.

05.1 Médicaments

Concernant l'enfant et l'adolescent, seul le méthylphénidate à libération immédiate (RITALINE 10 mg, comprimé sécable) dispose d'une AMM en pédiatrie chez l'enfant de plus de 6 ans en traitement de 2^{ème} intention de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'échec du modafinil (MODIODAL).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
RITALINE 10 mg, comprimé sécable (Chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate) Novartis Pharma	Non	Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans	Réévaluation SMR (24/06/2020)	Important (Pas d'ISP)	Sans objet	Oui

ASMR : Amélioration du Service Médicale Rendu ; *CPT : Classe Pharmaco-Thérapeutique ; DCI : Dénomination Commune Internationale ; SMR : Service Médical Rendu ; ISP : Intérêt de Santé Publique.

Malgré l'absence d'AMM pédiatrique des autres molécules indiquées dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie, le consensus français de 2017¹¹ rapporte cependant le fait que « la prise en charge de la narcolepsie chez l'enfant repose sur les mêmes traitements psychostimulants et anti-cataplectiques de première et de seconde intention que chez l'adulte avec un rapport bénéfice-risque qui semble comparable ». Les molécules suivantes sont ainsi citées en usage hors AMM chez l'enfant et l'adolescent :

- le modafinil (MODIODAL) dans le traitement de la somnolence diurne excessive (SDE),
- le méthylphénidate en forme à libération prolongée¹⁶ pour le traitement de la narcolepsie chez les enfants de plus de 6 ans,
- les antidépresseurs.

Bien qu'utilisées hors AMM chez l'enfant et l'adolescent, ces molécules sont toutefois recommandées et sont donc considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

La dexamfétamine est disponible dans le cadre d'une ATU nominative en France, toutefois l'utilisation des amphétamines et dérivés dans le traitement de la narcolepsie est peu courante en France.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de XYREM (oxybate de sodium) dans l'indication AMM évaluée est le médicament cité dans le tableau.

¹⁶ Le méthylphénidate LP n'a l'AMM que dans le TDAH et non dans la narcolepsie. Les spécialités à base de méthylphénidate à libération prolongée sont RITALINE LP, MEDIKINET LM, CONCERTA LP, QUASYM LP.
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique 10/40
Avis version définitive

Le MODIODAL (modafinil), le méthylphénidate sous forme LP et les antidépresseurs, tous recommandés en hors AMM, sont aussi considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

Aux États-Unis, l'indication validée par la FDA n'est pas superposable à l'AMM européenne ; le périmètre est plus large avec une indication de XYREM (oxybate de sodium) dans le traitement de la cataplexie ou de la somnolence diurne excessive chez les patients atteints de narcolepsie à partir de l'âge de 7 ans.

► 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
Royaume-Uni	Oui	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM
Belgique	Oui	Celle de l'AMM avec une restriction à 7 crises de cataplexie / semaines pendant 4 semaines consécutives
Espagne	Oui (produit à usage hospitalier uniquement)	Celle de l'AMM
Italie	Non* (produit à usage hospitalier uniquement)	Celle de l'AMM

*XYREM (oxybate de sodium) n'est pas inscrit sur les listes officielles de remboursement. Un remboursement est possible si une commission de professionnels de santé certifie le diagnostic de la narcolepsie avec cataplexie (plan thérapeutique). Cette étape est obligatoire et mène à la prise en charge du XYREM (oxybate de sodium).

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS CHEZ L'ADULTE

Date de l'avis (Motif de la demande)	10 mai 2006 Inscription Collectivités
Indication	« Traitement de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie. »
SMR	Le service médical rendu par cette spécialité est important.
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
ASMR	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.
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 1800 patients.

Date de l'avis (Motif de la demande)	24 octobre 2007 (Modification du libellé d'indication)
Indication	« Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie. »
SMR	Le service médical rendu par cette spécialité est important.
ASMR	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).
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
Population cible	Inchangée par rapport à 2006 : au maximum à 1 800 patients.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication pédiatrique de XYREM (oxybate de sodium) repose sur :

- une étude de phase II/III (étude 13-005)¹⁷ multicentrique, randomisée en double aveugle, versus placebo, de retrait de traitement, réalisée chez 106 enfants et adolescents d'âge ≥ 7 ans atteints de narcolepsie avec cataplexie ;
- une analyse groupée descriptive des données de pharmacocinétique issues de 4 études de pharmacocinétiques réalisées chez l'adulte (3 études chez des sujets sains et une étude chez des patients atteints de narcolepsie) et de l'étude 13-005 précitée réalisée chez l'enfant et l'adolescent (seul un échantillon sélectionné de 29 patients sur les 106 patients de l'étude ont été inclus dans l'analyse sans justification de cette sélection de patients) ; cette analyse avait pour objectif principal de développer un modèle pharmacocinétique permettant de décrire le profil de XYREM (oxybate de sodium) chez des patients pédiatriques atteints de narcolepsie avec cataplexie. Compte-tenu de ces éléments, les données de cette analyse ne seront pas détaillées.

Des données de la littérature^{18,19, 20, 21} ont également été fournies par le laboratoire parmi lesquelles :

- 3 études rétrospectives non comparatives réalisées chez un faible effectif de patients (n≤51)
- 1 étude prospective multicentrique non comparative réalisée chez un faible effectif de patients (n=24)

Compte tenu des limites méthodologiques de ces études, celles-ci ne seront pas détaillées.

¹⁷ Plazzi G, Ruoff C, Lecendreux et al. Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 ; 2 : 483-94.

¹⁸ Filardi M, Pizza F, Antelmi E et al. In-field assessment of sodium oxybate effect in pediatric type 1 narcolepsy: an actigraphic study. *Sleep*. 2018 Jun 1 ;41(6)

¹⁹ Lecendreux M, Poli F, Oudiette D et al. Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood narcolepsy with cataplexy: a retrospective study. *Sleep*. 2012 May 1;35(5):709-11

²⁰ Mansukhani MP, Kotagal S. Sodium oxybate in the treatment of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study. *Sleep Med*. 2012 Jun;13(6):606-10

²¹ Aran M., Einen M., Lin L., PLazzi G. et al. Clinical and Therapeutic Aspects of Childhood Narcolepsy-Cataplexy: A Retrospective Study of 51 Children. *Sleep*. 2010 ;11 : 1457–1464

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données d'efficacité chez l'adulte évaluées par la Commission

8.1.1.1 InSCRIPTION dans l'indication de cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie (Avis du 10 mai 2006²²)

« L'efficacité anti-cataplectique de l'oxybate de sodium a été évaluée dans deux études contrôlées versus placebo (OMC-GHB-2²³ et OMC-SXB-21²⁴) 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.

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).

²² Avis de la Commission de la Transparence du 10 mai 2006 de XYREM

<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032619.pdf> [accédé le 09/06/2021]

²³ 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.

²⁴ 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.

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. »

8.1.1.2 Modification du libellé d'indication dans le « Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie » (Avis du 24 octobre 2007²⁵)

« Efficacité sur la somnolence diurne excessive

Le dossier clinique s'appuie sur deux nouvelles études comparatives (étude OMC-SXB-15²⁶ 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 ± 15,3 ans ; 34,6% femmes) ayant une narcolepsie typique²⁷ 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).

➤ **Résultats après 8 semaines de traitement de l'étude OMC-SXB-15 (ITT, n=246)²⁸**

	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
<u>CGI-c: Patients répondeurs**</u>				
Nombre de sujets (%)	13 (21,7)	32 (47,1)	30 (47,6)	30 (54,4)

²⁵ Avis de la Commission de la Transparence du 24 octobre 2007 de XYREM

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4626_xyrem.pdf [accédé le 09/06/2021]

²⁶ Xyrem International Study Group. [Study OMC-SXB-15.] Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. Sleep Medicine. 2005. 6:415-421

²⁷ 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.

²⁸ Patients randomisés ayant reçus au moins une dose du traitement de l'étude

p-value vs placebo* - **0,002** **< 0,001** **< 0,001**

Critère secondaire de jugement

Test de maintien de l'éveil : score MWT^b

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

Attaques de sommeil (/semaine)

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 ($p = 0,045$).

L'étude OMC-SXB-22 a été réalisée chez 231 patients (âge moyen $40,5 \pm 15,3$ 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).

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. »

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité pour l'extension d'indication en pédiatrie (objet du présent avis)

Les données sont principalement issues d'une étude de phase II/III (étude 13-005) de retrait de traitement, multicentrique, randomisée en double aveugle, ayant évalué l'efficacité de l'oxybate de

sodium versus placebo chez des enfants et adolescents d'âge ≥ 7 ans atteints de narcolepsie avec cataplexie ;

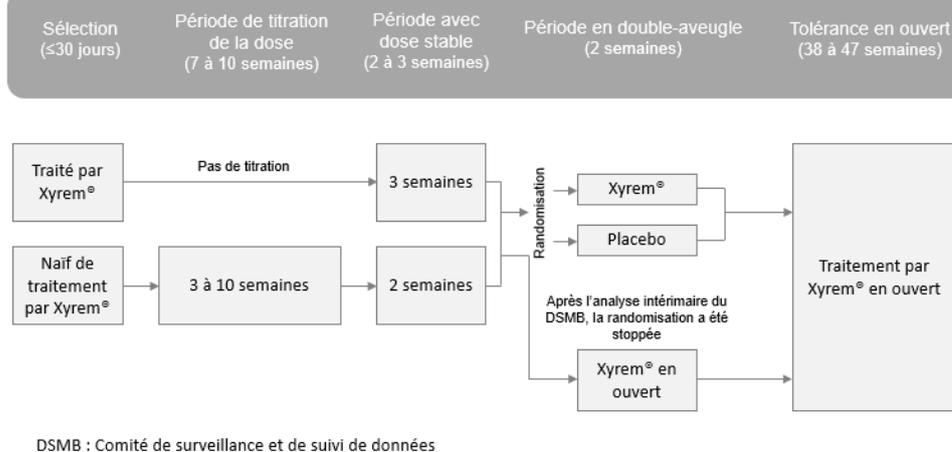
Référence	Etude 13-005 ¹⁷
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02221869
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'oxybate de sodium sur le traitement de la cataplexie chez des enfants et adolescents âgés de 7 à 17 ans atteints de narcolepsie avec cataplexie.
Type de l'étude	Etude de phase II/III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, comparative versus placebo. La randomisation a été stratifiée sur le groupe d'âge (7-11 ans et 12-16 ans), le statut vis-à-vis du traitement par oxybate de sodium au moment de la sélection (naïf ou prétraité) et la localisation géographique (Etats-Unis et autre).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 1er octobre 2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 10 février 2017 Etude conduite dans 30 centres dans 5 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 10 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge entre 7 et 16 ans ; - Diagnostic de narcolepsie avec cataplexie selon la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-2 ou ICSD-3²⁹) OU réalisation, avec l'autorisation du surveillant médical, d'un test itératif de latence à l'endormissement (TILE) pendant la visite de sélection, confirmant un diagnostic de narcolepsie avec cataplexie selon les critères ICSD-3³⁰ ; - Présence de l'antigène des leucocytes humains (HLA) DQB1 :0602 haplotype, déterminée avant l'initiation de l'étude ou lors de la sélection, OU taux d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ≤ 110 pg/mL au moment de la sélection. En l'absence de ces 2 critères, un panel d'experts de la narcolepsie pouvait confirmer le diagnostic de narcolepsie avec cataplexie selon les critères ICSD-3, permettant alors l'inclusion du patient ; - Antécédent d'au moins 14 attaques de cataplexies au cours d'une période de 2 semaines avec des symptômes significatifs de somnolence diurne excessive (SDE) avant l'instauration de tout traitement contre la narcolepsie ; - Les patients déjà traités par XYREM avant l'inclusion devaient avoir conservé les mêmes doses de XYREM (pas plus de 9 g/ nuit en deux administrations) et de stimulants pendant au moins 2 mois et avoir présenté une amélioration clinique de cataplexies selon l'avis de l'investigateur.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de traitement par XYREM avec arrêt de ce traitement en raison d'un manque d'efficacité ou de tolérance ; - Narcolepsie secondaire à une autre condition médicale (e.g. lésion du système nerveux central) ; - Syndrome des jambes sans repos nécessitant un traitement autre que des suppléments de fer ; - Hypothyroïdie non contrôlée ; - Antécédent de crises épileptiques ; - Antécédents de traumatisme crânien associé à une perte de conscience ; - Déficit en succinate-semi-aldéhyde déshydrogénase ; - Troubles respiratoires du sommeil avec : <ul style="list-style-type: none"> o présence d'apnée obstructive ou centrale du sommeil cliniquement significative, OU o indice d'apnées hypopnées (AHI) >5 pour les patients âgés de 7 à 11 ans et >10 pour les patients âgés de 12 à 17 ans, OU o la valeur la plus basse du taux de saturation en oxygène au cours de la nuit $\leq 85\%$, OU

²⁹ American Academy of Sleep Medicine (AASM). Central disorders of hypersomnolence. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition (ICSD-3), Darien, IL. American Academy of Sleep Medicine, 2014 :146, 155.

³⁰ L'ICSD-3 est la version actuelle de la classification internationale des troubles du sommeil. Les patients avec ou sans cataplexie sont classés dans 2 groupes distincts.

- hypoventilation cliniquement significative,
- Taux de saturation en oxygène, de jour et à l'air ambiant, mesurée par oxymétrie de pouls chez les patients éveillés <95% pendant au moins 5 minutes, OU patients présentant une difficulté respiratoire connue ou présumée, OU toute condition qui aurait pu compromettre la respiration du patient ;
- Antécédents de troubles psychiatriques (e.g. schizophrénie, paranoïa, manie, etc.) ;
- Antécédents récents de parasomnie cliniquement significative (e.g., somnambulisme, trouble du sommeil paradoxal, etc.) ;
- Risque de suicide (selon le *Columbia Suicide Severity Rating Scale* [C-SSRS]) ;
- Dépression cliniquement significative indépendante de la narcolepsie³¹ ;
- Utilisation de traitements agissant sur les cataplexies (e.g. inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline [IRSN], inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] ou antidépresseurs tricycliques [ATC]) moins d'un mois avant l'inclusion.

Schéma de l'étude



Traitements étudiés

L'étude a comporté 5 périodes :
Période de sélection (jusqu'à 30 jours) :
 L'éligibilité des patients à l'étude a été évaluée au cours de cette période. A l'issue de cette période :

- les patients naïfs de traitement par oxybate de sodium sont entrés dans la période de titration jusqu'à un maximum de 10 semaines ;
- les patients sous oxybate de sodium sont restés à dose stable et sont entrés dans la période de stabilisation de 2 à 3 semaines.

Période de titration (10 semaines maximum) :

Les patients naïfs de traitement par oxybate de sodium recevaient une dose d'initiation adaptée au poids en deux doses équivalentes pouvant être ajustée par pallier jusqu'à atteindre une dose optimale. La somme des deux doses ne pouvait pas dépasser un maximum comme détaillé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Posologies d'oxybate de sodium pour les patients naïfs en période de titration

Poids du patient	Dose d'initiation (2 doses équivalentes)	Paliers de titration	Dose maximale totale par nuit
< 30 kg	≤ 2 g/ nuit	≤ 1 g/ nuit/ semaine	6 g/ nuit
≥ 30 kg – < 45 kg	≤ 3 g/ nuit	≤ 1 g/ nuit/ semaine	7,5 g/ nuit
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/nuit	≤ 1,5 g/ nuit/ semaine	9 g/ nuit

Période de Stabilisation (2 à 3 semaines) :

- les patients de la période de titration ayant atteint une dose optimale continuaient à cette même posologie ;

³¹ en cas de T-score ≥ 65 sur le questionnaire CDI 2 : SR[S] une évaluation devait être réalisée par l'investigateur (si qualifié dans le domaine de la santé mentale) ou par l'investigateur assisté par un professionnel de la santé mentale pour exclure la dépression cliniquement significative

	<p>- les patients déjà traité par oxybate de sodium à l'inclusion maintenaient leur traitement selon la même dose. Ils étaient cependant autorisés à prendre l'oxybate de sodium à doses inégales sur les deux prises quotidiennes.</p> <p><u>Période en double aveugle</u> (2 semaines) : Les patients éligibles ont été randomisés selon un schéma 1 :1 pour recevoir les traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - oxybate de sodium à la même dose que la période de stabilisation ; - placebo. <p>Suite à l'analyse intermédiaire planifiée des 35 premiers patients qui ont terminé ou abandonné la phase en double aveugle, un amendement au protocole a été effectué afin d'intégrer un troisième groupe en ouvert traité par oxybate de sodium voie orale, en deux fois et espacées de 2,5 à 4 heures durant la nuit.</p> <p><u>Période de suivi en ouvert de la tolérance</u> (38 à 47 semaines) : Tous les patients ont reçu un traitement en ouvert par oxybate de sodium jusqu'à un maximum de 1 an. La prise en deux doses inégales était autorisée pour tous les patients, à l'exception des nuits ou les paramètres de pharmacocinétique devaient être mesurés. Une adaptation posologique était permise pour des problèmes liés à la tolérance ou à l'efficacité. L'augmentation de la dose d'oxybate de sodium était limitée à 1,5 g/nuit.</p> <p>Traitements reçus : les patients ont tous reçu le traitement par oxybate de sodium ou placebo administré par voie orale en deux fois espacées de 2,5 à 4 heures durant la nuit.</p> <p><u>Traitements concomitants autorisés</u> La prise de stimulants a été autorisé.</p>
Critère de jugement principal	<p>Variation du nombre hebdomadaire d'attaques de cataplexies entre les deux dernières semaines de la période de stabilisation et les deux semaines de la période en double aveugle³².</p> <p>Cette analyse a été faite dans la <u>population d'efficacité</u> correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant complété au moins 5 jours de traitement dans la période de traitement en double-aveugle.</p>
Principaux critères de jugement secondaires (Cf. Annexe : Analyse en sous-groupes du critère de jugement principal - population d'efficacité013)	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués entre la fin de la période de stabilisation et la fin de la période en double aveugle</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Score CGIc³³ pour l'évolution de la sévérité de la cataplexie ; 2. Score ESS (CHAD)³⁴. <p><u>Principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés considérés comme exploratoires et dont les résultats ne seront pas présentés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Score CGIc³³ pour l'évolution de la narcolepsie en général entre la fin de la période de stabilisation et la fin de la période en double aveugle ;

³² Ce critère a été évalué à l'aide d'un journal rempli quotidiennement par le patient.

³³ CGIc : Clinician Global Impression of Change = Impression globale de changement d'après le clinicien
L'échelle CGIc a été utilisée pour évaluer l'évolution de la sévérité de la cataplexie et l'évolution globale de la narcolepsie. C'est une échelle en 7 niveaux évalués par le clinicien qui sont les suivants : +3 = énormément amélioré, +2 = très amélioré, +1 = peu amélioré, 0 = inchangé, -1 = un peu aggravé, -2 = très aggravé, -3 = énormément aggravé.
Le score CGIc obtenu lors de la visite de référence constitue la note de base pour effectuer l'évaluation

³⁴ ESS (CHAD) : échelle de somnolence d'Epworth pour enfants et adolescents (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents) :

L'ESS (CHAD) est un questionnaire auto-administré comportant 8 questions sur l'activité quotidienne du jeune patient, qui fournit une mesure du niveau général de somnolence diurne ou de la propension moyenne à dormir au quotidien. Chaque activité est évaluée sur une échelle de Likert de 0 à 3 selon la probabilité de s'endormir en faisant l'activité considérée, avec 0 = ne s'endort jamais ; 1 = probabilité légère de s'endormir ; 2 = probabilité modérée de s'endormir et 3 = forte probabilité de s'endormir. Le score ESS peut varier de 0 à 24, plus la valeur est élevée plus le risque d'endormissement est important. On considère que le patient a une somnolence diurne excessive, lorsque le score ESS est supérieur à 10.

	<ul style="list-style-type: none"> - Qualité de vie, mesurée par les scores physique et psychosocial du questionnaire SF-10³⁵) entre la fin de la période de stabilisation et la fin de la période en double aveugle ; - Variation du pourcentage de jours d'école manqués entre les deux dernières semaines de la période de stabilisation et les deux semaines de la période en double aveugle ; - Le score PGlc³⁶ pour l'évolution de la narcolepsie en général entre la fin de la période de stabilisation et la fin de la période en double aveugle.
Taille de l'échantillon	<p>Sur la base d'une analyse des essais antérieurs réalisés chez l'adulte^{23, 26}, afin de mettre en évidence une différence d'au moins 40% entre les deux groupes de traitement sur le critère de la variation du nombre hebdomadaire moyen de cataplexies entre les deux dernières semaines de la période de stabilisation et les deux semaines de la période en double aveugle, avec une puissance de 80% et un risque alpha bilatéral de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 35 patients par groupe soit 70 patients au total à randomiser dans la période de traitement en double-aveugle.</p> <p>L'objectif est de recruter environ 30 sujets sous oxybate de sodium à l'inclusion de l'étude sur les 100 sujets prévus. Les autres sujets recrutés seront naïfs d'oxybate de sodium au début de l'étude.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Méthode d'analyse statistique du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <p>Pour le critère de variation du nombre hebdomadaire de cataplexies (critère de jugement principal) et l'évolution du score ESS (CHAD) (critère de jugement secondaire hiérarchisé), la comparaison entre les groupes de traitement a été réalisée en utilisant un test non paramétrique (ANCOVA).</p> <p>Pour le score CGlc évaluant la sévérité de la cataplexie, la comparaison entre les deux groupes a été réalisée à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).</p> <p><u>Analyse hiérarchisée pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés</u></p> <p>Le critère principal et deux critères de jugement secondaires ont été testés selon la séquence hiérarchique prévue au protocole, suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du nombre hebdomadaire de cataplexies entre les deux dernières semaines de la période de stabilisation et les deux semaines de la période en double aveugle ; 2. Score CGlc pour l'évolution de la sévérité de la cataplexie entre la fin de la période de stabilisation et la fin de la période en double aveugle ; 3. Score ESS (CHAD) entre la fin de la période de stabilisation et la fin de la période en double aveugle. <p>L'analyse des critères d'efficacité a contrôlé le risque d'erreur de type I avec un alpha bilatéral de 0,05 en utilisant une approche hiérarchisée, permettant d'ajuster à la multiplicité des tests. Lors de l'analyse intermédiaire, le DSMB a recommandé d'interrompre la randomisation en raison des résultats positifs de l'étude sur le critère de jugement principal (p<0,005). Du fait de la significativité obtenue sur ce critère, l'analyse a pu être continuée selon l'ordre hiérarchique avec un alpha bilatéral de 0,05. Si l'un des critères de jugement secondaires n'atteignait pas la significativité vs placebo alors les critères suivants n'étaient pas testés statistiquement.</p> <p><u>Les autres critères de jugement secondaires ayant été analysés de façon non hiérarchisée sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, ils sont considérés comme exploratoires.</u></p>

³⁵ SF-10 : Health survey for children

Le score SF-10 qui est un questionnaire composé de 10 questions rempli par les parents pour mesurer la qualité de vie de l'enfant âgé de 5 à 18 ans. Le SF-10 couvre un large éventail de domaines et est conçu pour produire des mesures récapitulatives de la santé physique et psychosociale. Le score est calibré de manière à ce que la distribution pour un sujet normal ait une moyenne de 50 et un écart-type de 10. Ainsi, toute valeur inférieure à 50 suggère un résultat plus défavorable par rapport à la population générale.

³⁶ PGlc : Patient Global Impression of Change = Impression globale de changement d'après le patient

Il s'agit d'une échelle en 7 niveaux complétée par le patient qui qualifie le changement global obtenu avec un nouveau traitement : +3 = énormément amélioré, +2 = très amélioré, +1 = peu amélioré, 0 = inchangé, -1 = un peu aggravé, -2 = très aggravé, -3 = énormément aggravé.

Le score PGlc obtenu lors de la visite de référence constitue la note de base pour effectuer l'évaluation

Le protocole prévoyait une analyse intermédiaire dès que 35 patients avaient complété ou arrêté l'étude précocement au cours de la période en double-aveugle. Au cours de cette analyse intermédiaire, le comité de surveillance pouvait recommander d'interrompre ou poursuivre l'étude selon les raisons suivantes :

- Interrompre l'étude pour cause de succès du traitement : une méthode d'approche de type O'Brien Fleming a été utilisée sur le critère de jugement principal avec un seuil de significativité de 0,005 établi. En cas de significativité, l'étude pouvait être interrompue et l'analyse était considérée comme l'analyse finale. En cas de non-interruption de l'étude ; afin de maintenir un risque alpha de 0,05, l'analyse finale était conduite à un seuil de significativité de 0,048 ;
- Interrompre l'étude pour cause d'échec du traitement : dans l'analyse intermédiaire, si l'hypothèse nulle pour le critère d'efficacité primaire n'est pas rejetée au niveau de signification de 0,005, une analyse de futilité sera effectuée. La puissance conditionnelle de rejet de l'hypothèse nulle à l'analyse finale sera calculée. Si elle est inférieure à 15 %, il est peu probable que l'étude démontre une efficacité et le DSMB pourra recommander d'arrêter l'étude.

Des analyses en sous-groupe ont été réalisées sur les sous-groupes de stratification : âge, statut de traitement par oxybate de sodium à l'inclusion, pays.

La gestion des données manquantes a été réalisée de façon conservatrice. Si aucune donnée n'avait été reportée dans le journal du patient au cours de la période en double aveugle pour le nombre de cataplexies, alors la valeur calculée pour la période de stabilisation a été utilisée. Pour les valeurs des scores ESS (CHAD), la dernière valeur disponible de la période de stabilisation a été utilisée.

Populations d'analyse :

- Population d'efficacité : ensemble des patients randomisés ayant reçu de l'oxybate de sodium ou un placebo et ayant terminé au moins 5 jours de traitement dans la période de traitement en double aveugle ;
- Population de tolérance : ensemble des patients ayant reçu de l'oxybate de sodium.

Principaux amendements au protocole

Quatre amendements ont été apportés au protocole dont l'amendement 4 (date : 05 avril 2016) au cours duquel le bras placebo a été supprimé afin d'autoriser les patients à recevoir l'oxybate de sodium en ouvert. Lors de cet amendement la restriction sur le nombre minimal nécessaire de sujets recevant de l'oxybate de sodium à l'inclusion de l'étude (n=30) a également été levée.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 136 patients sont entrés dans la phase de sélection. Parmi ceux-ci 106 patients ont été inclus dans l'étude dont 74 naïfs de traitement par oxybate de sodium et 32 recevant déjà un traitement par oxybate de sodium avant l'inclusion. Sur ces 106 patients, 63/106 (59 %) ont été randomisés parmi lesquels 31 dans le groupe oxybate de sodium et 32 dans le groupe placebo. Les 33/106 (31 %) patients restants ont tous reçu de l'oxybate de sodium en ouvert suite au critère d'efficacité atteint de l'analyse intermédiaire (amendement 4) (Figure 1).

A la date d'analyse du 10 février 2017, parmi les 106 patients inclus :

- 43 % (n=46/106) avaient terminé l'étude ;
- 41 % (n=43/106) continuaient le traitement dans la période en ouvert ;
- 16 % (n=17/106) ont arrêté l'étude au cours des différentes périodes de traitement avec la répartition suivante : 7 patients pendant la période de titration, 3 patients pendant la période stabilisation, 1 patient pendant la période en double-aveugle et 6 patients pendant la période en ouvert. Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été : tolérance (n=5 patients), déviation au protocole (n=2 patients), non observance au traitement (n=2 patients) et autre (n=6 patients).

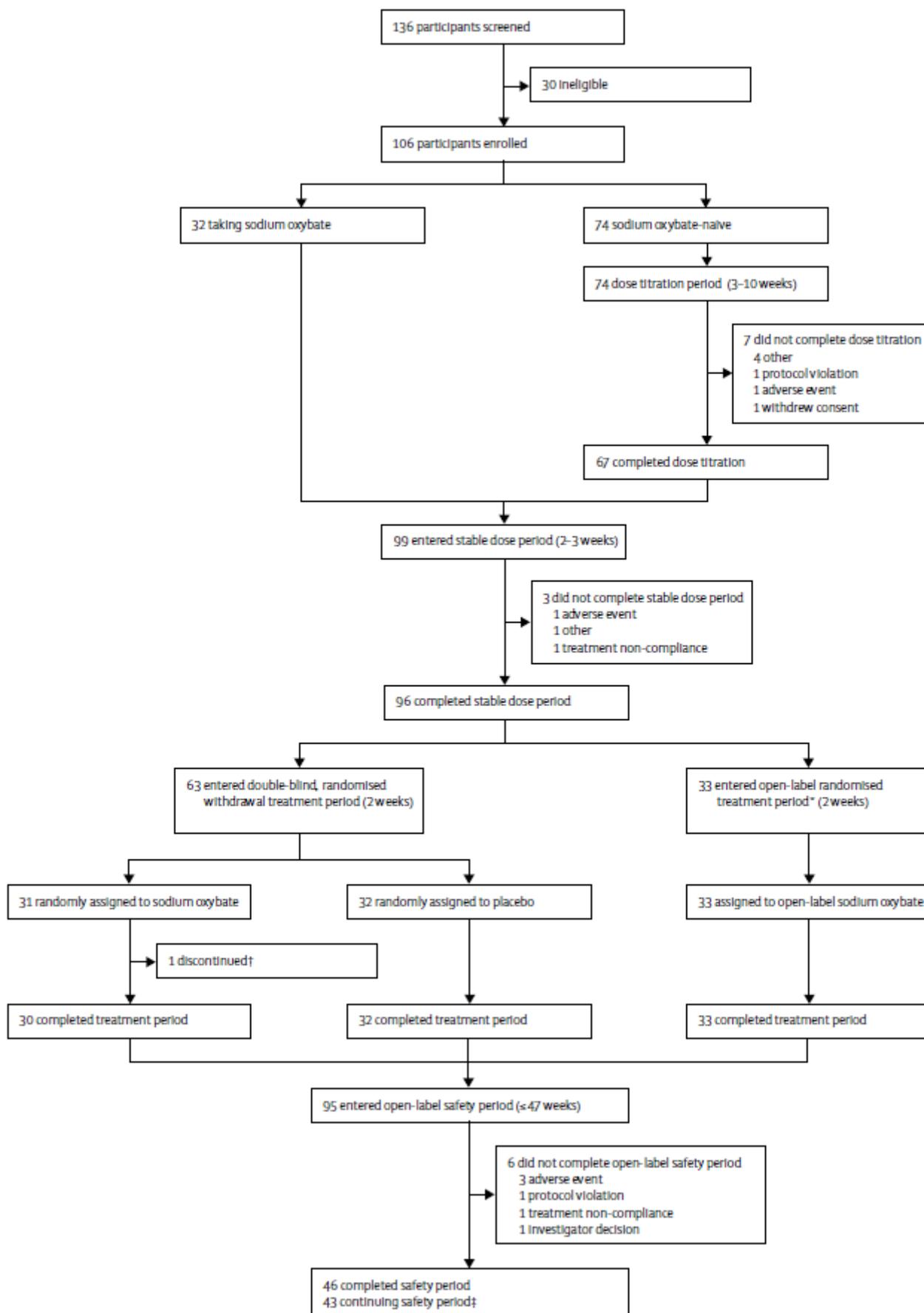


Figure 1 : Diagramme de répartition de l'étude 13-005

Concernant les populations évaluées, la population d'efficacité (correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu de l'oxybate de sodium ou un placebo et ayant terminé au moins 5 HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 21/40
Avis version définitive

jours de traitement dans la période de traitement en double aveugle) a inclus l'ensemble des patients randomisés (n=63).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Le détail des caractéristiques des patients à l'inclusion est présenté dans le Tableau 3. Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (59,4%), âgés en moyenne de 11,9 (2,42) ans, avec environ deux tiers des patients âgés de 12 à 17 ans (64,2%) et un tiers âgé de 7 à 11 ans (35,8%). Le diagnostic de narcolepsie avait été posé depuis en moyenne 1,86 an. En outre, sur l'ensemble des patients de l'étude, 69,8% étaient naïfs de traitement par oxybate de sodium à l'inclusion. Chez les patients recevant de l'oxybate de sodium à l'inclusion, la durée moyenne d'exposition à ce traitement était de 18,24 mois.

Presque la totalité (97,2%) de la population de tolérance a des crises de cataplexie à l'inclusion. Les scores CGI³⁷ moyen étaient respectivement de 4,1 pour l'évaluation de la narcolepsie et 4,0 pour l'évaluation de la cataplexie correspondant à une atteinte marquée.

Le score de sommeil ESS (CHAD)³⁴³⁴ moyen était de 14,3.

Tableau 3 : Etude 13-005 - caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (populations d'efficacité et de tolérance)

Caractéristiques	Population d'efficacité		Population de tolérance (N=106)
	Placebo (N=32)	Oxybate de sodium (N=31)	
Age, année			
N disponibles	32	31	106
Moyenne (Ecart Type)	11,8 (2,48)	11,6 (2,54)	11,9 (2,42)
Groupe d'âge 7 à 11, n (%)	14 (43,8)	12 (38,7)	38 (35,8)
Groupe d'âge 12 à 17, n (%)	18 (56,3)	19 (61,3)	68 (64,2)
Sexe, n (%)			
Masculin	17 (53,1)	18 (58,1)	63 (59,4)
Féminin	15 (46,9)	13 (41,9)	43 (40,6)
Statut par rapport à l'oxybate de sodium à l'inclusion, n (%)			
Naïf de traitement	19 (59,4)	20 (64,5)	74 (69,8)
En cours de traitement	13 (40,6)	11 (35,5)	32 (30,2)
Symptômes de narcolepsie à l'inclusion, n (%)			
Crise de cataplexie	30 (93,8)	30 (96,8)	103 (97,2)
Somnolence diurne excessive	31 (96,9)	27 (87,1)	99 (93,4)
Hallucinations hypnagogiques et / ou hypnopompiques	12 (37,5)	11 (35,5)	44 (41,5)
Paralysie du sommeil	5 (15,6)	5 (16,1)	28 (26,4)
Sommeil nocturne perturbé	22 (68,8)	20 (64,5)	76 (71,7)
Heures de sommeil par nuit, heures : minutes			
N disponibles	32	31	106
N disponibles	32	31	106
Moyenne (Ecart Type)	09 :16 (00 :55)	09 :14 (00 :57)	09 :11 (00 :58)
Score CGIc à l'inclusion			
Sévérité de la narcolepsie			
Moyenne (Ecart Type)	4,1 (0,64)	4,1 (0,81)	4,1 (0,86)

³⁷ Les valeurs des CGI sont évaluées par l'investigateur. Les CGI pour la sévérité de la narcolepsie et les CGI pour la sévérité de la cataplexie évaluent la maladie du sujet avant tout traitement contre la narcolepsie. Les CGI de gravité de la cataplexie et de gravité de la narcolepsie évaluent l'état du sujet au moment de la visite actuelle. Les réponses vont de 0 = Normal, aucun signe de maladie, 1 = A la limite de la maladie, 2 = Légèrement malade, 3 = Modérément malade, 4 = Fortement malade, 5 = Gravement malade, à 6 = Parmi les plus malades.

Caractéristiques	Population d'efficacité		Population de tolérance (N=106)
	Placebo (N=32)	Oxybate de sodium (N=31)	
0 = normal ; pas de signe, n (%)	0	0	0
1 = limite, n (%)	0	0	1 (0,9)
2 = léger, n (%)	0	1 (3,2)	2 (1,9)
3 = modéré, n (%)	5 (15,6)	5 (16,1)	17 (16,0)
4 = marqué, n (%)	19 (59,4)	17 (54,8)	56 (52,8)
5 = sévère, n (%)	8 (25,0)	7 (22,6)	25 (23,6)
6 = très sévère, n (%)	0	1 (3,2)	5 (4,7)
Sévérité de la cataplexie			
Moyenne (Ecart Type)	4,0 (0,97)	4,2 (0,95)	4,0 (0,94)
0 = normal ; pas de signe, n (%)	0	0	0
1 = limite, n (%)	1 (3,1)	0	1 (0,9)
2 = léger, n (%)	1 (3,1)	1 (3,2)	4 (3,8)
3 = modéré, n (%)	5 (15,6)	5 (16,1)	25 (23,6)
4 = marqué, n (%)	17 (53,1)	15 (48,4)	49 (46,2)
5 = sévère, n (%)	7 (21,9)	7 (22,6)	22 (20,8)
6 = très sévère, n (%)	1 (3,1)	3 (9,7)	5 (4,7)
Score ESS (CHAD)* à l'inclusion			
N disponibles	32	31	106
Moyenne (Ecart Type)	13,9 (3,86)	13,2 (4,69)	14,3 (4,18)
0 à 10 (normal), n (%)	7 (21,9)	9 (29,0)	21 (19,8)
11 à 12 (légèrement augmenté), n (%)	3 (9,4)	6 (19,4)	14 (13,2)
13 à 15 (modérément augmenté), n (%)	11 (34,4)	7 (22,6)	28 (26,4)
≥ 16 (fortement augmenté), n (%)	11 (34,4)	9 (29,0)	43 (40,6)

* Certains patients étaient sous oxybate de sodium au départ et la plupart prenaient des stimulants ;

ESS = Epworth Sleepiness Scale ; CHAD = Children And Adolescents ; N = nombre total de patients dans la population. :

La moitié des patients (50 %, n=53/106) ont reçu des traitements antérieurs par stimulants incluant du modafinil (17 %, (n=18/106)), du méthylphénidate (21 %, (n=22/106)), de l'obétron (11%, n=12/106) et de l'armodafinil (7%, n=7/106). Le nombre médian de stimulants reçus n'était pas renseigné.

La prise concomitante de stimulants a été autorisée au cours de l'étude parmi lesquels :

- 56,1% (n= 56/99) des patients au cours de la période de stabilisation ;
- 56,3% (n= 18/32) des patients du groupe randomisé placebo ;
- 54,8% (n= 17/31) des patients du groupe randomisé oxybate de sodium ;

Les stimulants prescrits pendant la période en double aveugle comprenaient du modafinil (n=8/63 ; 12,7%), de l'armodafinil (n=5/63 ; 7,9%), du méthylphénidate (n=13/63 ; 20,6%), de l'obétron (n=7/63 ; 11,1%) et du sulfate d'amphétamine (n=1/63 ; 1,6%).

► Critère de jugement principal, dans la population d'efficacité

Analyse intermédiaire

Une analyse intermédiaire prévue au protocole a été effectuée après que 35 patients aient terminé la période en double aveugle ou arrêté l'étude précocement au cours de la période en double-aveugle (date d'analyse du 11 janvier 2016). A cette date d'analyse, la supériorité de l'oxybate de sodium par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre médian de crises de cataplexie hebdomadaires entre les deux dernières semaines de la période de stabilisation et les

deux semaines de la période en double-aveugle : différence médiane de 0,00 crises versus 12,71 crises ; $p=0,0002$ inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,005 (Tableau 4).

Suite à ces résultats, la randomisation a été stoppée et le protocole amendé afin de supprimer le bras placebo. Tous les patients inclus à la suite de cet amendement ont reçu un traitement en ouvert par oxybate de sodium.

Tableau 4 : Résultat de l'analyse intermédiaire sur le critère principal de l'étude (Nombre hebdomadaire de cataplexies) au cours de la période en double aveugle (population d'efficacité), au cut-off du 11 janvier 2016

Nombre hebdomadaire de crises de cataplexie	Placebo (N=18)	Oxybate de sodium (N=17)
Valeurs calculées sur les 2 dernières semaines de la période de stabilisation		
Moyenne (Ecart Type)	12,38 (28,690)	11,79 (16,724)
Médiane	5,32	4,67
Valeurs calculées sur les 2 semaines de la période en double aveugle		
Moyenne (Ecart Type)	25,25 (23,859)	13,68 (21,031)
Médiane	21,25	5,38
Variation entre les 2 dernières semaines de la période de stabilisation et les 2 semaines de la période en double-aveugle		
Médiane	12,71	0,00
P value	0,0002	

Analyse finale

A la date d'analyse du 10 février 2017 (analyse finale prévue au protocole), le nombre de patients inclus était de 31 dans le groupe oxybate de sodium et 32 dans le groupe placebo. A cette date d'analyse, la supériorité de l'oxybate de sodium par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre médian de crises de cataplexies hebdomadaires entre les deux dernières semaines de la période de stabilisation et les deux semaines de la période en double-aveugle : différence médiane de 0,27 crises versus 12,71 crises ; $p < 0,0001$; inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,048 (Tableau 5).

Tableau 5 : Variation du nombre hebdomadaire médian de cataplexies au cours de la période en double aveugle (population d'efficacité), au cut-off du 10 février 2017 (analyse finale)

Nombre hebdomadaire de crises de cataplexie	Placebo (N=32)	Oxybate de sodium (N=31)
Valeurs calculées sur les 2 dernières semaines de la période de stabilisation		
Moyenne (Ecart Type)	16,59 (33,162)	9,60 (13,839)
Médiane	4,67	3,50
Valeurs calculées sur les 2 semaines de la période en double aveugle		
Moyenne (Ecart Type)	33,96 (46,290)	12,11 (17,361)
Médiane	21,25	3,77
Variation entre les 2 dernières semaines de la période de stabilisation et les 2 semaines de la période en double-aveugle		
Médiane	12,71	0,27
P value	< 0,0001	

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés selon l'âge des patients et selon le statut de traitement par oxybate de sodium à l'inclusion (cf. annexe Tableau 8).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés dans la population d'efficacité

Etant donné que la supériorité significative de l'oxybate de sodium versus placebo a été démontrée sur le critère de jugement principal, les analyses ont été poursuivies sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés.

- **Score CGIc pour l'évolution de la sévérité des cataplexies entre la fin de la période de stabilisation et la fin de la période en double aveugle :**

A la date d'analyse du 10 février 2017, la supériorité de l'oxybate de sodium par rapport au placebo a été démontrée sur la réduction du score de sévérité CGIc moyen : différence de -0,4 points versus -1,5 points ; $p=0,0006$, inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05 (Tableau 6).

Tableau 6 : Score CGIc pour la sévérité de la cataplexie à la fin de la période en double aveugle (population d'efficacité)

Score CGIc pour la sévérité de la cataplexie	Placebo (N=32)	oxybate de sodium (N=31)
Réponse, n (%)		
<i>Données disponibles</i>	32	29
<i>Dégradation très importante (-3)</i>	4 (12,5)	1 (3,4)
<i>Dégradation importante (-2)</i>	17 (53,1)	4 (13,8)
<i>Dégradation modérée (-1)</i>	7 (21,9)	6 (20,7)
<i>Pas de changement (0)</i>	2 (6,3)	15 (51,7)
<i>Amélioration modérée (+1)</i>	0	1 (3,4)
<i>Amélioration importante (+2)</i>	2 (6,3)	2 (6,9)
<i>Amélioration très importante (+3)</i>	0	0
<i>Données manquantes</i>	0	2 (6,9)
Moyenne (Ecart Type)	-1,5 (1,19)	-0,4 (1,12)
p value	0,0006	

- **Variation du score ESS (CHAD) entre la fin de la période de stabilisation et la fin de la période en double aveugle :**

A la date d'analyse du 10 février 2017 (analyse finale), la supériorité de l'oxybate de sodium par rapport au placebo a été démontrée sur la variation médiane du score ESS (CHAD) : différence de 0 versus 3 points ; $p=0,0004$, inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05 (Tableau 7).

Tableau 7 : Score ESS (CHAD) au cours de la période en double aveugle (population d'efficacité)

Score ESS (CHAD)	Placebo (N=32)	Oxybate de sodium (N=31)
Valeur à la fin de la période de stabilisation		
N disponible	31	30
Moyenne (Ecart Type)	10,4 (3,80)	8,5 (4,35)
Médiane	11,0	8,0
Score ESS (CHAD), n (%)		
0 à 10 (Normal)	15 (48,4)	22 (73,3)
11 à 12 (légèrement augmenté)	6 (19,4)	4 (13,3)
13 à 15 (modérément augmenté)	8 (25,8)	1 (3,3)
≥ 16 (fortement augmenté)	2 (6,5)	3 (10,0)
Valeur à la fin de la période en double aveugle		
N disponible	31	30
Moyenne (Ecart Type)	13,2 (4,03)	9,2 (4,81)
Médiane	12,0	9,0
Score ESS (CHAD), n (%)		
0 à 10 (Normal)	7 (22,6)	21 (70,0)
11 à 12 (légèrement augmenté)	9 (29,0)	3 (10,0)
13 à 15 (modérément augmenté)	5 (16,1)	3 (10,0)
≥ 16 (fortement augmenté)	10 (32,3)	3 (10,0)
Variation entre la fin de la période de stabilisation et la fin de la période en double aveugle		
N disponible	31	30
Moyenne (Ecart Type)	2,8 (3,68)	0,7 (3,22)

Médiane	3,0	0,0
p value	0,0004	

► Efficacité à long terme (suivi en ouvert jusqu'à 52 semaines)

A la suite de la mise en place de l'amendement 4 et l'arrêt de la randomisation, les patients ont continué à être inclus en ouvert pour recevoir de l'oxybate de sodium tout au long de l'étude.

A la date d'analyse du 10 février 2017 (analyse finale), à l'issue d'un suivi médian de 42,4 semaines, 43 patients étaient encore inclus dans l'étude et la variation médiane du nombre hebdomadaire de cataplexies par rapport aux deux dernières semaines de la période de stabilisation est restée relativement stable pendant toute la durée de la période en ouvert (i.e. jusqu'à 52 semaines dans la population de tolérance). Moins de 20 patients ont eu une cataplexie enregistrée à partir de la semaine 44, et moins de 10 patients ont eu une cataplexie enregistrée à partir de la semaine 48. Malgré la réduction du nombre d'observations, le changement médian par rapport aux valeurs de base n'a pas dépassé 4 crises par semaine.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude en double-aveugle 13-005 dans une analyse exploratoire à l'aide du scores SF-10.

La qualité de vie ayant été un critère exploratoire non hiérarchisé dans ces études, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

08.3 Tolérance

8.3.1 Nouvelles données de tolérance pour l'extension d'indication en pédiatrie (objet du présent avis)

8.3.1.1 Données issues de l'étude clinique 13-005

► Tolérance rapportée dans les groupes randomisés pendant la période de traitement en double-aveugle de 2 semaines

La population randomisée était de 63 patients dont 32 dans le groupe placebo et 31 dans le groupe oxybate de sodium pendant la période de traitement en double-aveugle de 2 semaines.

Le pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) a été plus important dans le groupe placebo (10/32 patients, 31,3 %) que dans le groupe oxybate de sodium (5/31 patients, 16,1 %) pendant la période de traitement en double aveugle.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- la somnolence : 21,9% (n=7/32) dans le groupe placebo versus 0% (n=0/31) dans le groupe oxybate de sodium respectivement
- la cataplexie : 18,8% (n=6/32) versus 0% (n=0/31)
- les troubles du sommeil : 6,3% (n=2/32) versus 3,2% (n=1/31)
- le prurit : 0% (n=0/31) versus 6,5% (2/31)

Aucun EI menant à l'arrêt du traitement, EI grave ou décès n'a été signalé durant la période de traitement en double-aveugle de 2 semaines.

► Tolérance rapportée dans l'ensemble des périodes de l'étude (population de tolérance)

Au sein de la population de tolérance ayant pris le médicament à l'étude (n=104), sur l'ensemble des périodes de traitement (i.e., jusqu'à 52 semaines), ont été pris en compte tous les EI survenus au cours du traitement ou dans les 30 jours suivants la dernière administration.

Au total, 75 (72,1%) patients ont rapporté au moins 1 EI pendant le traitement.

L'incidence des EI a été de :

- 56,9 % pendant la période de titration de la dose (3 à 10 semaines) ;
- 15,3 % pendant la période de dose stable (2 à 3 semaines) ;
- 21,1 % pendant la période de traitement en double aveugle (2 semaines) ;
- 61,7 % pendant la période en ouvert de tolérance. (38 à 47 semaines).

Les EI les plus fréquemment rapportés chez l'ensemble des patients de la population de tolérance étaient l'énurésie (18,3% des patients), les nausées (17,3%), les céphalées (16,3%), les vomissements (16,3%) et la diminution du poids (11,5%).

Une proportion similaire de patients dans chaque groupe d'âge a signalé des EI (7 à 11 ans = 75,7 %, 12 à 17 ans = 70,1 %).

Les EI les plus fréquemment rapportés (>15% des patients) chez les patients âgés de 7 à 11 ans étaient les vomissements (24,3%), l'énurésie (18,9%) et les nausées (16,2%) et ceux chez les patients de 12 à 17 ans étaient les céphalées (19,4%), les nausées (17,9%) et l'énurésie (17,9%)

Il a été observé une fréquence globale plus élevée des EI chez les patients du sous-groupe naïfs de traitement par oxybate de sodium à l'inclusion par rapport au sous-groupe ayant déjà été traités par oxybate de sodium (76,4% vs 59,4% respectivement).

Les EI les plus fréquemment rapportés (>15% des patients) chez les patients naïfs de traitement par oxybate de sodium à l'inclusion étaient les nausées (22,2%) les vomissements (20,8%) et l'énurésie (20,8%) et ceux les plus fréquents chez les patients ayant déjà le traitement oxybate de sodium étaient les céphalées (12,5%), et l'énurésie (12,5%).

Deux patients, naïfs de traitement par oxybate de sodium à l'inclusion, ont présenté un EI grave pendant la période de titration (1 cas d'idées suicidaires et 1 cas de psychose aiguë), tous deux considérés comme liés au traitement.

Cinq patients, naïfs de traitement par oxybate de sodium à l'inclusion, ont présenté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement. Ces EI ont également tous conduit à la sortie de l'étude. Il s'agissait, d'un cas respectivement d'hallucination tactile, d'idées suicidaires, de diminution du poids, de syndrome d'apnée du sommeil, et de labilité de l'humeur. Aucun de ces EI n'était sévère, tous étaient jugés reliés au traitement

Aucun EI n'a conduit au décès du patient.

► **Événements indésirables d'intérêt particulier**

Les EI présentant un intérêt particulier ont été pré-spécifiés sur demande de la FDA et du Comité de Surveillance sur la base des EI connus de l'oxybate de sodium et ont été détaillé ci-dessous :

Confusion

Au total, 5 patients ont présenté un EI dans la catégorie d'intérêt confusion parmi lesquels 4/5 (80%) ont été considérés comme liés au traitement. Il s'agissait d'un cas respectivement d'état confusionnel, de psychose aiguë, d'altération de l'humeur, de labilité de l'humeur et de modification du statut mental. L'ensemble des événements était d'intensité légère à modérée. Seul 1 patient a présenté un EI sévère (psychose aiguë considérée comme grave) ayant été résolu par une réduction de la dose.

Somnolence

Au total 9 patients ont présenté un EI dans la catégorie d'intérêt somnolence parmi lesquels 8/9 (89%) ont été considérés comme liés au traitement. L'ensemble des événements était de sévérité légère à modéré.

Dépression respiratoire

Au total, 2 patients ont présenté un EI dans la catégorie d'intérêt dépression respiratoire. L'ensemble des événements était de sévérité modérée et était considéré comme relié au traitement (100%). Il s'agissait de deux cas d'apnée centrale du sommeil dont l'une ayant été observée au cours de la

période en double aveugle et l'autre au cours de la période de tolérance. L'un des EI a mené à l'arrêt du traitement.

L'état dépressif, les tendances suicidaires

Au total 1 patient a présenté un EI dans la catégorie d'intérêt état dépressif et tendances suicidaires. L'évènement était de sévérité modérée et était considéré comme relié au traitement (100%). Il s'agissait d'idées suicidaires et le patient est sorti de l'étude.

Anxiété

Au total, 6 patients ont présenté un EI dans la catégorie d'intérêt anxiété parmi lesquels 2/6 (33%) ont été considérés comme liés au traitement. L'ensemble des évènements était de sévérité légère à modérée.

Parasomnie

Au total 13 patients ont présenté un EI dans la catégorie d'intérêt parasomnie parmi lesquels 9/13 (69%) ont été considérés comme liés au traitement. L'ensemble des évènements était de sévérité légère à modérée. Il s'agissait de :

- somnambulisme (4 patients) ;
- cauchemar (4 patients) ;
- rêves anormaux ;
- discussions en dormant et ;
- éveil confusionnel (3 patients).

Abus et mésusages du traitement

Aucun cas d'abus n'a été reporté au cours de cette étude. Cependant, 2 patients sont sortis de l'étude prématurément à cause d'une non-observance au traitement. La raison de cette non-observance étant liée à la non-restitution d'une partie du traitement.

Perte de poids

Au total, 12 patients ont présenté un EI dans la catégorie d'intérêt perte de poids parmi lesquels 9/12 (75%) ont été considérés comme liés au traitement. L'ensemble des évènements était de sévérité modérée. Un patient a arrêté le traitement en raison de cette perte de poids.

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

Le résumé des risques du PGR de XYREM (oxybate de sodium) (V9.5 du 14 octobre 2020) est présenté dans le tableau ci-après.

Risques importants identifiés	-Interaction avec l'alcool -Dépression respiratoire -Dépression du SNC -Dépendance / sevrage -Surdosage -Mésusage / abus -Détournement / usage criminel -Dépression / risque suicidaire -Convulsion -Psychose
Risques importants potentiels	-Aggravation de l'insuffisance cardiaque due à un apport de sodium -Rétention hydrique chez les patients présentant une insuffisance rénale liée à un apport en sodium
Informations manquantes	- Impact à long terme de l'utilisation chez les enfants / adolescents, notamment sur la croissance et le développement neurocognitif -Utilisation pendant la grossesse -Utilisation chez les personnes âgées -Utilisation chez les patients présentant un IMC ≥ 40 kg / m ²

En complément du PGR européen, un PGR national a été mis en place. Il inclut un programme d'éducation à destination des professionnels de santé et des patients destiné à alerter sur les risques liés à l'utilisation de XYREM (oxybate de sodium) et un programme de distribution contrôlée afin de limiter les risques de détournement. Par ailleurs, XYREM (oxybate de sodium) fait l'objet d'une surveillance renforcée avec un suivi national d'addictovigilance. Les mesures suivantes ont été mises en place dans le cadre du PGR ³⁸ :

- Encadrement des conditions de prescription et de délivrance : XYREM (oxybate de sodium) est soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil ; c'est un stupéfiant, il est donc délivré sur une ordonnance dite « sécurisée », pour une durée maximale de 28 jours. XYREM (oxybate de sodium) est inscrit sur la liste des médicaments rétrocédables par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.
- Mise en place d'un circuit de prescription, de délivrance et de suivi, géré par un centre coordinateur chargé :
 - o de coordonner toutes les étapes du circuit, de la consultation à la dispensation initiale et ses renouvellements.
 - o d'alimenter une base de données, à partir des informations recueillies quant au patient et son traitement, au moyen du carnet de suivi « patient ».
 - o de la réalisation d'une surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépendance renforcée, avec la transmission régulière à l'ANSM et au CRPV/CEIP de référence, par le laboratoire, des cas rapportés, quelle que soit leur gravité, et du bilan des consommations et des conditions d'utilisation du produit.

Par ailleurs, XYREM (oxybate de sodium) fait l'objet de mesures additionnelles de minimisation du risque rappelées par l'ANSM^{39,40} :

- 1) Un carnet individuel de suivi destiné aux patients (contenant notamment une lettre d'information à signer par le patient, un historique du traitement, des éléments d'information pour le patient, les prescripteurs et les pharmaciens, des fiches de déclaration d'effet indésirable/ mésusage et un journal patient) et remis par le médecin instaurant le traitement.
- 2) Une distribution contrôlée grâce à l'utilisation du document intitulé « Journal du patient », qui devient obligatoire. Il doit être complété par le médecin lors de la prescription et doit être impérativement présenté à la pharmacie au moment de la délivrance.

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a soumis les données issues du PSUR couvrant la période du 13 octobre 2019 au 12 octobre 2020. Durant cette période aucun nouveau signal n'a été mis en évidence.

8.3.4 Données issues du RCP relatives à la population pédiatrique

D'après le RCP, en rubrique « 4.8 Effets indésirables », il est indiqué :

« Études cliniques

Le profil de sécurité était qualitativement le même dans des études chez des patients adultes et pédiatriques.

Population pédiatrique

Dans la population pédiatrique, l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'oxybate de sodium pour le traitement de la narcolepsie avec symptômes de cataplexie ont été établies dans une étude de retrait

³⁸<https://archiveansm.integra.fr/afssaps/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/XYREM> [accédé le 10/06/2021]

³⁹<https://archiveansm.integra.fr/afssaps/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/XYREM> [accédé le 10/06/2021]

⁴⁰ <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/oxybate-de-sodium> [accédé le 10/06/2021]

du traitement, de phase 2/3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo.

Dans une étude chez des enfants et des adolescents, les effets indésirables survenus lors du traitement les plus fréquemment rapportés étaient une énurésie (18,3 %), des nausées (12,5 %), des vomissements (8,7 %), une perte de poids (8,7 %), une diminution de l'appétit (6,7 %), des maux de tête (5,8 %) et des sensations vertigineuses (5,8 %). Des effets indésirables au médicament de type pensées suicidaires (1 %) et psychose aiguë (1 %) ont également été rapportées (voir rubrique 4.4 et rubrique 6).

Chez certains enfants entre 7 et < 18 ans, la surveillance post-commercialisation a montré que l'oxybate de sodium a été arrêté en raison d'un comportement anormal, d'agressivité et d'altération de l'humeur. »

A noter que des mises en garde spécifiques relatives à l'enfant ont été intégrées concernant :

- La perte de poids : le RCP précise que la perte de poids est fréquente chez les patients traités par l'oxybate de sodium. Pour les patients pédiatriques, il est important de vérifier leur poids à intervalles réguliers, en particulier pendant la titration de la dose, pour s'assurer que la dose appropriée d'oxybate de sodium est administrée.
- Les effets neuropsychiatriques : « Pour les enfants et les adolescents, des précautions supplémentaires doivent être prises pour évaluer tout état suicidaire ou dépressif potentiel avant de commencer le traitement par l'oxybate de sodium et pour surveiller tout événement survenant lors du traitement.
- La nécessité pour les patients pédiatriques, qu'une évaluation initiale soit réalisée en termes de croissance et de capacité d'apprentissage, et qu'en plus de tout effet indésirable, tout changement comportemental (social et apprentissage) doit être signalé à la personne en charge des soins de santé de l'enfant.

08.4 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication pédiatrique de XYREM (oxybate de sodium) dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants de plus de 7 ans repose essentiellement sur une étude de phase II/III (étude 13-005) multicentrique de retrait de traitement, randomisée en double aveugle, ayant évalué l'efficacité de l'oxybate de sodium versus placebo. Pour rappel, la spécialité XYREM (oxybate de sodium) a déjà été évaluée chez l'adulte dans cette même indication (avis CT du 24 octobre 2007).

► Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, l'étude de retrait de traitement 13-005 a comporté 5 périodes :

- une période de sélection (jusqu'à 30 jours) au cours de laquelle l'éligibilité des patients à la randomisation a été évaluée. Les patients inclus dans cette période étaient traités ou non par oxybate de sodium
- une période de titration (uniquement pour les patients naïfs de traitement - jusqu'à 10 semaines) avec mise sous traitement par oxybate de sodium
- une période de stabilisation sous traitement par oxybate de sodium à dose stable (2 à 3 semaines)
- une randomisation (schéma 1 :1) pour recevoir pendant une période en double-aveugle de 2 semaines :
 - oxybate de sodium à la même dose que la période de stabilisation,
 - ou placebo
- une période de suivi en ouvert de la tolérance sous oxybate de sodium (38 à 47 semaines)

Au total, 106 patients ont été inclus dans l'étude dont 74 naïfs de traitement par oxybate de sodium et 32 recevant déjà un traitement par oxybate de sodium avant l'inclusion. Sur ces 106 patients, les 63 premiers patients ont été randomisés en deux groupes, 32 patients dans le bras placebo et 31 dans le bras oxybate de sodium.

Il était prévu que la randomisation soit interrompue après que l'analyse intermédiaire ait montré un résultat significatif sur le critère de jugement principal et que tous les patients reçoivent alors de l'oxybate de sodium (suppression du groupe placebo). Ainsi les 33 patients restants (sur les 106 inclus) ont reçu de l'oxybate de sodium en ouvert.

A la date d'analyse du 10 février 2017, parmi les 106 patients inclus :

- 43 % (n=46/106) avaient complété l'étude ;
- 41 % (n=43/106) continuaient le traitement dans la période en ouvert ;
- 16 % (n=17/106) ont arrêté l'étude au cours des différentes périodes de traitement avec la répartition suivante.

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (59,4%), âgés en moyenne de 11,9 ans, avec environ deux tiers des patients âgés de 12 à 17 ans (64,2%) et un tiers âgé de 7 à 11 ans (35,8%). En outre, sur l'ensemble des patients de l'étude, 69,8% étaient naïfs de traitement par oxybate de sodium à l'inclusion. Chez les patients recevant de l'oxybate de sodium à l'inclusion, la durée moyenne d'exposition à ce traitement était de 18,24 mois.

Presque la totalité (97,2%) de la population de tolérance avait des crises de cataplexie à l'inclusion. Les scores CGI³⁷ moyens étaient respectivement de 4,1 pour l'évaluation de la narcolepsie et 4,0 pour l'évaluation de la cataplexie correspondant à une atteinte marquée.

Le score de sommeil ESS-CHAD³⁴ moyen était de 14,3.

La moitié des patients (50 %, n =53/106) ont reçu des traitements antérieurs par stimulants incluant du modafinil (17 %, (n=18/106)), du méthylphénidate (21 %, (n=22/106)), de l'obétrol (11%, n=12/106) et de l'armodafinil (7 %, n=7/106). Le nombre médian de stimulants reçus n'était pas renseigné.

Un peu plus de la moitié des patients ont reçu des stimulants concomitants pendant la période de stabilisation et la période en double aveugle.

Les stimulants prescrits pendant la période en double aveugle comprenaient du modafinil (n=8/63 ; 12,7%), de l'armodafinil (n=5/63 ; 7,9%), du méthylphénidate (n=13/63 ; 20,6%), de l'obétrol (n=7/63 ; 11,1%) et du sulfate d'amphétamine (n=1/63 ; 1,6%).

La supériorité de l'oxybate de sodium par rapport au placebo a été démontrée sur le critère de jugement principal de **variation du nombre médian de crises de cataplexie hebdomadaire** entre les deux dernières semaines de la période de stabilisation et les deux semaines de la période en double aveugle lors de :

- o l'analyse intermédiaire (date d'analyse du 11 janvier 2016, 35 patients inclus) : différence de **0,0 crise versus 12,7 crises ; p=0,0002**, inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,005 ;
- o l'analyse finale (date d'analyse du 10 février 2017, 63 patients inclus) : différence de **0,3 crise vs 12,7 crises ; p< 0,0001**, inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,048.

La supériorité ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les analyses ont été poursuivies et la supériorité de l'oxybate de sodium par rapport au placebo a été démontrée sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants entre la fin de la période de stabilisation et la fin de la période en double aveugle de deux semaines :

- o la réduction du **score CGIc moyen pour la sévérité des cataplexies : différence de - 0,4 points versus -1,5 points ; p=0,0006**, inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05 ;
- o la **variation médiane du score ESS (CHAD) : différence de 0 points versus 3 points ; p=0,0004**, inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05.

Concernant la période en ouvert (i.e., à un suivi médian de 42,4 semaines), 43 patients étaient encore inclus dans l'étude et la variation médiane du nombre hebdomadaire de cataplexies par rapport aux 2 dernières semaines de la période de stabilisation est restée relativement stable.

Aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible en l'absence de hiérarchisation de ce critère.

► Tolérance

Les événements indésirables (EI) rapportés sous oxybate de sodium chez l'enfant et l'adolescent au cours de l'étude 13-005 ont été similaires au profil de tolérance connu de l'oxybate de sodium chez l'adulte avec comme EI les plus fréquemment rapportés : l'énurésie (18,3% des patients), les

nausées (17,3%), les céphalées (16,3%), les vomissements (16,3%) et la diminution du poids (11,5%).

Deux patients ont présenté un EI grave pendant la période de titration (1 cas d'idées suicidaires et 1 cas de psychose aiguë), tous deux considérés comme liés au traitement.

Cinq patients, naïfs de traitement par oxybate de sodium à l'inclusion, ont présenté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et à la sortie de l'étude. Il s'agissait, d'un cas respectivement d'hallucination tactile, d'idées suicidaires, de diminution du poids, de syndrome d'apnée du sommeil, et de labilité de l'humeur. Aucun de ces EI n'était sévère et tous étaient jugés reliés au traitement. Aucun EI n'a conduit au décès du patient.

A noter que des mises en garde spécifiques relatives à l'enfant ont été intégrées dans le RCP concernant la perte de poids, les effets neuropsychiatriques (de type état suicidaire ou dépressif potentiel) et la nécessité d'une évaluation initiale en termes de croissance et de capacité d'apprentissage avec signalement de tout changement comportemental (social et apprentissage) à la personne en charge des soins de santé de l'enfant, en plus des effets indésirables.

► Discussion

La supériorité de l'oxybate de sodium a été démontrée versus placebo dans une étude qui évaluait l'efficacité de l'oxybate de sodium à l'issue d'une période en double aveugle de deux semaines versus le retrait (switch vers un placebo) sur le nombre médian de crises de cataplexie hebdomadaire (critère de jugement principal), le score d'amélioration clinique globale CGIc pour la sévérité des cataplexies et l'échelle de somnolence diurne ESS (CHAD) (critères de jugement secondaires hiérarchisés).

En termes de tolérance, les EI rapportés chez l'enfant et l'adolescent ont été similaires au profil de tolérance connu de l'oxybate de sodium chez l'adulte.

Pour autant, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de comparaison à un comparateur actif dans un contexte où la moitié des patients (50 %) avaient reçu des traitements antérieurs par stimulants (principalement du méthylphénidate (21 %) et du modafinil (17 %) puis de façon concomitante tout au long de l'étude,
- la durée limitée de la période de traitement en double-aveugle versus placebo (2 semaines) dans un contexte de maladie chronique ;
- les incertitudes sur l'effet réel du traitement compte-tenu du schéma de l'étude de type retrait de traitement qui a pu engendrer un effet rebond chez les patients ayant arrêté le traitement pour recevoir du placebo ;
- l'absence de donnée robuste d'efficacité à long terme sur les enfants et les adolescents,
- aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible compte-tenu de l'absence de hiérarchisation de ce critère et de son évaluation exploratoire ;
- les données de tolérance issues de l'étude de suivi en ouvert sont limitées avec un recul médian de 12 mois environ dans un contexte d'administration au long cours.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant et l'adolescent, et sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, il est attendu un impact sur la morbidité. Aucune donnée robuste sur la qualité de vie n'est disponible. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, XYREM (oxybate de sodium) apporte une réponse très partielle au besoin médical identifié.

08.5 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les mesures d'hygiène du sommeil et d'éducation sont essentielles à la prise en charge de la maladie. Chez l'enfant et l'adolescent, la mise en place d'aménagements scolaires favorise son adaptation. La prise en charge et le suivi doivent être réalisés dans la mesure du possible dans un centre de référence ou de compétence narcolepsie-hypersomnie avec une expertise pédiatrique. En particulier, un suivi psychothérapeutique ainsi qu'un suivi endocrinien et métabolique sont indiqués chaque fois que nécessaire¹¹.

En complément des mesures d'hygiène du sommeil et d'éducation du patient, la stratégie thérapeutique de la narcolepsie avec cataplexie est essentiellement symptomatique¹¹.

La majorité des molécules actuellement disponibles dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie disposent d'une AMM réservée à l'adulte.

La stratégie thérapeutique actuelle de la narcolepsie avec cataplexie **chez l'adulte** est la suivante : Le modafinil (MODIODAL) est généralement considéré comme le traitement de première intention de la somnolence diurne et des accès de sommeil. Son efficacité dans la réduction des attaques de cataplexie ne fait en revanche pas l'objet d'un consensus.

Le méthylphénidate et la dexamphétamine (disponible sous ATU nominative) sont des traitements de deuxième intention en cas d'échec du modafinil (MODIODAL) ; leur utilisation est toutefois largement limitée en raison de leur mauvaise tolérance et par les détournements d'usage dont ils font l'objet.

La Commission a récemment évalué le 24 juin 2020¹³ la spécialité SUNOSI à base de solriamfetol indiquée pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie). La Commission lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR V uniquement en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles, pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie). Elle a considéré que le SMR de SUNOSI était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de son AMM dans la narcolepsie.

Le traitement symptomatique des attaques de cataplexie repose sur des antidépresseurs (hors AMM), l'oxybate de sodium (XYREM) et le pitolisant (WAKIX). Ces deux derniers disposent d'une AMM spécifique pour le traitement de la cataplexie chez l'adulte, toutefois leur utilisation est limitée:

- **l'oxybate de sodium (XYREM), en raison de son mauvais profil de tolérance et des risques importants de détournement et de pharmacodépendance, est indiqué en seconde intention.**
- le pitolisant (WAKIX) a l'AMM depuis 2016 et la commission de la Transparence¹⁴ a considéré que l'absence de données démonstratives versus un comparateur actif sur la cataplexie, les données d'efficacité modeste et limitée versus placebo sur l'hypersomnie diurne et l'absence de données en cas d'échec ou d'intolérance aux alternatives ne permettaient pas de définir sa place dans la stratégie thérapeutique. La Commission avait octroyé à WAKIX (pitolisant) un SMR modéré et une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. Un consensus français de 2017¹¹ considère qu'il peut être utilisé en première ligne de la stratégie thérapeutique.

Enfin, les hypnotiques sont largement utilisés pour améliorer la qualité du sommeil nocturne¹⁵.

L'arbre décisionnel de la stratégie thérapeutique dans la narcolepsie (avec ou sans cataplexie) établi par le Consensus français en 2017¹¹, est présenté en Annexe.

Concernant l'enfant et l'adolescent, seul le méthylphénidate à libération immédiate (RITALINE 10 mg, comprimé sécable) dispose d'une AMM en pédiatrie chez l'enfant de plus de 6 ans en traitement de 2^{ème} intention de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'échec du modafinil (MODIODAL). Selon le consensus français de 2017¹¹, la prise en charge de la narcolepsie chez l'enfant et l'adolescent repose sur les mêmes traitements psychostimulants et anti-cataplectiques de

première et de seconde intention que chez l'adulte. Les molécules suivantes sont ainsi citées en usage hors AMM chez l'enfant et l'adolescent :

- le modafinil (MODIODAL) dans le traitement de la somnolence diurne excessive (SDE),
- le méthylphénidate en forme à libération prolongée pour le traitement de la narcolepsie chez les enfants de plus de 6 ans,
- les antidépresseurs.

Place de XYREM (oxybate de sodium) dans la stratégie thérapeutique de traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez l'enfant de 7 ans et plus et l'adolescent :

Compte-tenu :

- de la démonstration de l'efficacité de XYREM (oxybate de sodium) par rapport au placebo évaluée à court terme (2 semaines) au cours d'une étude de retrait chez les enfants de 7 ans et plus et adolescents,
- de l'absence de données disponibles par rapport à un comparateur actif dans un contexte où la moitié des patients (50 %) de l'étude précitée avaient reçu des traitements antérieurs par stimulants (principalement du méthylphénidate (21 %) et du modafinil (17 %)) puis de façon concomitante tout au long de l'étude,
- du profil de tolérance en pédiatrie similaire à celui déjà connu chez l'adulte marqué notamment par le risque de dépression respiratoire, d'état dépressif et de risque suicidaire ainsi que les risques d'abus ou de mésusage,
- des modalités d'administration du médicament en deux prises fractionnées (au coucher et 2,5 à 4 heures plus tard) pouvant induire des difficultés d'observance des patients,

la Commission considère que XYREM (oxybate de sodium) est une option thérapeutique dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans pharmacorésistants.

Dans les autres situations de l'extension d'indication AMM correspondant aux enfants de 7 ans et plus et adolescents non pharmacorésistants, XYREM (oxybate de sodium) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

Il est rappelé que XYREM (oxybate de sodium) fait l'objet d'un suivi national renforcé de pharmacovigilance avec de mesures additionnelles de minimisation du risque associées rappelées par l'ANSM^{38,39,40} (cf rubrique « 8.3.2. Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) » de cet avis).

A noter que des mises en garde spécifiques relatives à l'enfant ont été intégrées dans le RCP concernant la perte de poids, les effets neuropsychiatriques (de type état suicidaire ou dépressif potentiel) et la nécessité d'une évaluation initiale en termes de croissance et de capacité d'apprentissage avec signalement de tout changement comportemental (social et apprentissage) à la personne en charge des soins de santé de l'enfant, en plus des effets indésirables.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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

010.1 Service Médical Rendu

► La narcolepsie de type I est une maladie chronique se manifestant notamment par une somnolence diurne excessive et des crises de cataplexie. Ces symptômes sont plus ou moins handicapants selon leur degré de sévérité, qui dans leurs formes sévères altèrent lourdement la qualité de vie.

► Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.

► Compte-tenu de :

- de la supériorité de l'oxybate de sodium avec une quantité d'effet cliniquement pertinente mais uniquement versus placebo et à court terme (2 semaines) évaluée chez les enfants de 7 ans et plus et adolescents,
- de l'absence de comparaison par rapport à un comparateur actif dans un contexte où la moitié des patients (50 %) avaient reçu des traitements antérieurs par stimulants (principalement du méthylphénidate (21 %) et du modafinil (17 %)) puis de façon concomitante tout au long de l'étude,
- du profil de tolérance en pédiatrie similaire à celui déjà connu chez l'adulte et marqué notamment par le risque de dépression respiratoire, d'état dépressif et de risque suicidaire ainsi que les risques d'abus ou de mésusage,

le rapport efficacité/effets indésirables est :

- important uniquement dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans pharmacorésistants ;
- mal établi dans les autres situations cliniques de l'extension d'indication AMM correspondant aux enfants de 7 ans et plus et adolescents non pharmacorésistants.

► Il existe des alternatives dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie.

► Il s'agit d'une option thérapeutique dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans pharmacorésistants.

Dans les autres situations de l'extension d'indication AMM correspondant aux enfants de 7 ans et plus et adolescents non pharmacorésistants, XYREM (oxybate de sodium) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie altérant notablement la qualité de vie des patients dans ces formes sévères,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse très partielle apportée au besoin médical partiellement couvert avec
 - un impact supplémentaire attendu sur la morbidité malgré des données d'efficacité et de tolérance limitées chez l'enfant et l'adolescent, et sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, mais l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient,

XYREM (oxybate de sodium) 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 XYREM (oxybate de sodium) est :

- **important uniquement dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans pharmacorésistants ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'extension d'indication AMM correspondant aux enfants de 7 ans et plus et adolescents non pharmacorésistants.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans pharmacorésistants et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations de l'extension d'indication AMM concernée correspondant aux enfants de 7 ans et plus et adolescents non pharmacorésistants.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 En présence d'une pharmacorésistance

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'oxybate de sodium par rapport au placebo évaluée au cours d'une étude de retrait de traitement randomisée en double aveugle sur 2 semaines chez des enfants de 7 ans et plus et des adolescents atteints de narcolepsie avec cataplexie :
 - sur le critère de jugement principal de variation du nombre médian de crises de cataplexie hebdomadaires avec une différence cliniquement pertinente (0 crise dans le groupe oxybate de sodium versus 12,7 dans le groupe placebo ; $p=0,0002$), et ;
 - sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés cliniques de score CGIc d'impression globale de changement de la sévérité des cataplexies et d'échelle de somnolence diurne ESS (CHAD)
- de l'absence de données versus comparateur actif dans un contexte où la moitié des patients (50 %) avaient reçu des traitements antérieurs par stimulants (principalement du méthylphénidate et du modafinil) puis de façon concomitante tout au long de l'étude,
- du profil de tolérance en pédiatrie similaire à celui déjà connu chez l'adulte et marqué notamment par le risque de dépression respiratoire, d'état dépressif et de risque suicidaire ainsi que les risques d'abus ou de mésusage,
- de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
- de la couverture seulement partielle du besoin médical par des alternatives thérapeutiques recommandées, dont certaines hors AMM,

la Commission considère que XYREM (oxybate de sodium) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans pharmacorésistants.

10.2.2 En l'absence de pharmacorésistance

Sans objet

010.3 Population cible

La population cible de XYREM (oxybate de sodium) est définie par l'ensemble des adolescents et enfants à partir de 7 ans atteints de narcolepsie avec cataplexies en situation de pharmacorésistance :

- selon l'Insee⁴¹, la population française estimée au 1^{er} janvier 2021 d'âge ≥ 7 ans et < 18 ans est de 9 254 863 enfants et adolescents,
- les chiffres de prévalence de la narcolepsie sont méconnus chez l'enfant, mais il est estimé qu'elle pourrait se situer aux alentours de 0,025 à 0,05%^{7,8} dans la population générale en Europe soit entre 2314 et 4627 patients,
- Il est généralement estimé qu'environ 20 % des patients atteints de narcolepsie sont diagnostiqués¹⁵, soit entre 463 et 925 patients,
- les cataplexies seraient présentes chez 50 à 70% des enfants narcoleptiques^{7,9}, soit entre 232 et 648 patients,
- d'après des données issues de la littérature⁴², il est considéré qu'environ 50 % des patients seraient en échec du modafinil et éligibles à d'autres traitements soit entre 116 et 324 patients,
- il est difficile d'estimer la proportion de patients susceptibles d'être en échec aux autres alternatives médicamenteuses recommandées chez l'enfant et l'adolescent.

Par conséquent, la population cible de XYREM (oxybate de sodium) dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans pharmacorésistants est estimée au maximum à 324 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes inhérentes à la prise en charge

Compte tenu de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision d'instauration du traitement par XYREM (oxybate de sodium) devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge de la narcolepsie.

⁴¹ INSEE. Pyramide des âges en 2021. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381472#tableau-Donnes> [accédé le 04/06/2021]

⁴² Kornum BR, Knudsen S et al. Narcolepsy. Nature Review. Disease Primers. 2017. Article: 16100

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 18/03/2021 Date d'examen : 30/06/2021 Date d'adoption : 21/07/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	XYREM 500 mg/ml, solution buvable B/1 flacon de 180 ml (CIP : 34009 370 235 2 8)
Demandeur	UCB Pharma
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale : 13 octobre 2005 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : 1 mars 2007 et 17 décembre 2020 (extension d'indication pédiatrique faisant l'objet du présent avis) (PGR européen et Plan de gestion de risque national).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiant Médicament désigné orphelin en février 2003 puis retiré du registre communautaire des médicaments orphelins en janvier 2010. Prescription limitée à 4 semaines Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Médecins exerçant dans les centres du sommeil et spécialistes en neurologie Renouvellement non restreint
Code ATC	N07XX04 Oxybate de sodium

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

013 ANNEXE : ANALYSE EN SOUS-GROUPES DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL - POPULATION D'EFFICACITE

Tableau 8 : Nombre hebdomadaire et variation du nombre hebdomadaire médian de cataplexies au cours de la période en double aveugle par catégorie d'âge (population d'efficacité), au cut-off du 10 février 2017 (analyse finale)

Nombre hebdomadaire de crises de cataplexie	7 à 11 ans (N=26)		12 à 17 ans (N=37)	
	Placebo (N=14)	Oxybate de sodium (N=12)	Placebo (N=18)	Oxybate de sodium (N=19)
Valeurs calculées sur les 2 dernières semaines de la période de stabilisation				
Moyenne (Ecart Type)	19,14 (34,292)	12,39 (17,968)	14,61 (33,116)	7,83 (10,649)
Médiane	5,63	3,00	2,80	4,00
Valeurs calculées sur les 2 semaines de la période en double aveugle				
Moyenne (Ecart Type)	42,58 (49,313)	16,02 (24,138)	27,25 (44,032)	9,64 (11,386)
Médiane	22,27	3,25	15,50	6,53
Variation entre les 2 dernières semaines de la période de stabilisation et les 2 semaines de la période en double-aveugle				
Médiane	18,32	0,13	9,39	0,58
P value	0,0001		0,0044	

014 ANNEXE : ARBRE DECISIONNEL DE LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DANS LA NARCOLEPSIE (AVEC OU SANS CATAPLEXIE) ETABLI PAR LE CONSENSUS FRANÇAIS EN 2017¹¹

Figure 2 : Stratégies pour l'initiation du traitement de la narcolepsie de type 1

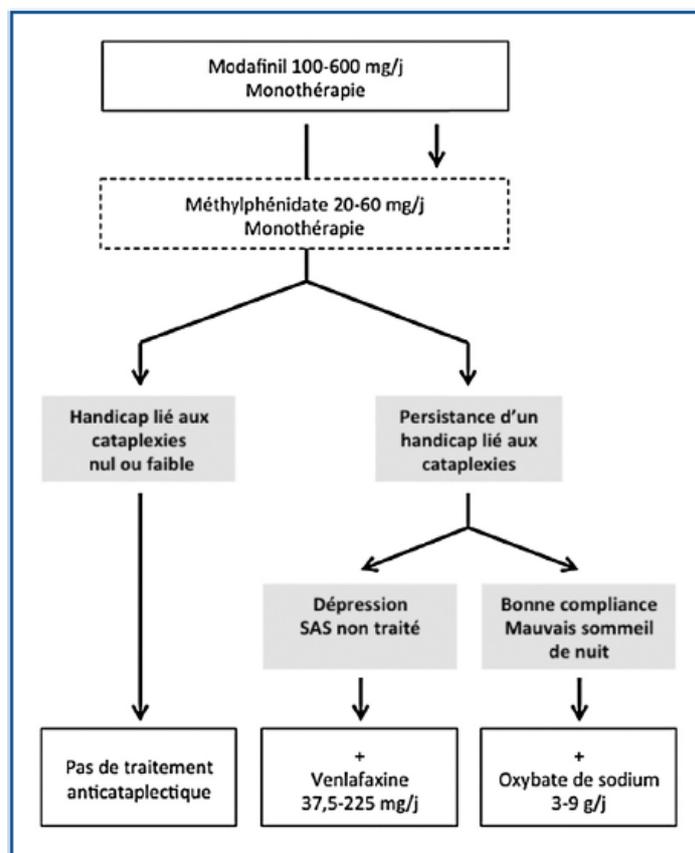


Figure 3 : a et b : stratégies pour la somnolence et les cataplexies pharmacorésistantes dans la narcolepsie de type 1

