



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 janvier 2011
EMA/725532/2010 rev.
EMA/H/A-31/1186

Questions et réponses relatives à l'examen des médicaments contenant du modafinil

Restriction des indications à la suite d'une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée

L'Agence européenne des médicaments a terminé un examen de la sécurité et de l'efficacité du modafinil. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu que les bénéfices des médicaments contenant du modafinil restent supérieurs à leurs risques, mais que leur utilisation doit être limitée au traitement de la narcolepsie. Le CHMP a également recommandé d'autres modifications à apporter aux informations sur le produit, afin de s'assurer que les médicaments sont utilisés correctement et a demandé aux fabricants de mettre en place des mesures de minimisation des risques. Après réexamen, le comité a confirmé ces recommandations le 18 novembre 2010.

Qu'est-ce que le modafinil?

Le modafinil est utilisé comme agent éveillant (qui aide les personnes à rester éveillées). Le mode d'action exact du modafinil n'est pas entièrement élucidé, mais il interagit fort probablement avec certains composés chimiques dans le cerveau appelés neurotransmetteurs, comme la dopamine et la norépinéphrine. Les médicaments contenant du modafinil sont utilisés chez les patients qui souffrent de somnolence excessive. La somnolence excessive peut être due à la narcolepsie, une maladie qui se manifeste par un endormissement du patient en cours de journée, ou à des schémas perturbés de sommeil nocturne, entraînant une somnolence pendant le jour. Cet état peut s'observer chez des personnes effectuant un travail de nuit ou souffrant d'apnée obstructive du sommeil (une maladie qui se caractérise par la survenue pendant la nuit de pauses répétées dans la respiration, qui perturbent le sommeil). La somnolence excessive peut également exister sans cause connue (hypersomnie idiopathique).

Les médicaments contenant du modafinil ont été commercialisés pour la première fois en Europe en 1992. Ils sont disponibles dans les pays suivants: Autriche, Belgique, Chypre, République tchèque, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Slovaquie, Espagne, Suède et Royaume-Uni. Ils sont commercialisés sous les noms de fantaisie suivants: Modasomil, Modiodal, Provigil et Vigil et sous forme de médicaments génériques.



Quelles étaient les raisons de l'examen du modafinil?

En 2007, le groupe de travail Pharmacovigilance du CHMP (PhVWP) a examiné la sécurité des médicaments contenant du modafinil, en raison d'inquiétudes quant à une éventuelle association de ces médicaments avec des troubles psychiatriques graves (pensées suicidaires, manie et symptômes de psychose tels que des illusions) et avec des réactions cutanées, notamment des réactions sévères comme le syndrome de Stevens-Johnson, un type de réaction allergique mettant en jeu le pronostic vital, touchant la peau et les membranes muqueuses. Cela a conduit à une actualisation des informations sur le produit pour les médicaments contenant du modafinil dans l'ensemble de l'Europe, pour renforcer les mises en garde relatives à ces risques. Le PhVWP a également demandé aux sociétés qui fabriquent les médicaments contenant du modafinil de fournir toutes les informations dont elles disposaient pour évaluer si des mesures supplémentaires étaient requises.

Après que le PhVWP eut reçu les données et commencé leur évaluation, le groupe de travail a exprimé des inquiétudes supplémentaires concernant les médicaments; en conséquence, le 14 mai 2009, l'agence britannique de régulation des médicaments a demandé au CHMP de procéder à une évaluation complète du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du modafinil et de publier un avis sur la question de savoir s'il fallait maintenir, modifier, suspendre ou retirer leurs autorisations de mise sur le marché dans l'ensemble de l'Union européenne.

Quelles données le CHMP a-t-il examinées?

Le comité a passé en revue toutes les données issues des études cliniques qui ont été menées avec le modafinil pour le traitement de la narcolepsie, de l'apnée obstructive du sommeil, des troubles du sommeil lié au travail posté et de l'hypersomnie idiopathique, ainsi que des articles publiés dans la littérature scientifique. Le CHMP a aussi examiné tous les effets indésirables signalés avec les médicaments contenant du modafinil. Un groupe d'experts en neurosciences cliniques a également été réuni, pour donner un avis.

Quelles ont été les conclusions du CHMP?

En examinant les données issues des études cliniques, le comité a noté que l'efficacité du modafinil chez les patients narcoleptiques avait été démontrée. Cependant, les données provenant des études portant sur d'autres troubles n'ont pas apporté de preuve solide justifiant l'utilisation de ce produit.

À l'examen des données de sécurité, le comité a constaté que le modafinil est fortement lié à un risque de réactions cutanées graves mettant en jeu le pronostic vital et que ce risque s'avère plus élevé chez les enfants. Le comité a également noté un lien entre le modafinil et des réactions indésirables psychiatriques, telles que des pensées suicidaires, la dépression, des épisodes psychotiques, ainsi qu'entre le modafinil et des réactions indésirables cardiovasculaires, comme de l'hypertension (pression sanguine élevée) et des battements cardiaques irréguliers.

Sur la base de l'évaluation des données actuellement disponibles et sur la discussion menée en son sein, le CHMP a estimé que les bénéfices des médicaments contenant du modafinil restent supérieurs à leurs risques uniquement dans le traitement de la narcolepsie. Pour l'apnée obstructive du sommeil (notamment chez les patients présentant une somnolence excessive malgré l'utilisation correcte d'un appareil respiratoire à pression positive continue), le trouble du sommeil lié au travail posté et l'hypersomnie idiopathique, le CHMP a conclu que les données d'efficacité montraient que les bénéfices n'étaient pas suffisants pour compenser les risques et que par conséquent le rapport bénéfice/risque était négatif. Le comité a recommandé que ces indications soient retirées des informations sur le produit. Le comité a par ailleurs recommandé que les médicaments contenant du modafinil ne soient pas utilisés chez les patients présentant une hypertension non contrôlée ou des battements cardiaques

irréguliers. Le comité a également noté le risque accru de réactions cutanées graves mettant en jeu le pronostic vital lorsque le modafinil est utilisé chez les enfants et a déconseillé son utilisation chez les enfants.

Le CHMP a en outre demandé aux sociétés qui fabriquent les médicaments contenant du modafinil de mettre en place des mesures de minimisation des risques, comprenant l'information des professionnels de santé de la modification des informations sur le produit induite par ce dernier examen et la mise en place d'études portant sur la sécurité cardiovasculaire et cutanée du modafinil. Le comité ayant noté lors de son examen que le modafinil est souvent utilisé pour des maladies pour lesquelles il n'est pas indiqué, il a également été demandé aux sociétés de mener des études complémentaires, notamment une «étude sur l'utilisation du médicament», afin de rechercher pourquoi des médecins de famille prescrivent ces médicaments. De plus, les données sur l'usage abusif, inapproprié ou détourné du modafinil par des étudiants d'université, qui sont actuellement collectées, seront analysées dès qu'elles seront disponibles.

Le CHMP a confirmé les conclusions ci-dessus, après avoir réexaminé son avis. L'intégralité des modifications apportées aux informations destinées aux médecins et aux patients sont précisées [ici](#).

Quelles sont les recommandations pour les patients et les prescripteurs?

- Les médecins prescrivant les médicaments contenant du modafinil doivent garder à l'esprit le changement d'indication: le modafinil est indiqué uniquement pour le traitement de la narcolepsie.
- Le modafinil **ne doit plus** être utilisé pour traiter:
 - l'apnée obstructive du sommeil,
 - le trouble du sommeil lié au travail de nuit,
 - l'hypersomnie idiopathique.
- Les médecins doivent également avoir connaissance du profil de sécurité des médicaments contenant du modafinil et assurer une surveillance appropriée des patients.
- Les patients recevant des médicaments contenant du modafinil doivent contacter leur médecin au moment qui leur convient, pour vérifier s'ils doivent continuer à les prendre.
- Il n'est pas nécessaire que les patients interrompent immédiatement le traitement par le modafinil, mais ceux qui souhaitent l'arrêter peuvent le faire à tout moment.
- Les patients qui se posent des questions doivent en parler à leur médecin ou pharmacien.

La Commission européenne a publié une décision le 27 janvier 2011.