

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
29 juin 2016***Date d'examen par la Commission : 20 avril 2016**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 11 mai 2016  
a fait l'objet d'une audition le 29 juin 2016.****pitolisant*****WAKIX 4,5 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 300 432 8 8)

**WAKIX 18 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 300 432 9 5)

Laboratoire BIOPROJET PHARMA

Code ATC	<b>N07XX11 (médicaments du système nerveux)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Wakix est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans catalepsie. »</b>

SMR	Modéré
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la non infériorité non démontrée du pitolisant versus modafinil sur la réduction de l'hypersomnie diurne,</li> <li>- l'absence de données versus comparateur actif sur la réduction des attaques de cataplexie,</li> <li>- les inquiétudes sur la tolérance à long terme,</li> <li>- mais le besoin thérapeutique important pour de nouveaux traitements dans cette maladie,</li> </ul> <p>la Commission considère que WAKIX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'efficacité modeste du pitolisant sur l'hypersomnie diurne uniquement démontrée à court terme (4 semaines à dose fixe) versus placebo,</li> <li>- de la non-infériorité du pitolisant versus modafinil sur l'hypersomnie diurne non démontrée,</li> <li>- de l'absence de données en cas d'échec ou d'intolérance aux alternatives (modafinil et méthylphénydate notamment),</li> <li>- et faute de données versus comparateur actif (oxybate de sodium, antidépresseurs) sur la cataplexie,</li> </ul> <p>la place de WAKIX (pitolisant) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte ne peut être définie.</p>
Recommandations	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b> La Commission est favorable au statut de médicament d'exception.</li> <li>▶ <b>Autre demande</b> Considérant le très faible niveau de preuve des données fournies pour l'évaluation de l'intérêt thérapeutique du pitolisant (WAKIX) dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie, les doutes quant à sa tolérance à long terme mais le besoin thérapeutique, et la nécessité de situer ce médicament dans la stratégie thérapeutique, la Commission pourra réévaluer le SMR et l'ASMR de cette spécialité sur la base d'une étude prospective démontrant, en termes d'efficacité clinique et de tolérance, la supériorité ou la non infériorité du pitolisant versus comparateur actif.</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	19/11/2015 (procédure centralisée). PGR européen (cf. paragraphe 8.2.2).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Renouvellement non restreint. Médicament orphelin. WAKIX dispose d'une ATU de cohorte depuis le 12/06/2014 (cf. paragraphe 8.3).
Classification ATC	N Système nerveux N07 Autres médicaments du système nerveux N07X Autres médicaments du système nerveux N07XX Autres médicaments du système nerveux N07XX11 Pitolisant

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité WAKIX (pitolisant) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le pitolisant est un agoniste inverse des récepteurs H3 à l'histamine. En augmentant l'activité des neurones histaminergiques cérébraux et donc la libération d'histamine, le pitolisant stimulerait la vigilance et l'éveil.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Wakix est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. »

## 04 POSOLOGIE

« Wakix doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient. La dose thérapeutique optimale doit être atteinte par palier, sans dépasser la dose de 36 mg/jour :

- 1ère semaine : Une posologie initiale de 9 mg (2 comprimés à 4,5 mg) par jour.
- 2ème semaine : la posologie peut être augmentée à 18 mg (1 comprimé à 18 mg) par jour ou diminuée à 4,5 mg (1 comprimé à 4,5 mg) par jour.
- 3ème semaine : la posologie peut être augmentée à 36 mg (2 comprimés à 18 mg) par jour.

A tout moment, la dose peut être diminuée (jusqu'à 4,5 mg par jour) ou augmentée (jusqu'à 36 mg par jour) selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient.

La dose quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin au cours du petit-déjeuner et avant midi.

### *Maintien de l'efficacité*

Les données d'efficacité à long terme étant limitées (voir rubrique 5.1 du RCP), le maintien de l'efficacité du traitement doit être évalué régulièrement par le médecin. »

La narcolepsie est une maladie chronique rare affectant la vigilance et la régulation du sommeil, sa prévalence est estimée à environ 1 / 2 800. Elle est caractérisée par une somnolence diurne excessive associée à des accès irrésistibles 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. L'ensemble de ces symptômes peuvent rendre cette maladie du sujet jeune très invalidante avec retentissement important sur la qualité de vie.

La stratégie thérapeutique de la narcolepsie est essentiellement symptomatique. Le modafinil 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 (ATU nominative) sont des traitements de deuxième intention, en cas d'échec du modafinil ; leur utilisation est toutefois largement limitée en raison de leur mauvaise tolérance et par les détournements d'usage dont ils font l'objet. Le traitement symptomatique des attaques de cataplexie repose sur des antidépresseurs (hors AMM) et d'oxybate de sodium. Ce dernier est le seul traitement disposant d'une AMM spécifique pour le traitement de la cataplexie, toutefois son mauvais profil de tolérance et ses risques importants de détournement et de pharmacodépendance en font un traitement de seconde intention. Enfin, les hypnotiques sont largement utilisés pour améliorer la qualité du sommeil nocturne.

Les médicaments aujourd'hui disponibles pour le traitement de la narcolepsie, avec ou sans cataplexie, sont complexes d'utilisation ce qui rend difficile le traitement au long cours de cette maladie chronique. Il persiste donc un besoin thérapeutique important pour de nouveaux traitements efficaces, mieux tolérés et améliorant la qualité de vie des patients atteints de cette maladie.

---

<sup>1</sup> Orphanet. La narcolepsie cataplexie, maladie de Gélineau. Juillet 2006

<sup>2</sup> Billiard M. Narcolepsy: current treatment options and future approaches. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 557–66.

<sup>3</sup> Billiard M et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol*. 2006;13:1035-48.

<sup>4</sup> Mignot E. A Practical Guide to the Therapy of Narcolepsy and Hypersomnia Syndromes. *Neurotherapeutics* 2012; 9: 739–52.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>MODIODAL</b> Modafinil  <i>Teva Santé</i>  et ses génériques	Non	MODIODAL est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie.  La somnolence diurne excessive se caractérise par une difficulté à rester éveillé et une augmentation de la survenue d'endormissement à des moments inappropriés.	04/11/1992	Important	ASMR I.	Oui
<b>RITALINE</b> Méthylphénidate  <i>Novartis Pharma</i>	Non	Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.	24/05/2000	Important	ASMR II dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie en tant que traitement de 2ème intention.	Oui
<b>XYREM</b> Oxybate de sodium  <i>UCB Pharma</i>	Non	Traitement de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie.	10/05/2006	Important	ASMR IV dans la prise en charge habituelle de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que ne disposant pas d'une AMM, les antidépresseurs (principalement la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) sont largement utilisés dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie, notamment en vue de réduire le nombre d'attaques de cataplexie. 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.

### 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

#### ► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aucune autre demande de remboursement n'a été déposée à ce jour dans les autres pays membres de l'EMA, seuls pays où WAKIX dispose actuellement d'une AMM.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire a déposé les résultats :

- des études pivots HARMONY 1 et HARMONY 1bis, comparatives, randomisées en double aveugle, qui avaient pour objectif de démontrer la supériorité du pitolisant versus placebo en termes de réduction de la somnolence diurne chez des patients atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie,
- de l'étude clinique HARMONY CTP, randomisée, double aveugle ayant comparé le pitolisant au placebo en termes de réduction du nombre moyen d'attaques de cataplexie par semaine,
- de l'étude clinique HARMONY IV randomisée, double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité du pitolisant versus placebo en termes de réduction de la somnolence diurne en ajout d'un traitement par oxybate de sodium ;
- de l'étude d'extension HARMONY III ayant inclus les patients issus des études cliniques précédentes (phases III et phases II) qui le souhaitent suivis pendant 12 mois. Les nombreuses faiblesses méthodologiques de cette étude (ouverte, non comparative, traitements concomitants psychoactifs autorisés, inclusion de patients prétraités et non prétraités) ne permettent pas une interprétation de la quantité d'effet non biaisée, en conséquence, ces résultats ne seront pas détaillés.

Par ailleurs le laboratoire a déposé le rapport intermédiaire d'une méta-analyse en réseau (non publiée). Le caractère incomplet de ce rapport ne permet pas l'analyse de la méthodologie utilisée pour cette la méta-analyse qui ne sera, par conséquent, pas détaillée.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etudes pivots HARMONY I et HARMONY I versus placebo et modafinil

##### 8.1.1.1 Méthodologie

	HARMONY I <sup>5</sup>	HARMONY Ibis (non publiée)
<b>Objectif principal</b>	Démontrer la supériorité du pitolisant versus placebo en termes de somnolence diurne (évaluée par l'échelle d'Epworth) chez des patients adultes atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie.	
<b>Objectif secondaire</b>	Démontrer la non infériorité du pitolisant versus modafinil en termes de somnolence diurne (évaluée par l'échelle d'Epworth) chez des patients adultes atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie.	
<b>Méthode</b>	Etudes de phase III, comparatives versus placebo et modafinil, randomisées en double aveugle.	
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- âge &gt; 18ans ;</li><li>- diagnostic de narcolepsie avec ou sans cataplexie depuis plus de 3 mois ;</li><li>- sans traitement ou traitement psychostimulant arrêté depuis plus de 14 jours ;</li><li>- score <math>\geq 14/24</math> sur l'échelle d'endormissement Epworth</li></ul>	

<sup>5</sup> Dauvilliers Y et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. Lancet Neurol. 2013;12:1068-75

<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- traité par pitolisant, modafinil ou tout médicament à l'essai pendant les 30 jours précédant l'inclusion ;</li> <li>- apnée du sommeil ou autre pathologie pouvant être à l'origine d'une somnolence diurne excessive chez les patients narcoleptiques sans cataplexie ;</li> <li>- antécédent de maladies cardiovasculaires, neurologiques ou psychiatriques,</li> <li>- insuffisance rénale ou hépatique sévère.</li> </ul>	
<b>Déroulement de l'étude et groupes de traitement</b>	<p>Les patients ont été randomisés (2 : 2 : 2) en trois groupes pour un total de 8 semaines de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>groupe pitolisant</u> : <b>dose initiale de 10 mg/jour progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 40 mg/jour</b> ;</li> <li>- <u>groupe modafinil</u> : dose initiale de 100 mg/jour progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 400 mg/jour ;</li> <li>- <u>groupe placebo</u></li> </ul>	<p>Les patients ont été randomisés (2 : 2 : 1) en trois groupes pour un total de 8 semaines de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>groupe pitolisant</u> : <b>dose initiale de 5 mg/jour progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/jour</b> ;</li> <li>- <u>groupe modafinil</u> : dose initiale de 100 mg/jour progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 400 mg/jour ;</li> <li>- <u>groupe placebo</u></li> </ul>
	<p>Les adaptations de doses ont été effectuées en fonction de l'efficacité et de la tolérance des traitements. Au-delà de la 4<sup>ème</sup> semaine aucune adaptation posologique ne pouvait être faite et la dose finale devait être maintenue pendant 4 semaines supplémentaires.</p>	
<b>Traitements associés</b>	<p>Un traitement anticataplectique était autorisé pendant l'étude si celui-ci avait été utilisé depuis plus d'un mois avant l'inclusion à une dose stable (oxybate de sodium, antidépresseurs sauf tricyclique). La dose de ces médicaments devait être maintenue pendant toute l'étude.</p> <p>En revanche, tout traitement stimulant (modafinil, amphétamine ou dérivé, méthylphénidate ou tout autre médicament utilisé pour des somnolences diurnes excessives) devait être arrêté 14 jours avant la randomisation.</p>	
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Comparaison du score final d'endormissement d'Epworth (ESS) entre le groupe pitolisant et le groupe placebo.</b> Il s'agit d'une échelle allant de 0 à 24 points renseignée par un questionnaire où le patient évalue son risque (4 grades) de s'endormir dans 8 situations de la vie quotidienne. Au-delà de 10/24, il est considéré que la somnolence diurne du patient est anormale et une variation d'au moins 3 points doit être observée pour être considérée comme cliniquement pertinente.</p>	
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- analyse de la non-infériorité du pitolisant par rapport au modafinil en termes de somnolence diurne évaluée par le score ESS ;</li> <li>- pourcentage de répondeurs au score d'endormissement d'Epworth définie comme : <ul style="list-style-type: none"> <li>o pour HARMONY I : pourcentage de patients avec un score final ESS <math>\leq 10/24</math> ;</li> <li>o pour HARMONY Ibis : pourcentage de patients avec un score final ESS <math>\leq 10/24</math> <u>ou</u> une diminution d'au moins 3 points par rapport à l'inclusion ;</li> </ul> </li> <li>- test de maintien de l'éveil (Maintenance of Wakefulness Test, MWT) ;</li> <li>- qualité de vie mesurée par le questionnaire EQ-5D ;</li> <li>- fréquence des attaques de cataplexie.</li> </ul>	
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 3 points entre le groupe pitolisant et le groupe placebo sur le score ESS avec une puissance de 95% au risque d'erreur de 5%, le recrutement de 30 patients par groupe était nécessaire.</p> <p>Trente patients par groupe étaient également nécessaires pour mettre en évidence la non-infériorité entre le pitolisant et le modafinil à la borne prédéfinie de 2 points sur le score final ESS avec une puissance de 80% au risque d'erreur 2,5%.</p>	<p>Le calcul du nombre de sujets nécessaires dans cette étude repose sur les mêmes hypothèses que dans l'étude HARMONY I. Toutefois, au vu des résultats préliminaires de HARMONY I et du choix de randomisation (2 : 2 : 1), le recrutement de 75 patients dans les groupes modafinil et pitolisant et de 35 patients dans le groupe placebo a été décidé.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p><b>Les analyses ont été hiérarchisées de la façon suivante :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Supériorité versus placebo</i> : différence des réductions moyennes des scores entre le groupe placebo et le groupe pitolisant ajustée sur les valeurs d'inclusion par un modèle linéaire mixte (effet fixe = traitement, effet aléatoire = centre d'inclusion).</li> <li>2. <i>Non infériorité par rapport au modafinil</i> : différence des réductions moyennes des scores entre le groupe modafinil et le groupe pitolisant ajustée sur les valeurs d'inclusion par un modèle linéaire mixte (effet fixe = traitement, effet aléatoire = centre d'inclusion).</li> </ol> <p>Toutes les analyses ont été conduites en intention de traiter et en <i>per protocole</i>.</p>	

Dans ces deux études, une sous-estimation de l'efficacité du modafinil ne peut être exclue, dans la mesure où la dose initiale de ce traitement a été inférieure à celle préconisée dans le RCP (100 mg au lieu de 200 mg).

### 8.1.1.2 Résultats

#### ► HARMONY I

##### 1) Population étudiée

Un total de 95 patients a été randomisé dans cette étude : 30 dans le groupe placebo, 32 dans le groupe pitolisant (dont 1 exclu de l'analyse en ITT pour n'avoir jamais reçu le traitement) et 33 dans le groupe modafinil. Les patients avaient été diagnostiqués 12 ans en moyenne avant l'inclusion. Leurs caractéristiques étaient similaires quel que soit le groupe de traitement : le score moyen ESS était de 18,4, plus de 80% des patients ont déclaré avoir des attaques de cataplexie, 55% des paralysies de sommeil, 62% des hallucinations, 42% des conduites automatiques et 55% des troubles du sommeil.

Le nombre d'arrêts prématurés de traitement a été identique quel que soit le groupe de traitement (n=5 dans chaque groupe). Plus d'un tiers des patients (37.2%) avait un traitement anticataplectique concomitant pendant l'étude.

##### 2) Critère principal de jugement : somnolence diurne évaluée par le score d'endormissement d'Epworth (ESS)

Après 8 semaines de traitement, la réduction moyenne du score ESS a été plus importante dans le groupe pitolisant que dans le groupe placebo : -5,8 points versus -3,4 points, soit une différence ajustée sur les valeurs d'inclusion de 3,0 points IC 95% = [-5,6 ; -0,4]. Cette différence correspond au seuil minimal de pertinence clinique, toutefois le score moyen final ESS dans le groupe pitolisant reste au-dessus du seuil d'anormalité (=10/24, cf. tableau 1 pour l'ensemble des résultats).

Tableau 1 : scores ESS finaux (comparaison pitolisant/placebo)

Population étudiée	Groupe placebo	Groupe pitolisant	Différence* [IC 95%]
Population ITT (n=94)	15,6	12,0	-3,0 [-5,6 ; -0,4]
Population PP (n=79)	14,8	10,9	-3,7 [-6,6 ; -0,9]

\* ajustée sur les valeurs d'inclusion.

##### 3) Critères secondaires de jugements

###### - Non infériorité du pitolisant versus modafinil

Après 8 semaines de traitement, la réduction moyenne du score ESS dans la population PP a été de -5,8 points dans le groupe pitolisant et de -6,9 points dans le groupe modafinil soit une différence ajustée sur les valeurs d'inclusion de -0,02 points IC 95% = [-2,9 ; 2,9]. Au vu des bornes de l'intervalle de confiance, la non-infériorité du pitolisant par rapport au modafinil n'a pas été démontrée selon la marge prédéfinie (=2). La non-infériorité du pitolisant versus modafinil n'a pas été non plus mise en évidence dans la population ITT, cf. tableau 2 pour l'ensemble des résultats.

Tableau 2 : scores ESS finaux (comparaison pitolisant/modafinil)

Population étudiée	Groupe modafinil	Groupe pitolisant	Différence* [IC 95%]
Population PP (n=79)	10,8	10,9	-0,02 [-2,9 ; 2,9]
Population ITT (n=94)	11,6	12,0	0,12 [-2,5 ; 2,7]

###### - Pourcentage de répondeurs

Le pourcentage de répondeurs (score ESS final ≤ 10/24) a été de 45,2% (n=14/31) dans le groupe pitolisant. Ce pourcentage a été plus élevé que celui observé dans le groupe placebo (13,3%, n=4/30, OR=9,24 IC95% = [3,82 ; 22,35]) et non différent de celui observé dans le groupe modafinil (45,5%, n=15/33, OR=1,06 IC95% = [0,44 ; 2,54]).

###### - Test de maintien de l'éveil (Maintenance of Wakefulness Test, MWT)

Le test de maintien de l'éveil a pour objectif d'analyser les capacités d'un individu à rester éveillé dans un environnement propice à l'endormissement. Le test est arrêté après la survenue de 3 époques de sommeil (30 sec minimum) de stade 1, d'une époque de stade 2, 3, 4, ou du sommeil paradoxal. Il est généralement admis qu'un endormissement (tel que défini ci-dessus) survenant

avec une latence moyenne inférieure à 8 minutes est pathologique. Entre 8 et 40 min, il n'existe pas de consensus pour conclure sur la significativité du test<sup>6</sup>.

Dans le groupe pitolisant, le temps moyen jusqu'à endormissement à la fin de l'étude a été plus long que dans le groupe placebo (différence ajustée sur les valeurs d'inclusions = 1,47 min IC 95% = [1,01 ; 2,14]). La pertinence clinique d'un gain de 1,47 min semble toutefois discutable. Entre le groupe pitolisant et le groupe modafinil, il n'a pas été observé de différences significatives sur ce test, cf. tableau 3 pour l'ensemble des résultats.

**Tableau 3 : test du maintien de l'éveil (MWT)**

	Groupe placebo N=30	Groupe pitolisant N=31	Groupe modafinil N=33
Valeurs moyennes à l'inclusion, min	8,4	7,4	8,9
Valeurs moyennes finales, min	7,6	9,7	15,1
Différence* (pitolisant - placebo), min		1,47 [1,01 ; 2,14]	
Différence* (pitolisant - modafinil), min		0,77 [0,52 ; 1,13]	

\* différence moyenne ajustée sur les valeurs d'inclusions.

- Qualité de vie

Aucune différence en termes de qualité de vie, évaluée par le questionnaire EQ-5D, n'a été mise en évidence entre les trois groupes.

- Fréquence des attaques de cataplexie

Environ 61 % des patients de cette étude avaient des attaques de cataplexie et étaient évaluables sur ce critère (n=14 dans le groupe placebo, n=20 dans le groupe pitolisant et n=23 dans le groupe modafinil). Le nombre moyen d'attaques de cataplexie quotidien par semaine a diminué de façon plus importante dans le groupe pitolisant que dans le groupe placebo : il est en effet passé de 0,43 à 0,39 dans le groupe placebo et de 0,52 à 0,18 dans le groupe placebo RR = 0,38 IC 95 % = [0,16 ; 0,93]. Aucune différence entre le groupe modafinil et le groupe placebo (RR=0,70 IC 95 % = [0,30 ; 1,6]) et entre le groupe modafinil et le groupe pitolisant (RR=0,54 IC 95 % = [0,24 ; 1,23]) n'a été mise en évidence.

Ces résultats sont à interpréter avec prudence puisque ayant porté sur un sous-groupe de l'étude (61% des patients inclus) et que la randomisation n'a pas été stratifiée sur ce critère.

## ► HARMONY Ibis

### 1) Population étudiée

Un total de 166 patients a été inclus dans cette étude : 33 dans le groupe placebo, 67 dans le groupe pitolisant et 66 dans le groupe modafinil. Trois patients (1 de chaque groupe) ont été exclus de l'analyse en ITT étant sortis de l'étude avant d'avoir reçu une première dose de traitement. Les patients avaient été diagnostiqués en moyenne 12 ans avant l'inclusion. Leurs caractéristiques étaient similaires quel que soit le groupe de randomisation : le score moyen ESS était de 18,2, plus de 78% des patients ont déclaré avoir des attaques de cataplexie, 55% des paralysies de sommeil, 57% des hallucinations, 36% des conduites automatiques et 32% des troubles du sommeil.

Le nombre d'arrêts prématurés de traitement a été plus élevé dans le groupe pitolisant (n=7) que dans le groupe modafinil (n=3) et placebo (n=2). Un peu moins d'un tiers des patients (29%) avaient un traitement anticataplectique concomitant pendant l'étude.

<sup>6</sup> Littner M R et al. Practice Parameters for Clinical Use of the Multiple Sleep Latency Test and the Maintenance of Wakefulness Test. Sleep 2005; 28:113-21.

## 2) Critère principal de jugement : somnolence diurne évaluée par le score d'endormissement d'Epworth

Aucune différence sur le score final moyen ESS ajustée sur les valeurs d'inclusion n'a été mise en évidence entre le groupe placebo et le groupe pitolisant : 14,6 versus 13,7 points, soit une différence ajustée sur les valeurs d'inclusion de 1,94 points IC 95% = [-4,05; 0,07]<sup>7</sup>.

## 3) Critères secondaires de jugement

En raison de l'absence de significativité du critère de jugement principal, les résultats issus des critères de jugement secondaires sont rapportés ci-dessous à titre exploratoire.

### - Non-infériorité versus modafinil sur le score ESS

La non infériorité versus modafinil n'a pas été établie à la borne prédéfinie (=2) : différence ajustée sur les scores d'inclusion dans la population *per protocole* = -2,60 IC95% = [-4,3 ; -0,9].

Au total, après 8 semaines de traitement, le score moyen de somnolence diurne sur l'échelle d'Epworth a diminué de 3,6 points (+/-5,6) dans le groupe placebo, de 4,6 points (+/- 4,6) dans le groupe pitolisant et de 7,8 points (+/- 5,9) dans le groupe modafinil.

### - Pourcentage de répondeurs

Le pourcentage de répondeurs (score ESS  $\leq$ 10/24 ou diminution d'au moins 3 points du score ESS) a été de 68,2% (n=46/67) dans le groupe pitolisant. Ce pourcentage a été plus élevé que celui observé dans le groupe placebo (43,8% n=14/32, RR= 0,6 IC95% = [0,41 ; 0,88]) et non différent de celui observé dans le groupe modafinil (76,9% n=50/65, RR=0,90 IC95% = [0,74 ; 1,10]).

### - Qualité de vie

Aucune différence en termes de qualité de vie, évaluée par le questionnaire EQ-5D, n'a été mise en évidence entre les trois groupes de traitement.

### - Fréquence des attaques de cataplexie

Aucune différence en termes de nombre moyen d'attaques de cataplexie quotidien n'a été mise en évidence entre les trois groupes de traitement.

## 8.1.2 Etude HARMONY CTP versus placebo

### 8.1.2.1 Méthodologie

	HARMONY CTP (non publiée)
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité du pitolisant versus placebo en termes de réduction du nombre d'attaques de cataplexie par semaine chez des patients atteints de narcolepsie avec cataplexie.
<b>Méthode</b>	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- âge &gt; 18ans ;</li><li>- diagnostic de narcolepsie <u>avec</u> cataplexie depuis plus de 3 mois ;</li><li>- patients non prétraités par anticataplectique ou patients traités par anticataplectique (antidépresseur IRS, oxybate de sodium) à dose stable depuis au moins 1 mois et ayant au moins 3 attaques de cataplexie par semaine et un score <math>\geq</math>12/24 sur l'échelle d'endormissement Epworth.</li></ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- apnée du sommeil ou autre pathologie pouvant être à l'origine d'une somnolence diurne excessive ;</li><li>- antécédent de maladies cardiovasculaires, de maladies neurologiques et psychiatriques,</li></ul>

<sup>7</sup> Données issues du Rapport Européen (EPAR) **et non concordantes** avec celles du rapport de l'étude clinique de l'étude (CSR). Le CSR rapporte en effet les résultats d'une analyse non prévue au protocole redistribuant les centres d'inclusion dans le modèle linéaire. A titre informatif, ces résultats suggèrent une différence statistiquement significative mais cliniquement non pertinente (< 3 points).

	insuffisance rénale ou rénale sévère - utilisation concomitante d'hypnotiques, de sédatifs, de benzodiazépines, d'anticonvulsivants, de psychostimulants (amphétamine ou dérivés, modafinil, méthylphénidate...) antidépresseurs tricycliques, ou clonidine.
<b>Groupes de traitement et déroulement de l'étude</b>	Les patients ont été randomisés (1 : 1) en 2 groupes pour un total de 7 semaines de traitement : - <u>groupe pitolisant</u> : <b>dose initiale de 5 mg/jour progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 40 mg/jour.</b> - <u>groupe placebo</u> Les adaptations de dose ont été effectuées en fonction de l'efficacité et de la tolérance des traitements. Au-delà de la fin de la 3 <sup>ème</sup> semaine aucune adaptation posologique ne pouvait être faite et la dose finale devait être maintenue pendant 4 semaines supplémentaires.
<b>Traitements associés</b>	Un traitement anticataleptique était autorisé pendant l'étude, si utilisé depuis plus d'un mois avant l'inclusion à une dose stable (oxybate de sodium, antidépresseurs sauf tricyclique). La dose de ces médicaments devait être maintenue pendant toute l'étude.
<b>Critère de jugement principal</b>	Différence du nombre moyen d'attaques de cataplexie par semaine entre l'inclusion (moyenne sur 14 jours) et les 4 semaines à dose stable de traitement (déclaré par le patient).
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	- nombre de patients avec un nombre d'attaques de cataplexie (>15) important à la fin de l'étude ; - différence de réduction du score ESS
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Partant de l'hypothèse que le nombre moyen final d'attaques de cataplexie par semaine serait de 6 dans le groupe placebo et que le ratio (pitolisant/placebo) serait de 0,75, le recrutement de 47 patients par groupe était nécessaire pour mettre en évidence cette différence au risque d'erreur 5% avec une puissance de 90%.
<b>Analyse statistique</b>	La comparaison des pourcentages d'attaques de cataplexie par semaine entre les deux groupes a été effectuée via une analyse de covariance basée sur un modèle non linéaire mixte prenant en compte l'hétérogénéité inter-centre comme effet aléatoire.

### 8.1.2.2 Résultats

#### 1) Population étudiée

Un total de 106 patients a été randomisé dans cette étude : 52 dans le groupe placebo et 54 dans le groupe pitolisant. L'analyse ITT a porté sur 105 patients, un patient du groupe placebo ayant été exclu de l'étude sans avoir reçu une dose de traitement. Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement : le nombre moyen d'attaques de cataplexie par semaine à la randomisation était de 9,2 dans le groupe placebo et de 11,0 dans le groupe pitolisant et le score ESS moyen de 17,1 dans le groupe placebo et de 17,3 dans le groupe pitolisant.

Huit patients du groupe placebo et 4 patients du groupe pitolisant avaient un traitement anticataleptique concomitant pendant l'étude (antidépresseurs IRS ou oxybate de sodium).

#### 2) Critère de jugement principal

Le nombre moyen d'attaques de cataplexie par semaine entre l'inclusion et les 4 semaines à doses stables est passé de 7,31 à 6,79 dans le groupe placebo et de 9,15 à 3,28 dans le groupe pitolisant. Cela correspond à un ratio (pitolisant/placebo) de 0,51 IC95% = [0,44 ; 0,60] en faveur du pitolisant.

#### 3) Critères de jugement secondaires

A la fin de l'étude, le pourcentage de patients avec un nombre moyen élevé d'attaques de cataplexie par semaine (>15) a été plus élevé dans le groupe placebo (n=12/51, 23,5%) que dans le groupe pitolisant (n=3/54, 5,6%) OR=0,19 IC95% = [0,06 ; 0,60].

Le score moyen de somnolence diurne sur l'échelle d'Epworth entre l'inclusion et la fin de l'étude est passé de 17,3 points (+/-3,2) à 15,4 points (+/-5) dans le groupe placebo et de 17,4 points (+/-3 points à 12 points (+/-5,4) dans le groupe pitolisant. En comparaison avec le placebo, le pitolisant a permis une réduction du score moyen de somnolence diurne sur l'échelle d'Epworth de 3,41 points IC95% = [-4,95 ; -1,87]).

### 8.1.3 Etude HARMONY IV versus placebo en ajout

Il s'agit d'une étude (non publiée) de phase III, randomisée, double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance du pitolisant au placebo en ajout d'un traitement par oxybate de sodium chez 48 patients. Les critères d'inclusion et d'exclusion de cette étude étaient similaires à ceux des études HARMONY I et Ibis. La dose de pitolisant initiale était de 5mg et pouvait être augmentée jusqu'à 40mg/jour progressivement pendant les 5 premières semaines. La dose devait ensuite être maintenue pendant 1 mois.

Aucune différence en terme de somnolence diurne évaluée par l'échelle d'Epworth (critère principal) n'a été mise en évidence entre les deux groupes : à la fin de l'étude le score moyen a diminué de 2,6 points dans le groupe pitolisant et 2,1 points dans le groupe placebo ( $p=0,595$ ).

A titre d'information, aucune différence n'a également été mise en évidence entre le pitolisant et le placebo en ajout d'un traitement par oxybate de sodium sur les critères secondaires, notamment sur le test de maintien de l'éveil (test MWT), la réduction des attaques de cataplexie ou encore la qualité de vie.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

#### 8.2.1.1 Etudes pivots : HARMONY I et HARMONY Ibis

Les données de tolérance des études pivots HARMONY I et HARMONY Ibis sont rapportées dans le tableau 4 ci-dessous. Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) ou au moins un EI grave a été globalement similaire quel que soit le groupe considéré. Le nombre d'EI de grade 3 ou plus a été en revanche plus élevé dans les groupes pitolisant et modafinil que dans les groupes placebo.

Tableau 4 : données de tolérance des études HARMONY I et HARMONY Ibis

Population analysée	Groupes placebo	Groupes pitolisant	Groupes modafinil
<b>HARMONY I</b>	<b>N=30</b>	<b>N=31</b>	<b>N=33</b>
<b>HARMONY Ibis</b>	<b>N=33</b>	<b>N=67</b>	<b>N=65</b>
<b>Au moins 1 EI, n (%)</b>			
HARMONY I	18 (60)	19 (61,3)	23 (69,7)
HARMONY Ibis	13 (39,4)	34 (50,7)	31 (47,7)
<b>Au moins 1 EI grave, n</b>			
HARMONY I	1	2	2
HARMONY Ibis	0	0	0
<b>Au moins 1 EI de grade 3 ou plus, n</b>			
HARMONY I	1	2	6
HARMONY Ibis	0	11	5
<b>EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, n</b>			
HARMONY I	3	1	5
HARMONY Ibis	1	5	2

Les EI les plus fréquemment rapportés (>5%) lors de l'analyse groupe des études du pitolisant dans la narcolepsie ont été les suivants : céphalées (16,8% dans le groupe pitolisant versus 12,2% dans le groupe modafinil et 15,3% dans le groupe placebo), insomnie (9,5% versus 0% et 2,4%), nausées (6,1% versus 2,0% et 4,7%), et diarrhées (2,7% versus 6,1% et 2,4%).

### 8.2.1.2 Etudes HARMONY CTP et HARMONY IV

Les données de tolérance des études HARMONY CTP et HARMONY IV sont rapportées dans le tableau 5 ci-dessous. Dans ces deux études, le nombre d'événements indésirables a été plus important dans les groupes pitolisant que dans les groupes placebo. En revanche aucune différence en termes d'EI grave, d'EI de grade 3 ou + ou d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement n'est suggérée.

**Tableau 5 : données de tolérance des études HARMONY CTP et HARMONY IV**

	HARMONY CTP		HARMONY IV	
	Groupe placebo N=51	Groupe pitolisant N=54	Groupe placebo N=22	Groupe pitolisant N=13
Au moins 1 EI, n (%)	16 (31,4)	19 (35,2)	10 (45,5)	13 (50,0)
Au moins 1 EI grave, n	0	0	0	0
Au moins 1 EI de grade 3 ou plus, n	0	1	1	1
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, n	0	1	0	0

Dans l'étude HARMONY CTP les EI les plus fréquents (>5%) ont été les suivants : céphalées (9,3% dans le groupe pitolisant versus 9,8% dans le groupe placebo), irritabilité (5,6% versus 2,0%), somnolence (1,9% versus 5,9%), anxiété (5,6% versus 0%) et nausées (5,6% versus 0%).

Dans l'étude HARMONY IV les EI les plus fréquents (>5%) ont été les suivants : céphalées (23,1% versus 9,1%) et sueurs nocturnes (0% versus 9,2%).

### 8.2.2 Données issues du PGR

<b>Risques importants identifiés</b>	Insomnie ; Troubles gastriques liés à de l'hyperacidité ; Anxiété ; Dépression ; Augmentation du poids ; Augmentation des effets indésirables dose dépendant chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique et chez les patients prenant un traitement concomitant inhibiteur du CYP 2D6.
<b>Risques importants potentiels</b>	Effet proconvulsivant ; Augmentation de l'intervalle QT ; Troubles de la fertilité ; Exposition pendant la grossesse et l'allaitement ; Interaction avec d'autres médicaments inhibant le récepteur H1 ; Polymorphisme génétique du CYP 2D6 ; Mésusage et abus médicamenteux ; Pharmaco-dépendance ; Effet rebond.
<b>Informations manquantes</b>	Tolérance à long terme ; Interactions pharmacocinétiques ; Utilisation chez les patients de moins de 18 ans ; Utilisation chez les insuffisants hépatiques sévères ; Utilisation chez les insuffisants rénaux sévères (Clairance de la créatinine < 15 ml/min) Utilisation chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires sévères ; Utilisation chez les patients dépressifs ou atteints d'une anxiété sévère.

### 8.2.3 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents (>1/10) survenant pendant un traitement par pitolisant sont les suivants : insomnie, anxiété, irritabilité, dépression, troubles du sommeil, céphalées, vertiges, tremblements, nausées, vomissements, dyspepsie et fatigue.

## 08.3 Données d'utilisation

La spécialité WAKIX (pitolisant) 20 mg, comprimé fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 12 juin 2014 dans l'indication « traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux thérapeutiques actuellement disponibles ».

En date de la dernière analyse (30 juin 2015), 285 patients avaient reçu du pitolisant dans le cadre de cette ATU de cohorte. Sur ces 285 patients, seulement 48,8% étaient atteints de narcolepsie (31,6% de narcolepsie-cataplexie et 17,2% de narcolepsie sans cataplexie). Les autres patients avaient une hypersomnie idiopathique, maladie qui n'est plus incluse dans l'ATU de cohorte depuis le 27/05/2015 (reste disponible en ATU nominative).

## 08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du pitolisant dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie repose principalement sur deux études de phase III aux méthodologies similaires versus placebo et modafinil (études HARMONY I et HARMONY Ibis). L'objectif principal commun à ces deux études était de démontrer la supériorité du pitolisant versus placebo en termes de réduction de la somnolence diurne évalué par le score d'endormissement d'Epworth (ESS).

Dans l'étude HARMONY I<sup>5</sup>, la posologie initiale de pitolisant était de 10 mg/jour, et après 4 semaines d'adaptation posologique elle pouvait atteindre un maximum de 40 mg /jour. Après 8 semaines de traitement, dont 4 à dose stable, le score moyen final ESS dans le groupe placebo a été plus élevé que celui dans le groupe pitolisant : 15,6 points versus 12,0 points, soit une différence ajustée sur les valeurs d'inclusion de 3,0 points IC 95% = [-5,6 ; -0,4]. Cette différence correspond au seuil minimal de pertinence clinique (3 points sur une échelle d'auto-évaluation de 24 points). Le score moyen final ESS dans le groupe pitolisant est toutefois resté au-dessus du seuil d'anormalité (=10/24). La non infériorité versus modafinil n'a pas été démontrée à la borne prédéfinie (n=2) : 10,9 points versus 10,8, soit une différence ajustée sur les valeurs d'inclusion de -0,02 points IC 95% = [-2,9 ; 2,9].

Dans l'étude HARMONY Ibis (non publiée), la posologie initiale de pitolisant était de 5 mg/jour, et après 4 semaines d'adaptation posologique elle pouvait atteindre un maximum de 20 mg /jour. Après 8 semaines de traitement, dont 4 à dose stable, aucune différence sur le score moyen final ESS n'a été mise en évidence entre le groupe pitolisant et le groupe placebo (13,7 points versus 14,6 points, différence ajustée non significative).

La qualité de vie, évaluée par le questionnaire EQ-5D, n'a pas différencié entre les groupes de traitements de ces deux études.

L'efficacité du pitolisant (jusqu'à 40 mg/jour) sur la réduction des attaques de cataplexie a été évaluée dans l'étude HARMONY CTP (non publiée) versus placebo chez des adultes atteints de narcolepsie sévère (en moyenne plus de 10 attaques de cataplexie par semaine et un score ESS > 17 à la randomisation). Après 7 semaines de traitement, le nombre moyen d'attaques de cataplexie par semaine déclaré par le patient a diminué de manière plus importante dans le groupe pitolisant que dans le groupe placebo. Il est passé de 7,31 à 6,79 dans le groupe placebo et de 9,15 à 3,28 dans le groupe pitolisant, soit un ratio (pitolisant/placebo) de 0,51 IC 95% = [0,06 ; 0,60].

Enfin, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude HARMONY IV (non publiée) comparant l'efficacité du pitolisant et du placebo en ajout à un traitement de fond par oxybate de sodium en termes de réduction de la somnolence diurne. Dans cette étude, aucune supériorité du pitolisant par rapport au placebo en ajout d'un traitement par oxybate de sodium n'a été mise en évidence en termes de réduction de la somnolence diurne sur l'échelle d'Epworth (critère de jugement

principal), de maintien de l'éveil (test MWT), de réduction du nombre d'attaques de cataplexie ou encore de qualité de vie.

Concernant la tolérance, le nombre d'événements graves, de grades 3 ou plus ou nécessitant l'arrêt du traitement semble comparable entre les groupes de traitement, quel que soit l'étude considérée. Il est toutefois difficile d'apprécier le profil de tolérance du pitolisant sur la base de ces études de courte durée. L'étude d'extension (HARMONY III) à 12 mois ne peut permettre une évaluation correcte de la tolérance à long terme en raison du biais de sélection important lié à ce type d'étude. Les principaux risques importants identifiés dans le PGR sont : insomnies, troubles gastriques, anxiété, dépression, prise de poids et augmentation des événements indésirables dose-dépendant chez les patients à risque (insuffisance rénale ou hépatique sévère, traitement concomitant avec des médicaments inhibiteurs du CYP 2D6).

Au total, les données disponibles concernant l'efficacité et la tolérance du pitolisant chez l'adulte reposent sur des études de courte durée au regard de cette maladie chronique (8 semaines maximum avec 3 à 4 semaines à dose variable). Le pitolisant n'a démontré sa supériorité versus placebo sur les symptômes d'hypersomnie diurne que dans l'étude où la posologie pouvait atteindre 40 mg/jour et n'a pas démontré sa non-infériorité versus modafinil, traitement de référence. Par ailleurs, une sous-estimation de l'efficacité du modafinil dans les études ne peut être exclue puisque initié à une posologie plus faible que celle recommandée (100 mg au lieu de 200 mg). L'efficacité du pitolisant chez l'adulte sur la cataplexie, autre symptôme caractéristique de la narcolepsie, n'a été étudiée que versus placebo chez des patients sévères, alors que des comparateurs actifs sont disponibles depuis de nombreuses années.

## 08.5 Programme d'études

Dans le cadre du plan de développement pédiatrique le laboratoire doit mettre en place une étude clinique randomisée, double aveugle, comparative versus placebo afin d'établir l'efficacité et la tolérance du pitolisant chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie. Les résultats de cette étude, qui doit être prolongée par une phase d'extension, sont attendus pour fin 2018.

Le laboratoire s'est engagé à mettre en place, dans le cadre du PGR, une étude observationnelle prospective ayant pour objectif de récolter des données de tolérance à long terme (étude PASS). Les résultats de cette étude sont attendus pour fin 2023.

Par ailleurs, le laboratoire a mené diverses études cliniques analysant l'efficacité et la tolérance du pitolisant dans d'autres maladies (apnée du sommeil, hypersomnie liée à la maladie de Parkinson notamment) sans qu'une demande d'AMM n'ait été déposée dans ces indications à ce jour.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le traitement médicamenteux de la narcolepsie est essentiellement symptomatique et doit permettre de diminuer :

▶ la somnolence diurne et les accès de sommeil irrépressibles : le modafinil est considéré comme le traitement de première intention et doit être accompagné de l'instauration de règles d'hygiène de vie (siestes programmées, perte de poids notamment). Le méthylphénidate et éventuellement les dérivés d'amphétamine (dexamfétamine disponible en ATU nominative) sont préconisés en cas d'inefficacité ou d'intolérance au modafinil.

▶ les attaques de cataplexie : suivant la fréquence des crises, plusieurs attitudes sont envisagées : une abstention thérapeutique (si les patients sont peu symptomatiques et avec des cataplexies peu gênantes, en général partielles) ou un traitement médicamenteux. Bien que ne disposant pas d'une AMM et malgré une efficacité peu étudiée, les antidépresseurs sont largement utilisés afin de limiter les attaques de cataplexie. L'oxybate de sodium est le seul traitement qui dispose d'une AMM spécifique pour la cataplexie, mais son mauvais profil de tolérance et ses risques importants de détournement d'usage et de pharmacodépendance en font un traitement de 2<sup>ème</sup> intention.

### **Place de WAKIX (pitolisant) dans la stratégie thérapeutique :**

Compte tenu :

- de l'efficacité modeste du pitolisant sur l'hypersomnie diurne uniquement démontrée à court terme (4 semaines à dose fixe) versus placebo,
- de la non-infériorité du pitolisant versus modafinil sur l'hypersomnie diurne non démontrée ;
- de l'absence de données en cas d'échec ou d'intolérance aux alternatives (modafinil et méthylphénydate notamment),
- et faute de données versus comparateur actif (oxybate de sodium, antidépresseurs) sur la cataplexie,

la place de WAKIX (pitolisant) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte ne peut être définie.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La narcolepsie est une maladie chronique plus ou moins handicapante selon le degré de sévérité, qui dans ses formes sévères altère lourdement la qualité de vie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
- ▶ En raison d'une efficacité modeste démontrée, après 4 semaines à dose fixe, uniquement versus placebo dans une seule des deux études pivots et des incertitudes sur la tolérance à long terme, le rapport efficacité/effets indésirables à court terme est moyen. Le rapport efficacité/effets indésirables à long terme reste à déterminer.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.
- ▶ Sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie (cf. paragraphe 09).

#### ▶ Intérêt de santé publique :

La narcolepsie avec ou sans cataplexie est une maladie rare pouvant être très handicapante dans ses formes sévères. Toutefois, la population relevant d'un traitement médicamenteux représente un poids sur la santé publique faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de sa prise en charge constitue un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre d'une priorité de santé publique établie (Plan Maladies Rares).

Les données disponibles montrent sur une seule étude de phase III, à court terme, une légère réduction de la somnolence diurne (sur le score ESS) versus placebo, sans non infériorité démontrée versus modafinil. L'efficacité de WAKIX sur la réduction des attaques de cataplexie a uniquement été démontrée à court terme versus placebo (étude de phase III non publiée). Aucune efficacité de WAKIX en ajout d'un traitement par oxybate de sodium n'a été démontrée sur la réduction de l'hypersomnie diurne ou les attaques de cataplexie (étude de phase III non publiée). L'amélioration de la qualité de vie n'a pas été démontrée. Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité de WAKIX par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle (que ce soit sur la somnolence diurne ou la cataplexie).

De plus, la transposabilité n'est pas assurée du fait d'une incertitude sur l'efficacité et la tolérance à long terme de WAKIX et sur ses modalités d'utilisation en vie réelle (dose, observance...). Par ailleurs, malgré l'encadrement de prescription prévu, des préoccupations de santé publique liées au risque potentiel de détournement de l'utilisation de ce médicament ne peuvent être totalement exclues. Enfin, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

Ainsi, la spécialité WAKIX n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour WAKIX dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par WAKIX est modéré dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « chez l'adulte dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie » et aux posologies de l'AMM.**

#### ▶ Taux de remboursement proposé : 30 %

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la non infériorité non démontrée du pitolisant versus modafinil sur la réduction de l'hypersomnie diurne,
- l'absence de données versus comparateur actif sur la réduction des attaques de cataplexie,
- les inquiétudes sur la tolérance à long terme,
- mais le besoin thérapeutique important pour de nouveaux traitements dans cette maladie,

la Commission considère que WAKIX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.

## 010.3 Population cible

La population cible de WAKIX est celle des patients atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie nécessitant une prise en charge médicamenteuse :

- la prévalence de la narcolepsie avec ou sans cataplexie est estimée à 1/ 2 800 soit 23 571 patients en France ;
- il est généralement estimé qu'environ 20% des patients atteints de narcolepsie sont diagnostiqués, soit 4 714 patients en France ;

**Au total, la population cible de WAKIX est au maximum de 4 800 patients, toutefois elle est susceptible d'être en pratique plus restreinte au vu des incertitudes concernant la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique.**

A titre d'information, 140 patients atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie ont été traités par WAKIX dans le cadre de son ATU de cohorte entre le 29/10/2014 et le 30/06/2015.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission est favorable au statut de médicament d'exception.

### ► Autre demande

Considérant le très faible niveau de preuve des données fournies pour l'évaluation de l'intérêt thérapeutique du pitolisant (WAKIX) dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie, les doutes quant à sa tolérance à long terme mais le besoin thérapeutique, et la nécessité de situer ce médicament dans la stratégie thérapeutique, la Commission pourra réévaluer le SMR et l'ASMR de cette spécialité sur la base d'une étude prospective démontrant, en termes d'efficacité clinique et de tolérance, la supériorité ou la non infériorité du pitolisant versus comparateur actif.