

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 8 septembre 2011 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : ETSS1123526A

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la ministre du budget, des comptes publics et de la réforme de l'Etat, porte-parole du Gouvernement,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale ;

Vu le décret n° 2001-768 du 27 août 2001 relatif à la procédure applicable aux spécialités génériques et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale ;

Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application des articles R. 163-2 et R. 165-1 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 dudit code,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour la spécialité Modafinil figure en annexe II du présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 8 septembre 2011.

*Le ministre du travail,
de l'emploi et de la santé,*

Pour le ministre et par délégation :

*La sous-directrice
du financement
du système de soins,*

K. JULIENNE

*La sous-directrice
de la politique des pratiques
et des produits de santé,*

C. CHOMA

*La ministre du budget, des comptes publics
et de la réforme de l'Etat,
porte-parole du Gouvernement,*

Pour la ministre et par délégation :

*La sous-directrice
du financement
du système de soins,*

K. JULIENNE

ANNEXES

ANNEXE I

Rectificatif

Dans l'arrêté du 21 octobre 2010 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (NOR : SASS1027027A, texte n° 33), publié au *Journal officiel* du 5 novembre 2010, les conditions d'inscription de la spécialité ci-dessous sont rectifiées comme suit :

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont les suivantes :

- narcolepsie avec ou sans cataplexie ;
- hypersomnies idiopathiques.

Dans les formes typiques de narcolepsie avec cataplexie, le diagnostic est clinique.

Dans les formes atypiques de narcolepsie et dans les hypersomnies idiopathiques, le diagnostic clinique doit être confirmé par :

- un enregistrement polysomnographique au minimum de nuit ou sur 24 heures (à l'hôpital ou en ambulatoire avec le système Holter) ; et
- un test itératif de latence d'endormissement (TILE), réalisé par un centre d'exploitation du sommeil ;
- traitement de la somnolence diurne excessive résiduelle associée au syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) malgré l'application techniquement correcte pendant le sommeil d'un traitement mécanique bien suivi (pression positive continue [PPC] par voie nasale ou naso-buccale) corrigeant les événements respiratoires éveillants ou, dans de très rares cas, malgré le recours à une orthèse d'avancement mandibulaire ou une chirurgie d'avancement bimaxillaire.

Ce diagnostic devra être confirmé par :

- un enregistrement polysomnographique afin de vérifier la bonne correction des événements respiratoires et l'absence de fragmentation résiduelle du sommeil permettant d'éliminer une autre cause de somnolence diurne excessive ; et
- un test itératif de latence d'endormissement (TILE).

CODE CIP	PRÉSENTATION
34009 492 694 1 9	MODAFINIL MYLAN 100 mg, comprimés (B/30) (laboratoires MYLAN SAS)

Cette spécialité est prescrite conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

A N N E X E II

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

MODAFINIL

(Laboratoire MYLAN SAS)

MODAFINIL 100 mg, comprimés sous plaquettes thermoformées PVC/Aclar B/30, CIP : 34009 492 694 1 9.

MODAFINIL est un médicament éveillant, indiqué dans des pathologies rares.

Il existe un risque potentiel de mésusage du modafinil. Ce risque pourrait constituer un problème de santé publique préoccupant. Un respect strict des indications et des posologies est absolument capital pour ce médicament.

Cette fiche a pour objet d'informer les prescripteurs en attirant leur attention sur certaines difficultés diagnostiques et sur les risques de mésusage liés à l'utilisation de ce médicament.

MODAFINIL est un médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie ou en pneumologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil.

Renouvellement non restreint.

Liste I.

Médicament d'exception.

I. – *Indications thérapeutiques prises en charge*

- narcolepsie avec ou sans cataplexie ;
- hypersomnies idiopathiques.

Dans les formes typiques de narcolepsie avec cataplexie, le diagnostic est clinique.

Dans les formes atypiques de narcolepsie et dans les hypersomnies idiopathiques, le diagnostic clinique doit être confirmé par :

- un enregistrement polysomnographique au minimum de nuit ou sur 24 heures (à l'hôpital ou en ambulatoire avec le système Holter) ; et
- un test itératif de latence d'endormissement (TILE), réalisé par un centre d'exploration du sommeil ;

- traitement de la somnolence diurne excessive résiduelle associée au syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) malgré l'application techniquement correcte pendant le sommeil d'un traitement mécanique bien suivi (pression positive continue [PPC] par voie nasale ou naso-buccale) corrigeant les événements respiratoires éveillants ou, dans de très rares cas, malgré le recours à une orthèse d'avancement mandibulaire ou une chirurgie d'avancement bimaxillaire.

Ce diagnostic devra être confirmé par :

- un enregistrement polysomnographique afin de vérifier la bonne correction des événements respiratoires et l'absence de fragmentation résiduelle du sommeil permettant d'éliminer une autre cause de somnolence diurne excessive ; et
- un test itératif de latence d'endormissement (TILE).

II. – Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement devra être mis en place par un praticien expérimenté dans la prise en charge de la maladie. La dose journalière recommandée est de 200 à 400 mg, soit de 2 à 4 comprimés par jour.

Mode d'administration

Modafinil peut être administré de préférence en une prise le matin ou en deux prises quotidiennes matin et midi, de préférence au cours des repas.

III. – Evaluation de l'intérêt thérapeutique

Efficacité

Dans la narcolepsie-cataplexie, l'efficacité du modafinil (300 mg en deux prises) a été initialement établie par deux essais contrôlés *versus* placebo. L'étude principale a évalué en *cross-over* l'efficacité du modafinil chez 64 patients sur des périodes de 28 jours. Cette étude a montré une supériorité significative du modafinil par rapport au placebo sur l'envie de dormir, le temps de sommeil diurne, la latence d'endormissement au test de maintien de l'éveil. Des études complémentaires, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo réalisées sur des périodes de traitement de 6 à 9 semaines avec des posologies de modafinil de 200 à 400 mg/jour en 1 et 2 prises ont confirmé ces résultats.

Au total, les essais ont porté sur 729 patients dont 544 ont reçu du modafinil pendant une durée de deux à 9 semaines.

Le maintien de l'efficacité, au-delà de neuf semaines, a été évalué dans des études ouvertes pendant des périodes de plusieurs années (jusqu'à 8 ans).

Dans les hypersomnies idiopathiques, l'efficacité du modafinil a été évaluée dans des études ouvertes.

Dans le traitement de la somnolence excessive diurne associée au SAHOS correctement traité.

Environ 400 patients correctement traités par pression positive continue ont été randomisés dans deux études en double aveugle de 4 et 12 semaines comparant modafinil 200 mg ou 400 mg par jour et placebo. L'efficacité du modafinil a été montrée sur des critères d'évaluation objectifs (*Maintenance Wakeness Test* et *Multiple Sleep Latency Test*) et subjectifs (score d'Epworth). Les résultats de l'efficacité du modafinil ont été concordants sur les critères principaux et secondaires d'évaluation. Les données issues des périodes ouvertes de suivi (12 semaines à 12 mois de traitement) sont en faveur d'un maintien de cette efficacité.

Cependant, bien que l'amélioration des patients traités par modafinil par rapport au placebo soit significative, cette amélioration reste modeste et une proportion importante de patients demeure somnolents.

Effets indésirables

La plupart des effets indésirables semblent liés à un effet pharmacodynamique éveillant ou stimulant trop important.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles du système nerveux : céphalée, insomnie, anxiété, vertige et des troubles digestifs (nausées).

Une anorexie, une sensation de tension interne, une excitation, voire de l'agressivité, ont aussi été rapportées. Ces symptômes peuvent disparaître avec le temps mais peuvent nécessiter une diminution de posologie.

IV. – Stratégie thérapeutique

Mise sous traitement chez l'adulte

La prescription de Modafinil ne sera envisagée dans chaque indication qu'après établissement du diagnostic clinique confirmé, pour certaines indications, par des examens complémentaires.

Pour toutes les indications, préalablement à la prescription de Modafinil, il convient :

- de réaliser un bilan cardio-vasculaire incluant un ECG afin de dépister une hypertension artérielle, un trouble du rythme cardiaque, des signes d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance coronarienne qui nécessiteraient d'être contrôlés par un traitement spécifique ;
- de dépister et de traiter des troubles anxieux.

1. *Forme typique de narcolepsie avec cataplexie*

Le diagnostic de narcolepsie avec cataplexie, lorsque cette dernière est évidente, peut reposer uniquement sur les éléments cliniques ci-après.

La narcolepsie typique se caractérise par la présence simultanée d'une somnolence diurne et de cataplexies.

Accès de somnolence ou de sommeil diurne quotidiens ou pluriquotidiens :

- restaurateurs d'une vigilance normale pour une ou plusieurs heures ;
- séparés les uns des autres par des périodes de vigilance normale.

Attaques de cataplexie (ou brusques résolutions du tonus musculaire) :

- partielles (cou, bouche, mains, genoux) ou totales (chutes) ;
- en rapport avec des circonstances émotionnelles (rire, point d'humour, colère) ;
- de périodicité identique chez un même individu (une fois par an, une fois par mois, une fois par semaine, une fois par jour, etc.), selon les sujets et selon les circonstances émotionnelles.

Ces deux signes sont indispensables pour le diagnostic clinique compte tenu des erreurs d'appréciation possibles.

2. *Forme atypique de narcolepsie*

Dans un pourcentage de cas relativement rares (10 %), et en particulier au début de la maladie, les accès de somnolence ou de sommeil caractéristiques peuvent ne pas être accompagnés d'attaques de cataplexie.

Il est donc alors indispensable d'effectuer les examens complémentaires suivants avant d'entreprendre un traitement de longue durée :

- un enregistrement polysomnographique nocturne : sommeil interrompu par de nombreux éveils, sommeil paradoxal instable ;
- un test itératif de latence d'endormissement diurne (TILE) : délai moyen d'endormissement aux cinq sessions du test ≤ 8 min ; deux endormissements ou plus en sommeil paradoxal (dans de rares cas, un seul endormissement en sommeil paradoxal).

La pratique d'un TILE non précédé d'un enregistrement polysomnographique la nuit précédente est à proscrire.

3. *Hypersomnies idiopathiques*

Il s'agit d'une maladie beaucoup plus rare que la narcolepsie (1 pour 10).

Compte tenu de l'importance de ne pas entreprendre, de façon inutile, un traitement de longue durée sans un diagnostic certain, l'hypersomnie idiopathique doit toujours être authentifiée par un enregistrement polysomnographique.

Eléments cliniques :

- somnolence diurne plus ou moins permanente (à l'inverse des narcoleptiques qui sont soit vigilants, soit somnolents) ;
- sommeil de nuit de longue durée (dix heures au moins) avec une difficulté majeure de se réveiller le matin (« marche au radar » pendant trente à soixante minutes) ;
- siestes de très longue durée (jusqu'à trois ou quatre heures) non réparatrices ;
- absence de pathologie psychiatrique qui pourrait entraîner une hypersomnie, en particulier un état dépressif.

Examens complémentaires :

- un enregistrement polysomnographique continu des 24 heures : temps de sommeil normal ou allongé ;
- un test itératif de latence d'endormissement diurne (TILE) : délai moyen d'endormissement aux cinq sessions du test < 8 min ; moins de deux endormissements en sommeil paradoxal.

4. *Somnolence diurne excessive liée au SAHOS correctement traitée par PPC*

Avant la prescription de Modafinil, le clinicien doit évaluer la somnolence diurne excessive en réalisant deux scores d'Epworth (supérieur ou égal à 11) et la confirmer par un test itératif de latence d'endormissement effectué le lendemain de l'enregistrement polysomnographique (en pratique, un délai moyen d'endormissement aux cinq sessions du test ≤ 8 min peut être proposé).

L'enregistrement polysomnographique a pour objet de vérifier l'efficacité de la PPC sur les troubles respiratoires et la fragmentation du sommeil (en pratique moins de 10 apnées/hypopnées par heure et/ou moins de 20 à 30 micro-éveils par heure).

L'observance du traitement par pression positive continue devra être vérifiée (en pratique, une durée d'au moins 3 heures par nuit associée à un temps de sommeil suffisant peut être proposée), notamment par l'intermédiaire de la feuille d'observance destinée au médecin.

Suivi du traitement

Pour toutes les indications, un bilan clinique spécialisé est nécessaire une fois par an.

Dans l'indication de la somnolence diurne excessive liée au SAHOS, le risque d'utilisation de Modafinil est celui de voir l'observance de la PPC diminuée. Le maintien d'une bonne observance de la PPC doit être établi pour poursuivre le traitement par Modafinil.

Arrêt du traitement

La durée du traitement ne peut être précisée à partir des essais. Les pathologies traitées étant chroniques et le traitement symptomatique, un traitement de longue durée semble justifié.

Bon usage

Le Modafinil est un médicament éveillant qui, bien qu'ayant des caractéristiques qui lui sont propres (médicament non amphétaminique qui restaure ou augmente le niveau d'éveil et de vigilance diurne), entre dans la classe générale des substances stimulantes.

Le risque principal semble donc à l'heure actuelle le mésusage. En effet, à doses thérapeutiques, le potentiel toxicomanogène à proprement parler du Modafinil semble très faible. A doses très supérieures aux doses thérapeutiques, il n'existe pas de données. Bien qu'aucun cas n'ait été signalé à ce jour, il est difficile de savoir si la population à risque (toxicomanes aux amphétamines ou à la cocaïne) détournera ou non de son usage le Modafinil à dose suprathérapeutique. Par ailleurs, aux doses thérapeutiques, le Modafinil est éveillant chez tous les sujets et pas seulement chez les patients atteints de narcolepsie.

On peut donc craindre une utilisation du Modafinil par des sujets sains désirant augmenter leurs performances en réduisant leur temps de sommeil ou maintenir un haut niveau d'éveil lors de tâches longues et monotones. Les risques en rapport avec ce type d'utilisation sont aujourd'hui inconnus.

On peut rappeler que réduire son temps de sommeil de façon prolongée n'est pas anodin pour un individu et que, par ailleurs, les médicaments éveillants peuvent induire un état de tension interne.

V. – Spécifications économiques et médico-sociales

Laboratoire titulaire de l'AMM : Mylan.

Laboratoire exploitant : Mylan SAS.

Conditions de prise en charge :

Taux de remboursement : 65 %.

La prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception. Elle doit être conforme aux indications mentionnées dans cette fiche.

Coût du traitement :

CODE CIP	SPÉCIALITÉ	PPTTC
34009 492 694 1 9	MODAFINIL MYLAN 100 mg, comprimés (B/30) (laboratoires MYLAN SAS)	68,42 €

Toute remarque ou demande d'information complémentaire doit être adressée à la Haute Autorité de santé, 143-147, boulevard Anatole-France, 93285 Saint-Denis Cedex.