

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

pitolisant

WAKIX 4,5 mg et 18 mg,

comprimé pelliculé

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

- Narcolepsie
- Adolescent / Enfant (> 6 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement « chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie »**

Place dans la stratégie thérapeutique	WAKIX (pitolisant) est un traitement de première intention chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.
Service médical rendu (SMR)	MODERE
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité du pitolisant par rapport au placebo évaluée au cours d'une étude randomisée en double-aveugle sur 8 semaines (dont 4 semaines à dose fixe) chez des adolescents et des enfants de 6 ans et plus atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie sur : • le critère de jugement principal de variation du score total des symptômes de la narcolepsie UNS, avec une quantité d'effet modeste : différence moyenne de -3,7 points (IC95% [-6,38 ; -0,99] ; p=0,0073), • et sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé de score total de somnolence diurne PDSS : différence moyenne de -3,4 points, (IC95% [-5,52 ; -1,31] ; p=0,0015), – des résultats discordants en termes d'efficacité sur la cataplexie au cours de cette même étude rapportés dans un sous-groupe non stratifié de patients atteints de narcolepsie de type 1 avec une supériorité démontrée

	<i>versus</i> placebo sur le sous-score de cataplexie UNS-CTP (différence moyenne de -1,8 points, IC95% [-3,29 ; -0,24] ; p=0,0229) mais non démontrée sur la variation du nombre d'attaques de cataplexies par semaine, – du profil de tolérance en pédiatrie à court terme similaire à celui déjà connu chez l'adulte, – de la couverture seulement partielle du besoin médical en pédiatrie par des alternatives thérapeutiques recommandées, dont certaines hors AMM, et malgré – le questionnement sur la pertinence du critère de jugement principal, correspondant à une échelle non validée chez l'enfant, – l'absence de donnée de qualité de vie, – l'absence de donnée <i>versus</i> comparateur actif dans un contexte où la majorité des patients (64% dans le groupe pitolisant et 69% dans le groupe placebo) étaient naïfs de traitements antérieurs de la narcolepsie, la Commission considère que WAKIX (pitolisant) 4,5 mg et 18 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans.
Population cible	La population cible est estimée entre 465 et 930 adolescents et enfants de plus de 6 ans.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette nouvelle indication. Compte tenu de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision d'instauration du traitement par WAKIX (pitolisant) 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.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles d'efficacité	9
3.1.1 Rappel des données d'efficacité précédemment évaluée par la Commission chez l'adulte (avis CT du 29 juin 2016)	9
3.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies dans le cadre de la demande d'extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans	10
3.2 Profil de tolérance	14
3.2.1 Données disponibles de tolérance	14
3.2.2 Plan de Gestion de Risques (PGR)	15
3.2.3 Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)	16
3.3 Modification du parcours de soins	16
3.4 Programme d'études	16
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Demande de données	20
5.7 Autres recommandations de la Commission	21
6. Annexes	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans
DCI (code ATC) Présentations concernées	pitolisant (N07XX11) WAKIX 4,5 mg, comprimé pelliculé – Flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 300 432 8 8) WAKIX 18 mg, comprimé pelliculé – Flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 300 432 9 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BIOPROJET PHARMA
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « WAKIX (pitolisant) est indiqué chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. »
AMM (autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 31/05/2016 Date des rectificatifs et teneur : extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans (24/02/2023) Spécificités (plan de gestion de risques) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes – Médicament à prescription réservée aux médecins exerçant dans les centres du sommeil – Médicament de prescription réservée aux spécialistes et services NEUROLOGIE Statut particulier – Médicament orphelin (10/07/2007)
Posologie dans l'indication évaluée	« WAKIX (pitolisant) doit être utilisé à la dose optimale, en fonction de la réponse individuelle du patient et de sa tolérance, selon un schéma d'augmentation de la dose par palier, sans dépasser la dose de 36 mg/jour (18 mg/jour chez l'enfant de moins de 40 kg). – Semaine 1 : posologie initiale de 4,5 mg (un comprimé à 4,5 mg) par jour. – Semaine 2 : la posologie peut être augmentée à 9 mg (deux comprimés à 4,5 mg) par jour. – Semaine 3 : la posologie peut être augmentée à 18 mg (un comprimé à 18 mg) par jour. – Semaine 4 : chez les enfants pesant 40 kg et plus, la posologie peut être augmentée à 36 mg (deux comprimés à 18 mg) par jour. À tout moment, la posologie peut être diminuée (jusqu'à 4,5 mg par jour) ou augmentée (jusqu'à 36 mg par jour chez l'enfant de 40 kg et plus ou 18 mg

	par jour chez l'enfant de moins de 40 kg) selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient. La posologie quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin au cours du petit-déjeuner. »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antagoniste/agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe et les Etats-Unis : non pris en charge.
Autre indication de l'AMM	WAKIX (pitolisant) est également indiqué chez l'adulte dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.
Rappel de l'évaluation précédente	La Commission a évalué WAKIX (pitolisant) chez l'adulte dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique 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, (avis du 29/06/2016¹).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 12 juillet 2023. • Date d'adoption : 19 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite - Association française de narcolepsie cataplexie et hypersomnies rares (ANC)) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La narcolepsie est une maladie chronique rare affectant la vigilance et la régulation du sommeil, avec une prévalence estimée entre 1/3000 à 1/5000². Chez les enfants, la prévalence estimée varie entre 0,025% et 0,05%^{3,4}. Parmi ceux-ci, 50 à 70% seraient concernés par des crises avec cataplexie^{3,5}.

La narcolepsie se définit par la présence d'une somnolence depuis plus de 3 mois. Deux types de narcolepsie existent :

¹ Avis de la Commission de la Transparence de WAKIX (pitolisant) du 29/06/2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14970_WAKIX_PIC_INS_Avis3_CT14970.pdf (consulté en ligne le 06/06/2023).

² INSERM. Hypersomnies et narcolepsie. Quand trop dormir est pathologique. 2017.

³ Serra L., Montagna P., Mignot E., et al. Cataplexy features in childhood narcolepsy. *Mov Disord.* 2008;23(6):858-65.

⁴ Plazzi G., Clawges H.M., Owens J.A.. Clinical Characteristics and Burden of Illness in Pediatric Patients with Narcolepsy. *Pediatr Neurol.* 2018 ;85:21-32.

⁵ Lecendreux M., Dauvilliers Y., Arnulf I., et al. Narcolepsie avec cataplexie chez l'enfant : particularités cliniques et approches thérapeutiques. *Revue Neurologique.* 2008;164(8-9):646-57.

- **la narcolepsie avec cataplexie ou de type 1**, correspondant à un syndrome de déficit en hypocretine-1 dans le liquide céphalorachidien (LCR) (< 110 pg/mL), caractérisée par une somnolence diurne excessive (SDE) associée à des accès irrépressibles de sommeil qui apparaissent généralement à l'adolescence, et des cataplexies définies par une diminution brutale du tonus musculaire partielle ou générale sans perte de conscience,
- **la narcolepsie sans cataplexie ou de type 2**, qui présente des niveaux normaux d'hypocretine-1 dans le LCR (> 110 pg/mL) et pas de cataplexie.

La narcolepsie, qu'elle soit avec ou sans cataplexie, peut être responsable de paralysies du sommeil, d'hallucinations hypnagogiques, 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) et d'une prise de poids.

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 social.

Prise en charge de la narcolepsie avec ou sans 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 nécessaire⁶.

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

Deux molécules, autres que WAKIX (pitolisant) faisant l'objet du présent avis, disposent d'une AMM dans le traitement de la narcolepsie en pédiatrie :

- le méthylphénidate à libération immédiate (RITALINE 10 mg, comprimé sécable forme à libération immédiate, en 2 ou 3 prises quotidiennes) 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)**,
- l'oxybate de sodium (XYREM, solution buvable, en 2 prises quotidiennes - au coucher et 2,5 à 4 heures plus tard) indiqué uniquement dans le traitement de la narcolepsie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans **présentant une cataplexie**. Dans son avis d'inscription du 21 juillet 2021, la Commission a octroyé à la spécialité XYREM (oxybate de sodium) un SMR important uniquement dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans **pharmacorésistants** et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge dans les autres situations de

⁶ Lopez R., Arnulf I. Drouot X., et al. French consensus. Management of patients with hypersomnia: Which strategy? Rev Neurol 2017;173:8-18.

l'AMM, soit chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans non-pharmacorésistants a été octroyé⁷.

D'après les recommandations européennes de 2021⁸, reprises dans le PNDS récent de 2021⁹, la prise en charge actuelle 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 (cf. arbre décisionnel en annexe 1). Le choix du traitement se fait selon l'association ou non de cataplexies à la SDE. Les molécules suivantes sont ainsi citées en usage hors AMM chez l'enfant et l'adolescent :

- le modafinil (MODIODAL, comprimé, 1 ou 2 prises quotidiennes) actuellement indiqué chez l'adulte dans le traitement de la somnolence diurne excessive (SDE) associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie,
- le méthylphénidate en forme à libération prolongée (gélule ou comprimé, 1 à 3 prises quotidiennes selon la spécialité),
- les antidépresseurs.

2.2 Prise en charge actuelle

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
RITALINE 10 mg, comprimé sécable (méthylphénidate) INFECTOPHARM ARZNEIMITTEL UND CONSILIUM GMBH	Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'enfant de plus de 6 ans.	24/06/2020 (réévaluation)	Important	Sans objet
XYREM 500 mg/mL, solution buvable (oxybate de so- dium) UCB PHARMA	Narcolepsie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans, présen- tant une cata- plexie.	21/07/2021 (extension d'indication pédia- trique)	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	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

⁷ Avis de la Commission de la Transparence de XYREM (oxybate de sodium) du 21/07/2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19211_XYREM%20_PIC_EI%20_AvisDef_CT19211.pdf (consulté en ligne le 07/06/2023).

⁸ Bassetti C.L.A., Kallweit U., Vignatelli L. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. J Sleep Res. 2021;30(6):e13387.

⁹ HAS. PNDS Narcolepsie de type 1 et 2. 2021.

		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	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 chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans pharmacorésistants.
--	--	--	---

Les recommandations européennes⁸ et le PNDS⁹ rapportent que la prise en charge actuelle de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'enfant et l'adolescent repose sur les mêmes traitements psychostimulants et anti-cataplectiques de première et de seconde intention que ceux indiqués chez l'adulte. Les molécules suivantes sont ainsi citées en usage hors AMM chez l'enfant et l'adolescent :

- modafinil : MODIODAL, comprimé (laboratoire TEVA) et ses génériques,
- méthylphénidate à libération prolongée : RITALINE LP, gélule à libération prolongée (laboratoire INFECTOPHARM ARZNEIMITTEL UND CONSILIUM GMBH) et génériques ; QUASYM LP, gélule à libération modifiée (laboratoire TAKEDA PHARMACEUTICALS) ; CONCERTA LP, comprimé à libération prolongée (laboratoire JANSSEN CILAG) et génériques et MEDIKINET, gélule à libération modifiée (laboratoire MEDICE) et génériques,
- anti-dépresseurs (en cas de cataplexie uniquement), avec principalement les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antidépresseurs tricycliques (ATC).

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

La spécialité ATTENTIN (dexamphétamine) 5 mg, comprimé est disponible dans le cadre d'un accès compassionnel dans une indication restreinte à savoir le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas de réponse insuffisante ou échec à l'un des médicaments suivants bénéficiant d'une

AMM, par exemple : modafinil (MODIODAL), méthylphénidate (RITALINE), pitolisant (WAKIX), oxybate de sodium (XYREM). Par ailleurs, l'utilisation des amphétamines et dérivés dans le traitement de la narcolepsie est peu courante en France. Ce traitement n'est par conséquent pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Au total, il persiste un besoin à disposer de nouveaux traitements autorisés efficaces, mieux tolérés et améliorant la qualité de vie des adolescents et enfants de plus de 6 ans atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie. Le besoin médical est donc partiellement couvert dans cette indication.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles d'efficacité

3.1.1 Rappel des données d'efficacité précédemment évaluée par la Commission chez l'adulte (avis CT du 29 juin 2016¹⁰)

« 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 évaluée par le score d'endormissement d'Epworth (ESS).

Dans l'étude HARMONY I¹¹, 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).

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence de WAKIX (pitolisant) du 29/06/2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14970_WAKIX_PIC_INS_Avis3_CT14970.pdf (consulté en ligne le 09/06/2023).

¹¹ Dauvilliers Y et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2013;12:1068-75

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 CTP¹² *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. »

3.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies dans le cadre de la demande d'extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans

L'évaluation de l'extension d'indication pédiatrique de WAKIX (pitolisant) repose sur une étude clinique prévue dans le plan d'investigation pédiatrique (étude P11-06, non publiée) réalisée chez l'enfant et l'adolescent de 6 à moins de 18 ans ayant une narcolepsie avec ou sans cataplexie. Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité du pitolisant par rapport au placebo en termes d'efficacité et de tolérance après 8 semaines de traitement. Cette étude est suivie d'une phase d'extension, en cours. Seuls les résultats de la phase de traitement en double-aveugle sont présentés dans le présent avis, aucun rapport n'ayant été fourni par le laboratoire pour la phase d'extension de l'étude (en cours).

Le laboratoire a également fourni une étude de phase I multicentrique (étude P11-11) réalisée chez enfants et adolescents de 6 ans à moins de 18 ans dont l'objectif principal était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques du pitolisant après l'administration d'une dose unique de 20 mg. Compte-tenu de l'objectif principal de cette étude, celle-ci ne sera pas décrite dans le présent avis.

3.1.2.1 Etude de phase III versus placebo (étude P11-06, non publiée)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du pitolisant par rapport au placebo en termes de réduction de la SDE chez des enfants et des adolescents de 6 à moins de 18 ans atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie après 8 semaines de traitement. Cette étude se poursuit par une phase d'extension en ouvert jusqu'à 72 semaines, en cours.

L'étude comprenait une période de sélection d'un mois, incluant une période de « *wash-out* » de 14 jours, une période de traitement incluant une période en double-aveugle, randomisée par pitolisant ou placebo de 8 semaines, suivie d'une période de « *wash-out* » en simple aveugle par placebo de 1

¹² Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017 ; 16 : 200-7

semaine. L'étude se poursuit par une phase d'extension en ouvert durant laquelle les patients reçoivent du pitolisant uniquement.

L'étude a débuté le 06/06/2016 (1^{er} patient inclus) et la date d'analyse a eu lieu le 15/11/2021. Une analyse intermédiaire de futilité prévue au protocole a été réalisée le 25/09/2020.

Traitements reçus

Au cours de la phase de traitement en double-aveugle, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir pendant 8 semaines en une prise par voie orale :

- Groupe pitolisant (N=72 patients) : chlorhydrate de pitolisant 5 mg (correspondant à un comprimé de pitolisant 4,5 mg), 10 mg (correspondant à deux comprimés de pitolisant 4,5 mg), 20 mg (correspondant à un comprimé de pitolisant 18 mg), ou 40 mg¹³ (correspondant à deux comprimés de pitolisant 18 mg),
- Groupe placebo (N=38 patients) : placebo (lactose).

Après une phase de titration de 4 semaines à la dose de 4,5 mg à 36 mg/jour de pitolisant ou placebo, le traitement était administré à dose stable pendant les 4 semaines suivantes.

Au cours de la période de « wash-out » en simple aveugle, l'ensemble des patients recevaient un placebo pendant une semaine.

Les traitements concomitants anti-cataplectiques¹⁴ administrés à dose stable 4 semaines avant l'inclusion et maintenus à dose stable au cours de l'étude étaient autorisés.

Les traitements psychostimulants (amphétamine et stimulant du SNC de type amphétaminique, méthylphénidate, ou autres, comme le modafinil), ainsi que les traitements sédatifs (benzodiazépines, anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques, opioïdes, antihistaminiques de 1^{ère} génération et anticonvulsivants) et les antidépresseurs tricycliques (clomipramine, imipramine, mirtazapine, desmethylimipramine et protriptyline) n'étaient pas autorisés au cours de l'étude.

La randomisation a été stratifiée selon le centre d'étude.

Un amendement au protocole a été réalisé le 30 septembre 2020 modifiant le critère de jugement principal, les critères de jugement secondaires et le nombre de sujets nécessaires¹⁵. A la date de cet amendement, 90 patients étaient inclus dans l'étude et 83/90 étaient randomisés.

¹³ Seuls les patients avec un poids ≥ 40 kg pouvaient recevoir ce dernier dosage.

¹⁴ incluant oxybate de sodium, fluoxétine, fluvoxamine, citalopram, sertraline, paroxétine, venlafaxine, viloxazine, duloxétine, reboxétine, atomoxétine), ainsi que les antihistaminiques H1 (de 2^{ème} et 3^{ème} générations) qui ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

¹⁵ Le critère de jugement principal initialement prévu au protocole évaluait la variation du score *Pediatric Daytime Sleepiness Scale* (PDSS) évaluant la SDE en pédiatrie entre l'inclusion et la fin de la phase de traitement en double-aveugle. Celui-ci a été remplacé par l'évaluation de la variation du score *Ullanlinna Narcolepsy Scale* (UNS) évaluant à la fois la SDE et la cataplexie entre l'inclusion et la fin de la phase de traitement en double-aveugle de 8 semaines (initialement défini comme critère de jugement secondaire) (amendement 3 du 30/09/2020).

Le nombre de sujets nécessaires (NSN) initialement prévus au protocole était de 96 patients. Lorsque le critère de jugement principal a été remplacé par l'évaluation de la variation du score UNS, la puissance initiale a été jugée trop faible et un nouveau calcul du NSN a été réalisé portant le NSN à 108 patients (amendement 3 du 30/09/2020).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal modifié après amendement a été la variation du score *Ullanlinna Narcolepsy Scale*¹⁶ (UNS) entre l'inclusion et la fin de la phase de traitement en double-aveugle à 8 semaines, dans la population FAS¹⁷.

A noter que des analyses en sous-groupes sur le critère de jugement principal selon l'âge à l'inclusion (6 -11 ans et 12 à < 18 ans), le sexe, l'IMC à l'inclusion et le type de narcolepsie (type 1 ou 2) étaient prévues.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha selon une procédure à séquence fixe¹⁸ ont été les suivants, dans la population FAS (dans l'ordre séquentiel) :

1. variation du score de somnolence diurne *Pediatric Daytime Sleepiness Scale*¹⁹ (PDSS), entre l'inclusion et la fin de la phase de traitement en double-aveugle de 8 semaines,
2. variation du sous-score *Ullanlinna Narcolepsy Scale-Cataplexy Subscore*²⁰ (UNS-CTP) dans le sous-groupe de patients avec une narcolepsie de type 1, entre l'inclusion et la fin de la phase de traitement en double-aveugle de 8 semaines,
3. variation du nombre d'attaques de cataplexie (partielles ou totales) par semaine (*Weekly Rate of Cataplexy*, WRC) dans le sous-groupe de patients avec une narcolepsie de type 1, entre les 2 semaines d'inclusion et les 2 dernières semaines à dose stable de la phase de traitement en double-aveugle de 8 semaines,
4. variation du score du test *Maintenance of Wakefulness Test*²¹ (MWT), entre l'inclusion et la fin de la phase de traitement en double-aveugle de 8 semaines.

Population de l'étude

Les patients inclus devaient être âgés de 6 à moins de 18 ans à la fin de la phase de traitement, avec une narcolepsie avec ou sans cataplexie selon l'ICSD-3, un score PDSS ≥ 15 à l'inclusion et être naïfs de traitement psychostimulant à la visite de sélection.

Les patients avec une dépression sévère (score CDI²² ≥ 16), un risque suicidaire (C-SSRS²³ positif), ou traités par antidépresseurs tricycliques (clomipramine, imipramine, mirtazapine, desméthylimipramine et protriptyline) n'étaient pas inclus.

Un total de 115 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 110 patients ont été randomisés avec 72 patients dans le groupe pitolisant et 38 patients dans le groupe placebo, correspondant à la population FAS d'analyse principale.

¹⁶ L'échelle *Ullanlinna Narcolepsy Scale* (UNS) est un auto-questionnaire spécifique de 11 items évaluant l'intensité et la fréquence des symptômes de la narcolepsie (SDE et cataplexie). Le score total varie de 0 à 44 points.

¹⁷ La population FAS correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et ayant au moins une valeur du score UNS à l'inclusion.

¹⁸ La séquence était la suivante : UNS > PDSS > UNS-CTP > WRC > MWT. Chaque critère était testé au risque alpha bilatéral de 5%, à condition que le critère de jugement précédent atteigne la significativité statistique.

¹⁹ L'échelle *Pediatric Daytime Sleepiness Scale* (PDSS) est un auto-questionnaire non spécifique de 8 items évaluant la relation entre la SDE et les résultats scolaires chez les enfants et les adolescents. Le score total varie de 0 (absence de somnolence) à 32 points (somnolence permanente). Un score > 13 signifie une somnolence anormale.

²⁰ Le sous-score *Ullanlinna Narcolepsy Scale-Cataplexy Subscore* (UNS-CTP) correspond à 4 des 11 items de l'échelle UNS évaluant la cataplexie (symptômes de déverrouillage des genoux, d'ouverture de la bouche, de hochement de tête et de chute).

²¹ Le test *Maintenance of Wakefulness Test* (MWT) est un test spécifique évaluant la capacité d'un individu à rester éveillé tout en résistant à la pression de l'endormissement pendant un temps défini (30 minutes pour l'étude). Les patients devaient avoir dormi au moins 6 heures et ne pas avoir bu d'alcool la nuit précédant la réalisation du test.

²² L'échelle *Children's Depression Inventory* (CDI) est un auto-questionnaire de 27 items permettant d'évaluer les symptômes des troubles dépressifs chez les enfants et les adolescents. Un score ≥ 16 traduit une dépression sévère.

²³ L'échelle *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) est une échelle d'évaluation de la présence et de la sévérité des idées et des comportements suicidaires.

L'âge médian des patients de l'étude était de 13 ans (min-max : 6-17 ans) dont 31,8% (35/110) âgés entre 6 et 11 ans et 68,2% (75/110) âgés entre 12 et moins de 18 ans. L'IMC moyen (ET) était de 23,6 (5,6) kg/m² (min-max : 15-45 kg/m²). Le score CDI moyen (ET) était de 4,2 (3,3) et aucun patient ne présentait de risque suicidaire (C-SSRS négatif) à l'inclusion.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes de traitement, à l'exception :

- du sexe : la proportion de garçons inclus dans l'étude était supérieure à la proportion de filles incluses (55,5% *versus* 44,5%). Cette différence a également été observée dans le groupe pitolisant (51,4% *versus* 48,6%) et dans le groupe placebo (63,2% *versus* 36,8%).
- du sexe selon le groupe d'âge : la proportion de garçons âgés de < 12 ans était supérieure dans le groupe pitolisant par rapport au groupe placebo (59,1% *versus* 69,2%) ; à l'inverse la proportion de garçons âgés de ≥ 12 ans était inférieure dans le groupe pitolisant par rapport au groupe placebo (48,0% *versus* 60,0%),
- de l'IMC par catégorie : la proportion de patients avec un IMC normal était inférieure dans le groupe pitolisant par rapport au groupe placebo (41,7% *versus* 47,4%) et la proportion de patients en surpoids était supérieure dans le groupe pitolisant par rapport au groupe placebo (26,4% *versus* 18,4%).

La majorité des patients de l'étude avait une narcolepsie de type 1 : 84,7% (61/72) dans le groupe pitolisant *versus* 76,3% (29/38) dans le groupe placebo, correspondant au sous-groupe évalué pour 2 des 4 critères de jugement secondaires hiérarchisés. L'ancienneté moyenne (ET) de la narcolepsie depuis le diagnostic des patients était de 1,6 (2,2) ans. Un total de 40,9% (45/110) des patients de l'étude rapportaient des symptômes associés à la narcolepsie de type hallucinations, 35,5% (39/110) des comportements automatiques, 61,8% (68/110) des dyssomnies et 26,4% (29/110) des paralysies du sommeil. Plus de 80,0% des patients rapportaient des symptômes associés tout au long de l'étude. La répartition des symptômes associées était comparable entre les 2 groupes de traitement.

A l'inclusion, les scores totaux moyens UNS et UNS-CTP des patients de l'étude étaient, respectivement, de 24 et 9 dans chacun des deux groupes pitolisant et placebo. Le score total PDSS moyen était de 20 dans chacun des deux groupes. Le nombre moyen d'attaques de cataplexie par semaine (WRC) était de 8,9 dans le groupe pitolisant et de 13,6 dans le groupe placebo.

Concernant les paramètres du sommeil, le temps de sommeil total moyen était de 471 minutes, soit 7,9 heures environ, la latence d'endormissement moyenne de 10 minutes et le temps d'éveil intra-sommeil moyen de 64 minutes.

Concernant le test de maintien de l'éveil MWT, le pourcentage de patients ayant un sommeil nocturne suffisant (> 6 heures) a été de 100,0% dans le groupe pitolisant et 97,2% (69/72) dans le groupe placebo. La durée moyenne de la latence d'endormissement des patients de l'étude était d'environ 10 minutes dans les deux groupes.

Le pourcentage de patients ayant précédemment reçu un traitement de la narcolepsie a été de 36,1% (26/72) patients dans le groupe pitolisant et 31,6% (12/38) dans le groupe placebo. Les traitements antérieurs de la narcolepsie les plus fréquemment rapportés ont été : sympathomimétiques d'action centrale (26,4% *versus* 18,4%), incluant modafinil (19,4% *versus* 15,8%), oxybate de sodium (15,5%), méthylphénidate (13,8% *versus* 13,2%), antidépresseurs (8,4% *versus* 13,0%, dont imipramine, clomipramine ou venlafaxine) et dexamphétamine (2,8% *versus* 0%).

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement concomitant a été de 16,7% (12/72) dans le groupe pitolisant *versus* 18,4% (7/38) dans le groupe placebo durant la période d'inclusion et 26,4% (19/72) dans le groupe pitolisant *versus* 28,9% (11/38) dans le groupe placebo durant la période de traitement de 8 semaines. Les traitements concomitants le plus fréquemment rapportés au cours des 2 périodes ont été : oxybate de sodium (10,0%) et paracétamol (10,0%).

Résultats sur le critère de jugement principal

La supériorité du pitolisant a été démontrée après 8 semaines de traitement par rapport au placebo sur la variation du score total UNS : -6,3 (1,1) *versus* -2,6 (1,4) points, soit une différence des moyennes des moindres carrés (ES) de -3,7 (1,4) points (IC95% [-6,38 ; -0,99] ; p=0,0073).

A noter que les résultats des analyses en sous-groupes (sous-groupes non stratifiés : sexe, âge et IMC) sur le critère de jugement principal ont été similaires à ceux de l'analyse principale.

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha

La supériorité du pitolisant *versus* placebo ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les analyses ont été poursuivies sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

La supériorité du pitolisant a été démontrée par rapport au placebo après 8 semaines de traitement sur les deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants :

1. variation du score total PDSS : -5,5 (0,7) *versus* -2,1 (0,9) points, soit une différence des moyennes des moindres carrés (ES) de -3,4 (1,1) points (IC95% [-5,52 ; -1,31] ; p=0,0015).
2. variation du sous-score UNS-CTP d'évaluation de la cataplexie dans le sous-groupe de patients avec une narcolepsie de type 1 : -2,9 (0,4) *versus* -1,1 (0,6) points, soit une différence des moyennes des moindres carrés (ES) de -1,8 (0,8) points (IC95% [-3,29 ; -0,24] ; p=0,0229).

Aucune différence n'a en revanche été démontrée entre les groupes pitolisant et placebo sur le troisième critère de jugement secondaire hiérarchisé du nombre d'attaques de cataplexie par semaine (WRC) dans le sous-groupe de patients avec une narcolepsie de type 1 : 2,1 (0,3) *versus* 5,1 (0,4) attaques (RR=0,4 ; IC95% [0,18 ; 1,01] ; p=NS), ce qui a interrompu l'analyse hiérarchique des critères de jugement suivants.

Qualité de vie

Aucune échelle générique ou spécifique de qualité de vie n'a été utilisée au cours de l'étude précitée.

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Données disponibles de tolérance

3.2.1.1 Rappel des données de tolérance précédemment évaluée par la Commission chez l'adulte (avis CT du 29 juin 2016²⁴)

« 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). »

²⁴ Avis de la Commission de la Transparence de WAKIX (pitolisant) du 29/06/2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14970_WAKIX_PIC_INS_Avis3_CT14970.pdf (consulté en ligne le 09/06/2023).

3.2.1.2 Nouvelles données de tolérance fournies dans le cadre de la demande d'extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans

Le profil de tolérance rapporté chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans a été similaire au profil de tolérance rapporté chez l'adulte.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 56 jours (min-max : 6-68 jours) dans la population de tolérance²⁵. Au cours de la période à dose stable de 4 semaines, 69,2% des patients avec un poids corporel < 40 kg ont reçu une dose de 18 mg de pitolisant et 72,4% des patients ayant un poids corporel ≥ 40 kg une dose de 36 mg de pitolisant.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été comparable entre les 2 groupes de traitement (34,3% (25/73) dans le groupe pitolisant *versus* 35,1% (13/37) dans le groupe placebo). Aucun patient n'a arrêté l'étude pour EI.

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés (≥ 2%) dans le groupe pitolisant par rapport au groupe placebo ont été : céphalées (11,0% *versus* 2,7%), insomnie (5,5% *versus* 2,7%) et hypertension (2,7% *versus* 0%).

Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés chez 9,6% (7/73) patients du groupe pitolisant contre 5,4% (2/37) patients du groupe placebo. Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : insomnie (6,8% *versus* 2,7%, considérée comme liée au traitement de l'étude²⁶), anxiété (1,4% *versus* 2,7%, considérée comme liée au traitement de l'étude) et dyspepsie (1,4% *versus* 0%, considérée comme non liée au traitement de l'étude).

Il n'y a pas eu d'allongement de l'intervalle QTc observé au cours de la période de traitement.

Il n'y a pas eu d'EI grave (EIG), ni de décès au cours de la période de traitement.

A l'issue de la période de *wash-out* par placebo, 16,4% (12/73) des patients du groupe pitolisant *versus* 8,1% (3/37) des patients du groupe placebo rapportaient un syndrome de sevrage.

3.2.2 Plan de Gestion de Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de WAKIX (pitolisant) (version 7.1 du 20/11/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous. Depuis le dernier PGR examiné par la Commission :

- le risque important identifié d'idées suicidaires a été ajouté et le manque d'informations sur la population pédiatrique a été précisé,
- l'ensemble des risques importants (identifiés ou potentiels) liés au cytochrome 2D6 (CYP2D6) ont été retirés, ainsi que les informations manquantes concernant l'utilisation du pitolisant chez les patients de moins de 18 ans et chez les insuffisants hépatiques ou rénaux sévères.

Risques importants identifiés	Insomnie Troubles gastriques liés à l'hyperacidité Anxiété Dépression et idées suicidaires Prise de poids
Risques importants potentiels	Effet pro convulsivant Allongement de l'intervalle QT Mésusage et pharmacodépendance

²⁵ La population de tolérance correspond à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

²⁶ Pour 4 patients sur 5 dans le groupe pitolisant et la totalité des patients dans le groupe placebo.

	Effet rebond Troubles de la fertilité Exposition durant la grossesse et l'allaitement Interaction avec des médicaments ayant une activité antagoniste du récepteur à histamine H1
Informations manquantes	Tolérance à long terme, incluant la population pédiatrique Patients avec des pathologies cardiovasculaires sévères sous-jacentes Patients avec une anxiété ou une dépression sévère

3.2.3 Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Depuis la dernière évaluation par la Commission, les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes :

- 4.1. Indications thérapeutiques : ajout de l'extension d'indication pédiatrique chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans,
- 4.2. Posologie : ajout de précisions chez les métaboliseurs lents du CYP2D6,
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : ajout de cas d'idées suicidaires chez des patients ayant des antécédents psychiatriques et ajout d'abus (potentiel faible ou nul),
- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout de l'absence d'interaction avec le modafinil et l'oxybate de sodium,
- 4.8. Effets indésirables : ajout de l'effet indésirable « idées suicidaires » (peu fréquent),

Pour plus de précision, se référer au RCP.

3.3 Modification du parcours de soins

Commodité d'emploi

La prise quotidienne de WAKIX (pitolisant), comprimé pelliculé est en 1 prise le matin.

Parmi les alternatives médicamenteuses disponibles bénéficiant d'une AMM chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans :

- RITALINE (méthylphénidate, forme à libération immédiate) 10 mg, comprimé sécable : 2 à 3 prises quotidiennes,
- XYREM (oxybate de sodium) 500 mg/mL, solution buvable : 2 prises quotidiennes, au coucher et 2,5 à 4 heures plus tard.

Parmi les alternatives médicamenteuses ne bénéficiant pas d'une AMM chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans :

- MODIODAL (modafinil) 100 mg, comprimé : 1 ou 2 prises quotidiennes, selon l'avis du médecin et la réponse du patient,
- Méthylphénidate, forme à libération prolongée (gélule ou comprimé) : 1 à 3 prises quotidiennes, selon la spécialité.

3.4 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

A noter qu'une étude observationnelle PASS est en cours afin d'évaluer la tolérance à long terme du pitolisant en association ou non dans la narcolepsie, chez l'adulte uniquement.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans l'hypersomnie idiopathique et le syndrome de Prader Willi (résultats attendus, respectivement, pour 2026 et 2027).

4. Discussion

Au total, WAKIX (pitolisant) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (étude P11-06) réalisée chez des adolescents et enfants âgés de 6 à moins de 18 ans avec une narcolepsie avec ou sans cataplexie sur la variation des scores suivants évalués à 8 semaines de traitement :

- score total UNS (critère de jugement principal) : -6,3 *versus* -2,6 points, soit une différence moyenne de -3,7 points sur un score de 44 points (IC95% [-6,38 ; -0,99] ; p=0,0073),
- score total de somnolence diurne PDSS (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : -5,5 *versus* -2,1 points, soit une différence moyenne de -3,4 points sur un score de 32 points (IC95% [-5,52 ; -1,31] ; p=0,0015),
- sous-score de cataplexie UNS-CTP dans le sous-groupe de patients avec une narcolepsie de type 1 (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : -2,9 *versus* -1,1 points, soit une différence moyenne de -1,8 points sur un score de 16 points (IC95% [-3,29 ; -0,24] ; p=0,0229).

Aucune différence n'a en revanche été démontrée sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de nombre d'attaques de cataplexie par semaine (WRC) dans le sous-groupe de patients avec une narcolepsie de type 1 entre les groupes pitolisant et placebo : 2,1 (0,3) *versus* 5,1 (0,4) attaques (RR=0,4 ; IC95% [0,18 ; 1,01] ; p=NS), interrompant l'analyse hiérarchisée.

Les événements indésirables observés chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans étaient similaires à ceux observés chez les adultes ; aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence dans la population pédiatrique. Les événements indésirables liés au médicament les plus fréquemment rapportés dans cette population ont été : céphalées (11%), insomnie (5,5%), hypertension (2,7%).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la modification en cours d'étude des critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés, ainsi que du nombre de sujets nécessaires, sans justification claire,
- l'absence d'équilibre entre les groupes de traitement sur les variables âge et sexe (< 40% dans chaque groupe comme spécifié au protocole),
- les résultats contradictoires en termes d'efficacité sur la cataplexie ayant été rapportés uniquement dans la sous-population de patients avec une narcolepsie de type 1 correspondant à un sous-groupe non stratifié et n'assurant par conséquent pas l'échangeabilité entre les groupes de randomisation,
- l'étude a été réalisée *versus* placebo dans un contexte où la majorité des patients (64% dans le groupe pitolisant et 69% dans le groupe placebo) étaient naïfs de traitements antérieurs de la narcolepsie, ces données ne permettent par conséquent pas de conclure quant à l'apport de WAKIX (pitolisant) par rapport aux autres molécules disponibles,

- la durée limitée de la période de traitement par pitolisant de 8 semaines au total, avec 4 semaines à dose fixe uniquement, dans un contexte de maladie chronique,
- la pertinence de l'échelle du critère de jugement principal correspondant à une échelle non validée chez l'enfant,
- l'absence d'évaluation de la qualité de vie au cours de cette étude,
- l'absence de données de tolérance à long terme chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées à court terme chez l'enfant et l'adolescent, et sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, il n'a pas été démontré d'impact supplémentaire de WAKIX (pitolisant) sur la morbidité par rapport aux alternatives disponibles.

L'impact de WAKIX (pitolisant) sur la qualité de vie des adolescents et des enfants traités n'a pas été démontré.

De même, l'impact de WAKIX (pitolisant) sur l'organisation des soins n'a pas été démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

WAKIX (pitolisant) est un traitement de première intention chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.

Conformément au RCP, l'association du pitolisant avec des médicaments allongeant l'intervalle QT doit être faite sous surveillance étroite.

Le pitolisant peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux, il est recommandé d'utiliser une autre méthode de contraception efficace chez la jeune femme en âge de procréer.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La narcolepsie est une maladie chronique se manifestant notamment par une somnolence diurne excessive accompagnée de crises de cataplexie selon la forme. 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.
- ➔ En raison d'une efficacité modeste démontrée après 4 semaines à dose fixe uniquement *versus* placebo et des incertitudes sur la tolérance à long terme en pédiatrie, le rapport efficacité/effets

indésirables à court terme est modéré. Le rapport efficacité/effets indésirables à long terme reste à déterminer.

- Il s'agit d'un traitement de première intention chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.

→ Intérêt de santé publique

Compte-tenu :

- de la gravité de la maladie altérant notamment la qualité de vie des patients dans ces formes sévères,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié avec :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité, par rapport aux alternatives disponibles,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient,

WAKIX (pitolisant) 4,5 mg et 18 mg comprimé pelliculé, 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 WAKIX (pitolisant) 4,5 mg et 18 mg comprimé pelliculé, est modéré dans l'extension d'indication pédiatrique chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de WAKIX (pitolisant) 4,5 mg et 18 mg comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication pédiatrique chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie, et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30%**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du pitolisant par rapport au placebo évaluée au cours d'une étude randomisée en double-aveugle sur 8 semaines (dont 4 semaines à dose fixe) chez des adolescents et des enfants de 6 ans et plus atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie sur :
 - le critère de jugement principal de variation du score total des symptômes de la narcolepsie UNS, avec une quantité d'effet modeste : différence moyenne de -3,7 points (IC95% [-6,38 ; -0,99] ; p=0,0073),

- et sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé de score total de somnolence diurne PDSS : différence moyenne de -3,4 points, (IC95% [-5,52 ; -1,31] ; p=0,0015),
- des résultats discordants en termes d'efficacité sur la cataplexie au cours de cette même étude rapportés dans un sous-groupe non stratifié de patients atteints de narcolepsie de type 1 avec une supériorité démontrée *versus* placebo sur le sous-score de cataplexie UNS-CTP (différence moyenne de -1,8 points, IC95% [-3,29 ; -0,24] ; p=0,0229) mais non démontrée sur la variation du nombre d'attaques de cataplexies par semaine,
- du profil de tolérance en pédiatrie à court terme similaire à celui déjà connu chez l'adulte,
- de la couverture seulement partielle du besoin médical en pédiatrie par des alternatives thérapeutiques recommandées, dont certaines hors AMM,

et malgré :

- le questionnement sur la pertinence du critère de jugement principal, correspondant à une échelle non validée chez l'enfant,
- l'absence de donnée de qualité de vie,
- l'absence de donnée *versus* comparateur actif dans un contexte où la majorité des patients (64% dans le groupe pitolisant et 69% dans le groupe placebo) étaient naïfs de traitements antérieurs de la narcolepsie,

la Commission considère que WAKIX (pitolisant) 4,5 mg et 18 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans.

5.5 Population cible

La population cible de WAKIX (pitolisant) correspond aux adolescents et enfants âgés de plus de 6 ans à moins de 18 ans atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie.

Selon l'INSEE, la population française estimée au 1^{er} janvier 2022 âgée de plus de 6 ans à moins de 18 ans est de 9 298 382 enfants et adolescents²⁷.

La prévalence de la narcolepsie chez l'enfant est estimée entre 0,025% et 0,05%^{28,29}, soit entre 2 325 et 4 650 patients.

On estime qu'environ 20% des patients atteints de narcolepsie sont diagnostiqués³⁰, soit entre 465 et 930 patients.

La population cible est estimée entre 465 et 930 adolescents et enfants de plus de 6 ans.

5.6 Demande de données

Sans objet.

²⁷ INSEE. Pyramide des âges. Bilan démographique 2022. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6688661?som-maire=6686521> (consulté en ligne le 09/06/2022).

²⁸ Serra L., Montagna P., Mignot E., et al. Cataplexy features in childhood narcolepsy. *Mov Disord.* 2008;23(6):858-65.

²⁹ Plazzi G., Clawges H.M., Owens J.A.. Clinical Characteristics and Burden of Illness in Pediatric Patients with Narcolepsy. *Pediatr Neurol.* 2018 ;85:21-32.

³⁰ Billiard M, Bassetti C et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006;13:1035-48.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette nouvelle indication.

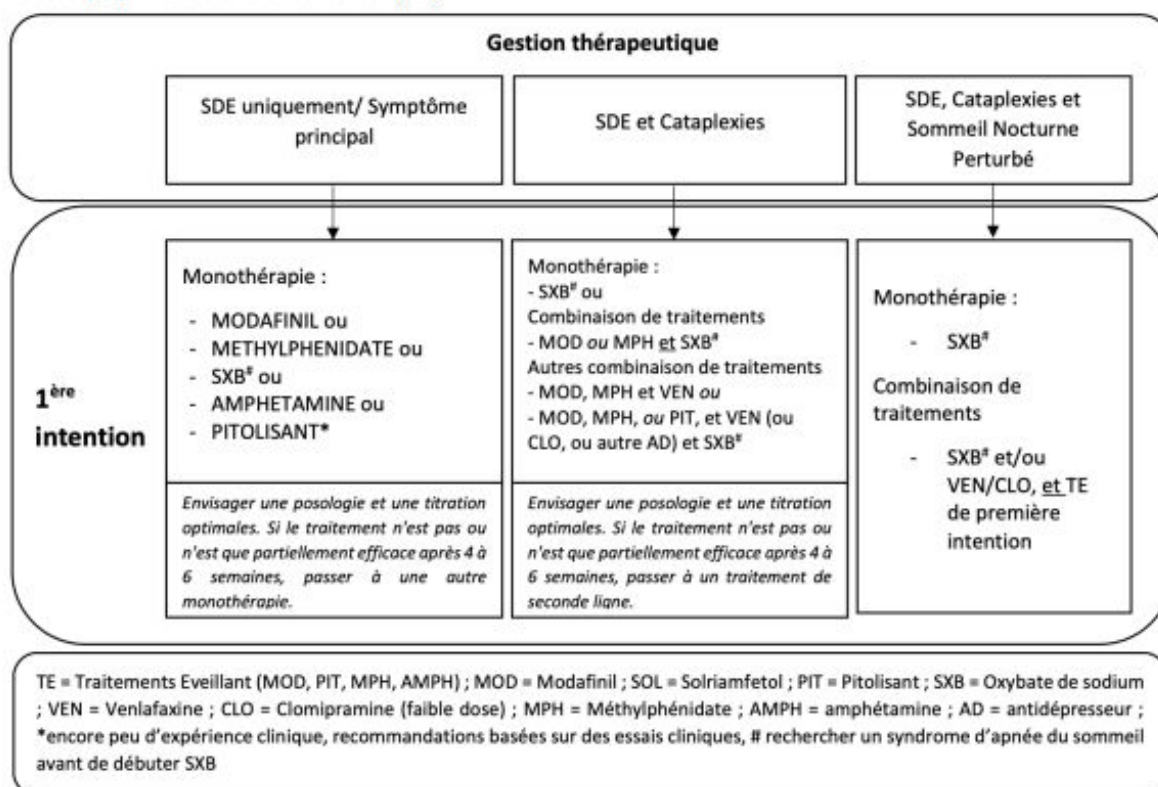
Compte-tenu de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision d'instauration du traitement par WAKIX (pitolisant) devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge de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

6. Annexes

Annexe 1 : arbre décisionnel pour le traitement de la narcolepsie chez l'enfant (PNDS 2021)

Annexe 13. Arbre décisionnel pour le traitement de la narcolepsie chez l'enfant.

D'après Bassetti et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children (20)



Annexe 2 : tableau face/face des modifications de RCP de la spécialité WAKIX (pitolisant)

en jaune, les textes ajoutés ; en vert, les textes modifiés ; en bleu, les textes supprimés

AMM du 31/03/2016	AMM en vigueur (rectificatif en date du 24/02/2022)
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Wakix 4,5 mg, comprimés pelliculés Wakix 18 mg, comprimés pelliculés [...]	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Wakix 4,5 mg, comprimé pelliculé Wakix 18 mg, comprimé pelliculé [...]
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
4.1. Indications thérapeutiques Wakix est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie (voir aussi rubrique 5.1).	4.1. Indications thérapeutiques Wakix est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie (voir aussi rubrique 5.1)
4.2. Posologie et mode d'administration Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des troubles du sommeil. 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.	4.2. Posologie et mode d'administration Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des troubles du sommeil. Posologie Adultes 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), le maintien de l'efficacité du traitement doit être évalué régulièrement par le médecin.

Populations particulières

[...]

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du pitolisant chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

[...]

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), le maintien de l'efficacité du traitement doit être évalué régulièrement par le médecin.

Populations particulières

[...]

Population pédiatrique

Wakix doit être utilisé à la dose optimale, en fonction de la réponse individuelle du patient et de sa tolérance, selon un schéma d'augmentation de la dose par palier, sans dépasser la dose de 36 mg/jour (18 mg/jour chez l'enfant de moins de 40 kg).

- Semaine 1 : posologie initiale de 4,5 mg (un comprimé à 4,5 mg) par jour.

- Semaine 2 : la posologie peut être augmentée à 9 mg (deux comprimés à 4,5 mg) par jour.

- Semaine 3 : la posologie peut être augmentée à 18 mg (un comprimé à 18 mg) par jour.

- Semaine 4 : chez les enfants pesant 40 kg et plus, la posologie peut être augmentée à 36 mg (deux comprimés à 18 mg) par jour.

A tout moment, la posologie peut être diminuée (jusqu'à 4,5 mg par jour) ou augmentée (jusqu'à 36 mg par jour chez l'enfant de 40 kg et plus ou 18 mg par jour chez l'enfant de moins de 40 kg) selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient.

La posologie quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin au cours du petit-déjeuner.

Métaboliseurs lents

Par rapport aux métaboliseurs normaux de CYP2D6, on observe chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 une plus grande exposition systémique (jusqu'à 3 fois). Le schéma de titration par palier devra tenir compte de cette exposition plus élevée.

[...]

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections psychiatriques

Le pitolisant doit être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques tels qu'une anxiété sévère ou une dépression sévère avec un risque d'idées suicidaires.

[...]

Effet rebond

Aucun effet rebond n'a été observé au cours des études cliniques. Cependant, l'arrêt du traitement doit être surveillé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Antihistaminiques

Les antihistaminiques (antagonistes du récepteur H1) qui traversent la barrière hémato-encéphalique (par exemple maléate de phéniramine, chlorphéniramine, diphenhydramine, prométhazine et mépyramine) peuvent altérer l'efficacité du pitolisant.

[...]

Interactions pharmacocinétiques

Médicaments affectant le métabolisme du pitolisant

Inducteurs d'enzyme

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections psychiatriques

Le pitolisant doit être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques tels qu'une anxiété sévère ou une dépression sévère avec un risque d'idées suicidaires. Des cas d'idées suicidaires ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents psychiatriques traités par le pitolisant.

[...]

Effet rebond

Aucun effet rebond n'a été observé au cours des études cliniques. Cependant, l'arrêt du traitement doit être surveillé.

Abus

Les données cliniques (étude spécifique du potentiel d'abus chez l'adulte à des doses de 36 à 216 mg, et effets indésirables liés à l'abus observés dans les études de phase 3) ont montré un potentiel d'abus faible ou nul pour le pitolisant.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Antihistaminiques

Les antihistaminiques (antagonistes du récepteur H1) qui traversent la barrière hémato-encéphalique (par exemple maléate de phéniramine, chlorphéniramine, diphenhydramine, prométhazine, mépyramine et doxylamine) peuvent altérer l'efficacité du pitolisant.

[...]

Interactions pharmacocinétiques

Médicaments affectant le métabolisme du pitolisant

Inducteurs d'enzyme

L'administration concomitante de doses répétées de rifampicine diminue de manière significative la Cmax moyenne et l'ASC (aire sous la courbe) du pitolisant d'environ 39% et 50%, respectivement. Par conséquent, l'administration concomitante de pitolisant avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) doit être faite avec prudence. Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ayant un effet inducteur puissant du CYP3A4, il convient d'être prudent lorsqu'il est associé au pitolisant. Une surveillance clinique doit être mise en place lorsque les deux substances actives sont associées avec éventuellement un ajustement de la posologie pendant l'association et une semaine après le traitement par l'inducteur.

[...]

Médicaments dont le métabolisme peut être affecté par le pitolisant

[...]

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement (sur la base de la demi-vie du pitolisant et de ses métabolites). Le pitolisant peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace doit être utilisée si la **patiente** utilise des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5).

[...]

L'administration concomitante de doses répétées de rifampicine diminue de manière significative la Cmax moyenne et l'ASC (aire sous la courbe) du pitolisant d'environ 39% et 50%, respectivement. Par conséquent, l'administration concomitante de pitolisant avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) doit être faite avec prudence. Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ayant un effet inducteur puissant du CYP3A4, il convient d'être prudent lorsqu'il est associé au pitolisant. Une surveillance clinique doit être mise en place lorsque les deux substances actives sont associées avec éventuellement un ajustement de la posologie pendant l'association et une semaine après le traitement par l'inducteur.

Dans une étude clinique à doses répétées, l'association du pitolisant avec le probenecid a diminué l'AUC du pitolisant d'environ 34%.

[...]

Médicaments dont le métabolisme peut être affecté par le pitolisant

[...]

L'association du pitolisant avec le modafinil et l'oxybate de sodium, les traitements usuels de la narcolepsie, a été évaluée chez des volontaires sains, aux doses thérapeutiques. Aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique cliniquement significative n'a été mise en évidence soit avec le modafinil ou avec l'oxybate de sodium.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement (sur la base de la demi-vie du pitolisant et de ses métabolites). Le pitolisant peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace doit être utilisée si la **femme** utilise des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5).

[...]

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec le pitolisant sont les suivants : insomnie (8,4 %), céphalées (7,7 %), nausées (4,8 %), anxiété (2,1 %), irritabilité (1,8 %), sensations vertigineuses (1,4 %), dépression (1,3 %), tremblements (1,2 %), troubles du sommeil (1,1 %), fatigue (1,1 %), vomissements (1,0 %), vertiges (1,0 %) dyspepsie (1,0 %), augmentation du poids (0,9 %), douleur abdominale haute (0,9 %). Les effets indésirables les plus graves rapportés avec le pitolisant sont une diminution anormale du poids (0,09 %) et un avortement spontané (0,09 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été reportés lors des essais cliniques conduits avec le pitolisant **sur plus de 1094 patients** dans la narcolepsie et autres indications. Ils sont listés selon les termes préférentiels MedDRA par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infections		Transpiration	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit Augmentation de l'appétit Rétention d'eau	Anorexie Hyperphagie Troubles de l'appétit
Affections psychiatriques	Insomnie Anxiété Irritabilité Dépression Troubles du sommeil	Agitation Hallucinations Hallucinations visuelles, auditives Labilité émotionnelle Rêves anormaux Dyssomnie	Comportement anormal Etat confusionnel Humeur dépressive Excitabilité Pensées obsessionnelles

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec le pitolisant **chez les patients adultes** sont les suivants : insomnie (8,4 %), céphalées (7,7 %), nausées (4,8 %), anxiété (2,1 %), irritabilité (1,8 %), sensations vertigineuses (1,4 %), dépression (1,3 %), tremblements (1,2 %), troubles du sommeil (1,1 %), fatigue (1,1 %), vomissements (1,0 %), vertiges (1,0 %) dyspepsie (1,0 %), augmentation du poids (0,9 %), douleur abdominale haute (0,9 %). Les effets indésirables les plus graves rapportés avec le pitolisant sont une diminution anormale du poids (0,09 %) et un avortement spontané (0,09 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été reportés lors des essais cliniques conduits avec le pitolisant dans la narcolepsie et autres indications. Ils sont listés selon les termes préférentiels MedDRA par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit Augmentation de l'appétit Rétention d'eau	Anorexie Hyperphagie Troubles de l'appétit
Affections psychiatriques	Insomnie Anxiété Irritabilité Dépression Troubles du sommeil	Agitation Hallucinations Hallucinations visuelles, auditives Labilité émotionnelle Rêves anormaux Dyssomnie Insomnie de maintien	Comportement anormal Etat confusionnel Humeur dépressive Excitabilité Pensées obsessionnelles Dysphorie

		Insomnie de main- tien Insomnie initiale Insomnie terminale Nervosité Tension Apathie Cauchemar Impatience Crise d'angoisse Diminution de la li- bido Augmentation de la libido	Dysphorie Hallucinations hyp- nopompiques Symptôme dépres- sif Hallucinations hyp- nagogiques Déficience mentale			Insomnie initiale Insomnie terminale Nervosité Tension Apathie Cauchemar Impatience Crise d'angoisse Diminution de la li- bido Augmentation de la libido Idées suicidaires	Hallucinations hyp- nopompiques Symptôme dépres- sif Hallucinations hyp- nagogiques Déficience mentale
Affections du système nerveux	Céphalées Vertiges Tremblements	Dyskinésie Trouble de l'équi- libre Cataplexie Troubles de l'atten- tion Dystonie Phénomène on/off Hypersomnie Migraine Hyperactivité psy- chomotrice Syndrome des jambes sans repos Somnolence Epilepsie Bradykinésie Paresthésie	Perte de cons- cience Céphalée de ten- sion Troubles de la mé- moire Mauvaise qualité du sommeil	Affections du système nerveux	Céphalées Vertiges Tremblements	Dyskinésie Trouble de l'équi- libre Cataplexie Troubles de l'atten- tion Dystonie Phénomène on/off Hypersomnie Migraine Hyperactivité psy- chomotrice Syndrome des jambes sans repos Somnolence Epilepsie Bradykinésie Paresthésie	Perte de cons- cience Céphalée de ten- sion Troubles de la mé- moire Mauvaise qualité du sommeil
Affections oculaires		Diminution de l'acuité visuelle		Affections oculaires		Diminution de l'acuité visuelle Blépharospasme	

		Blépharospasme		Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Acouphènes	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Acouphènes		Affections cardiaques		Extrasystoles Bradycardie	
Affections cardiaques		Extrasystoles Bradycardie		Affections vasculaires		Hypertension Hypotension Bouffées de chaleur	
Affections vasculaires		Hypertension Hypotension Bouffées de chaleur		Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bâillements	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bâillements		Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Dyspepsie	Bouche sèche Douleur abdominale Diarrhée Gêne abdominale Douleur abdominale haute Constipation Reflux gastro-œsophagien Gastrite Douleurs gastro-intestinales Hyperacidité Paresthésie orale Douleurs stomacales	Distension abdominale Dysphagie Flatulence Odynophagie Entérocolite
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Dyspepsie	Bouche sèche Douleur abdominale Diarrhée Gêne abdominale Douleur abdominale haute Constipation Reflux gastro-œsophagien Gastrite Douleurs gastro-intestinales Hyperacidité Paresthésie orale Douleurs stomacales	Distension abdominale Dysphagie Flatulence Odynophagie Entérocolite	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème Prurit Éruption Hyperhydrose	Éruption cutanée toxique Photosensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème Prurit Éruption	Éruption cutanée toxique Photosensibilité				

		Hyperhydrose				Transpiration	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies Dorsalgies Rigidité musculaire Faiblesse musculaire Douleurs musculo-squelettiques Myalgies Douleurs aux extrémités	Douleur dans le cou Douleur thoracique musculo-squelettique	Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies Dorsalgies Rigidité musculaire Faiblesse musculaire Douleurs musculo-squelettiques Myalgies Douleurs aux extrémités	Douleur dans le cou Douleur thoracique musculo-squelettique
Affections rénales et urinaires		Pollakiurie		Affections rénales et urinaires		Pollakiurie	
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			Avortement spontané	Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			Avortement spontané
Affections des organes de reproduction et du sein		Métrorragies		Affections des organes de reproduction et du sein		Métrorragies	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Asthénie Douleur dans la poitrine Sensation anormale Malaise Œdème Œdème périphérique	Douleur Sueurs nocturnes Sensation d'oppression	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Asthénie Douleur dans la poitrine Sensation anormale Malaise Œdème Œdème périphérique	Douleur Sueurs nocturnes Sensation d'oppression
Investigations		Augmentation du poids corporel Diminution du poids corporel	Augmentation de la créatine phosphokinase Anomalie de l'état général	Investigations		Augmentation du poids corporel Diminution du poids corporel	Augmentation de la créatine phosphokinase Anomalie de l'état général

Augmentation des enzymes hépatiques	Troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme
Prolongation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Inversion de l'onde T sur l'électrocardiogramme
Augmentation de la fréquence cardiaque	
Augmentation des gamma GT	

Augmentation des enzymes hépatiques	Troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme
Prolongation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Inversion de l'onde T sur l'électrocardiogramme
Augmentation de la fréquence cardiaque	
Augmentation des gamma GT	

Description de certains effets indésirables

Céphalée et insomnie

Au cours des études cliniques, des épisodes de maux de tête et d'insomnie ont été rapportés (7,7 % et 8,4 %). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Si les symptômes persistent, une diminution de la dose quotidienne ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

Troubles gastriques

Des troubles gastriques, causés par l'hyperacidité, ont été rapportés au cours des études cliniques chez 3,5 % des patients recevant du pitolisant. Ces effets étaient généralement d'intensité légère à modérée. Si ces effets persistent, un traitement correctif avec un inhibiteur de la pompe à protons peut être initié.

[...]

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Description de certains effets indésirables

Céphalée et insomnie

Au cours des études cliniques, des épisodes de maux de tête et d'insomnie ont été rapportés (7,7 % et 8,4 %). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Si les symptômes persistent, une diminution de la dose quotidienne ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

Troubles gastriques

Des troubles gastriques, causés par l'hyperacidité, ont été rapportés au cours des études cliniques chez 3,5 % des patients recevant du pitolisant. Ces effets étaient généralement d'intensité légère à modérée. Si ces effets persistent, un traitement correctif avec un inhibiteur de la pompe à protons peut être initié.

Population pédiatrique (6 à 17 ans)

La population pédiatrique a été étudiée dans un essai multicentrique randomisé en double aveugle contre placebo ; un total de 73 enfants et adolescents atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie ont été traités par pitolisant pendant 8 semaines.

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants et les adolescents étaient similaires à ceux observés chez les adultes. Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment rapportés dans cette population étaient céphalées (11 %), insomnie (5,5 %), hypertension (2,7 %).

[...]

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Effets pharmacodynamiques

Chez des patients narcoleptiques avec ou sans cataplexie, les mesures objectives de la capacité à maintenir l'état de veille (par exemple Test de Maintien d'Eveil (TME) et tâche d'attention soutenue (SART)) ont montré que le pitolisant améliore le niveau et la durée de l'état d'éveil et de la vigilance diurne.

Efficacité et sécurité clinique

La narcolepsie (avec ou sans cataplexie) est une maladie chronique. L'efficacité du pitolisant jusqu'à 36 mg par jour dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie a été démontrée dans 2 études principales, multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo et en groupes parallèles (Harmony I et Harmony CTP). Harmony Ibis, étude avec un schéma similaire, a été conduite à une dose allant jusqu'à 18 mg par jour. A ce jour, les données d'efficacité à long terme de Wakix dans cette indication sont limitées.

La première étude pivot (Harmony I), randomisée, en double aveugle, versus placebo et modafinil (400 mg/jour), en groupes parallèles avec adaptation flexible de la dose, a été menée chez 94 patients (31 traités par pitolisant, 30 par placebo et 33 par modafinil). Le traitement a été instauré à 9 mg une fois par jour et a été augmenté, selon l'efficacité et la tolérance, à 18 mg ou 36 mg une fois par jour par intervalles d'une semaine. La dose de 36 mg une fois par jour a été atteinte chez la plupart des patients (60 %). Le critère principal était l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS : Epworth Sleepiness Scale), qui mesure la somnolence diurne excessive. Les résultats ont été significativement supérieurs dans le groupe pitolisant que dans le groupe placebo (différence moyenne : -3,33 ; IC95% [-5,83 à -0,83] ; $p < 0,05$) mais n'étaient pas significativement différents de ceux observés dans le groupe traité par le modafinil (différence moyenne : 0,12 ; IC95% [-2,5 à 2,7]). L'effet de maintien de l'état d'éveil a été établi avec des taux similaires pour les deux médicaments actifs (Figure 1).

Figure 1 : Modification du score moyen sur l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS : Epworth Sleepiness Scale) de l'inclusion dans l'étude à la visite 7 (jour 56) lors de l'étude Harmony I

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Effets pharmacodynamiques

Chez des patients narcoleptiques avec ou sans cataplexie, les mesures objectives de la capacité à maintenir l'état de veille (par exemple Test de Maintien d'Eveil (MWT= Maintenance of Wakefulness Test) et tâche d'attention soutenue (SART)) ont montré que le pitolisant améliore le niveau et la durée de l'état d'éveil et de la vigilance diurne.

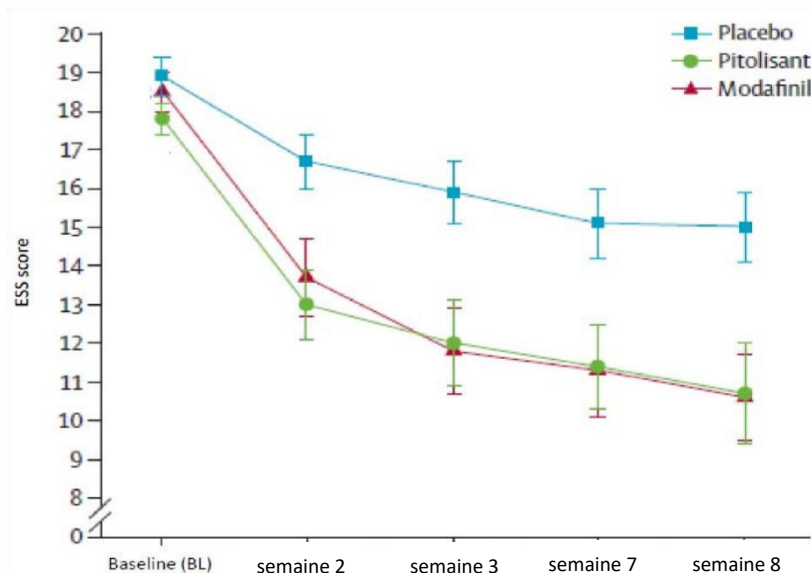
Efficacité et sécurité clinique

Population adulte

La narcolepsie (avec ou sans cataplexie) est une maladie chronique. L'efficacité du pitolisant jusqu'à 36 mg par jour dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie a été démontrée dans 2 études principales, multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo et en groupes parallèles, d'une durée de 8 semaines (Harmony I et Harmony CTP). Harmony Ibis, étude avec un schéma similaire, a été conduite à une dose allant jusqu'à 18 mg par jour. Des données de sécurité à long terme du pitolisant dans cette indication sont disponibles dans l'étude à long terme en ouvert HARMONY III.

La première étude pivot (Harmony I), randomisée, en double aveugle, versus placebo et modafinil (400 mg/jour), en groupes parallèles avec adaptation flexible de la dose, a été menée chez 94 patients (31 traités par pitolisant, 30 par placebo et 33 par modafinil). Le traitement a été instauré à 9 mg une fois par jour et a été augmenté, selon l'efficacité et la tolérance, à 18 mg ou 36 mg une fois par jour par intervalles d'une semaine. La dose de 36 mg une fois par jour a été atteinte chez la plupart des patients (60 %). Le critère principal était l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS : Epworth Sleepiness Scale), qui mesure la somnolence diurne excessive. Les résultats ont été significativement supérieurs dans le groupe pitolisant que dans le groupe placebo (différence moyenne : -3,33 ; IC95% [-5,83 à -0,83] ; $p < 0,05$) mais n'étaient pas significativement différents de ceux observés dans le groupe traité par le modafinil (différence moyenne : 0,12 ; IC95% [-2,5 à 2,7]). L'effet éveillant a été établi avec des valeurs similaires pour les deux médicaments actifs (Figure 1).

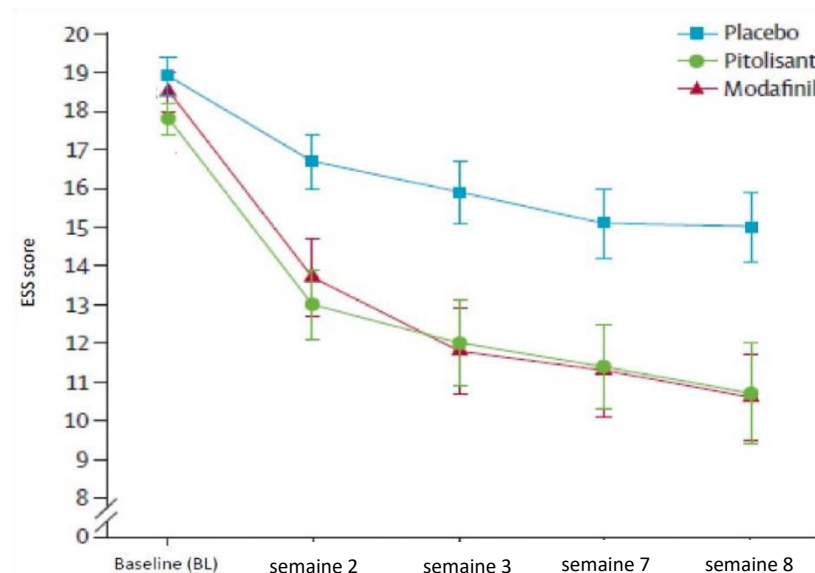
Figure 1 : Modification du score moyen sur l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS : Epworth Sleepiness Scale) de l'inclusion dans l'étude à la semaine 8 (jour 56) lors de l'étude Harmony I



Ces résultats ont été confirmés par deux tests de laboratoire de maintien de l'éveil et de l'attention (Test de maintien de l'éveil (MWT : Maintenance of Wakefulness Test) ($p=0,044$)) et Tâche de maintien de l'attention à une réponse (SART : Sustained Attention to Response Task) ($p=0,053$, presque mais non significatif)).

La fréquence des attaques de cataplexie chez les patients présentant ce symptôme a été diminuée de manière significative ($p = 0,034$) avec le pitolisant (-62%) par rapport au placebo. Le taux journalier de cataplexies a varié entre le début et l'évaluation finale de 1,23 (écart-type = 1,77) à 0,45 (écart-type = 1,38) dans le groupe pitolisant et de 0,92 (écart-type = 0,87) à 1,45 (écart-type = 2,23) dans le groupe placebo ($p = 0,034$).

La deuxième étude pivot (Harmony Ibis) a inclus 165 patients (67 traités par pitolisant, 33 par placebo et 65 par modafinil). Le schéma de l'étude était similaire à celui de l'étude Harmony I, exceptée la dose maximale de pitolisant, atteinte par 75% des patients, qui était de 18 mg une fois par jour au lieu de 36 mg pour l'étude Harmony I. Suite à un déséquilibre important, modifiant la comparaison des résultats avec ou sans ré-allocation des sites, l'approche la plus conservatrice a montré une diminution non significative du score ESS avec le pitolisant par rapport au placebo (placebo - pitolisant = -1.94 avec $p = 0,065$). Les résultats des taux de cataplexie à 18 mg une fois par jour ne sont pas cohérents avec ceux de la première étude pivot (36 mg une fois par jour).



Ces résultats sur l'ESS ont été confirmés par deux tests de laboratoire de maintien de l'éveil et de l'attention (Test de maintien de l'éveil (MWT : Maintenance of Wakefulness Test) ($p=0,044$)) et Tâche de maintien de l'attention à une réponse (SART : Sustained Attention to Response Task) ($p=0,053$, presque mais non significatif)).

La fréquence des attaques de cataplexie chez les patients présentant ce symptôme a été diminuée de manière significative ($p = 0,034$) avec le pitolisant (-65%) par rapport au placebo (-10%). Le taux journalier de cataplexies (moyenne géométrique) était de 0,52 au début et de 0,18 à la dernière visite dans le groupe pitolisant et de 0,43 au début et de 0,39 à la dernière visite dans le groupe placebo, avec un risque relatif $rR = 0,38 [0,16 ; 0,93]$ ($p = 0,034$).

La deuxième étude pivot (Harmony Ibis) a inclus 165 patients (67 traités par pitolisant, 33 par placebo et 65 par modafinil). Le schéma de l'étude était similaire à celui de l'étude Harmony I, exceptée la dose maximale de pitolisant, atteinte par 75% des patients, qui était de 18 mg une fois par jour au lieu de 36 mg pour l'étude Harmony I. Suite à un déséquilibre important, modifiant la comparaison des résultats avec ou sans ré-allocation des sites, l'approche la plus conservatrice a montré une diminution non significative du score ESS avec le pitolisant par rapport au placebo (placebo - pitolisant = -1.94 avec $p = 0,065$). Les résultats des taux de cataplexie à 18 mg une fois par jour ne sont pas cohérents avec ceux de la première étude pivot (36 mg une fois par jour).

L'amélioration des deux tests objectifs d'éveil et d'attention, MWT et SART, avec le pitolisant était significative par rapport au placebo ($p = 0,009$ et $p = 0,002$, respectivement) et non significative par rapport au modafinil ($p = 0,713$ et $p = 0,294$, respectivement).

Harmony CTP, une étude en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles, pitolisant versus placebo, a été conçue pour établir l'efficacité du pitolisant chez les patients narcoleptiques avec une haute fréquence de cataplexies. Le critère principal d'efficacité était le changement du nombre moyen d'attaques de cataplexie par semaine entre les 2 semaines d'inclusion et les 4 semaines de la période de traitement stable à la fin de l'étude. 105 patients narcoleptiques avec une fréquence initiale élevée de cataplexies hebdomadaires ont été inclus (54 patients traités avec pitolisant et 51 avec placebo). Le traitement a été instauré à la dose de 4,5 mg une fois par jour et a été augmenté, selon l'efficacité et la tolérance, à 9 mg, 18 mg ou 36 mg une fois par jour, par palier d'une semaine. La plupart des patients (65%) ont atteint la dose de 36 mg une fois par jour.

D'après le critère principal d'efficacité, taux hebdomadaire des épisodes de cataplexie, les résultats avec pitolisant étaient significativement supérieurs à ceux du groupe placebo ($p < 0,0001$), avec une diminution progressive de 64% entre le début et la fin du traitement (Figure 2). A l'inclusion, la moyenne géométrique des taux hebdomadaires des épisodes de cataplexie était de 7,31 (médiane=6,5 [4,5; 12]) et 9,15 (médiane=8,5 [5,5; 15,5]) dans les groupes placebo et pitolisant respectivement. Au cours de la période stable (jusqu'à la fin du traitement), la moyenne géométrique a diminué de 6,79 (médiane=6 [3; 15]) et 3,28 (médiane=3 [1,3; 6]) dans les groupes placebo et pitolisant respectivement, chez les patients ayant eu au moins un épisode de cataplexie. Le taux hebdomadaire des épisodes de cataplexie observé dans le groupe pitolisant était environ la moitié de celui observé dans le groupe placebo : l'effet de taille du pitolisant par rapport au placebo est résumé par le rapport rR (Pt / Pb), $rR = 0,512$; IC95% [0,435 à 0,603]; $p < 0,0001$. La taille de l'effet du pitolisant par rapport au placebo basé sur un modèle de taux hebdomadaire d'épisodes de cataplexie ajusté sur les valeurs initiales (BOCF : baseline observation carried forward) et le centre (effet fixe) était de 0,581 ; IC95% [0,493 à 0,686] ; $p < 0,0001$.

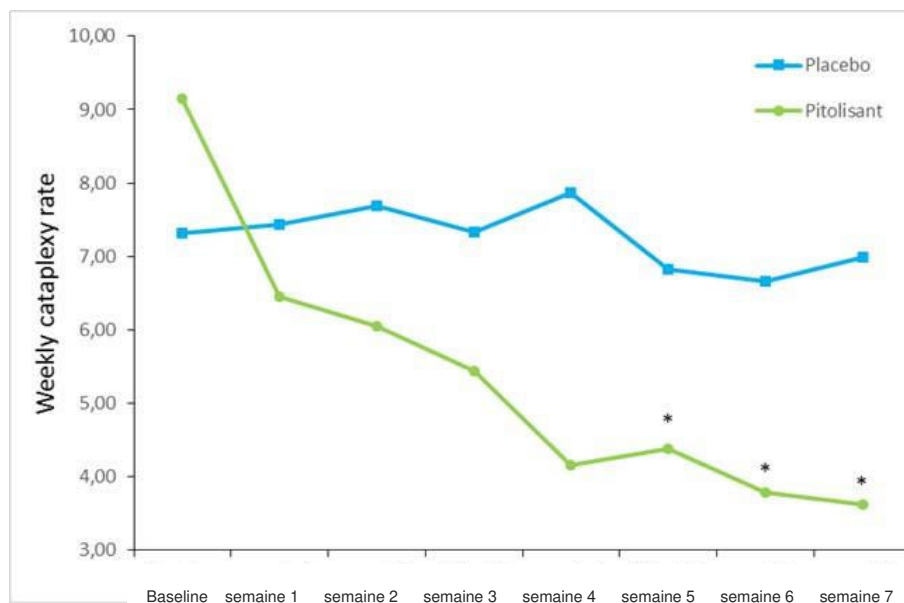
Figure 2 : Modification du taux hebdomadaire des épisodes de cataplexie (moyenne géométrique) entre l'inclusion et la semaine 7 lors de l'étude Harmony CTP

L'amélioration des deux tests objectifs d'éveil et d'attention, MWT et SART, avec le pitolisant était significative par rapport au placebo ($p = 0,009$ et $p = 0,002$, respectivement) et non significative par rapport au modafinil ($p = 0,713$ et $p = 0,294$, respectivement).

Harmony CTP, une étude en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles, pitolisant versus placebo, a été conçue pour établir l'efficacité du pitolisant chez les patients narcoleptiques avec une haute fréquence de cataplexies. Le critère principal d'efficacité était le changement du nombre moyen d'attaques de cataplexie par semaine entre les 2 semaines d'inclusion et les 4 semaines de la période de traitement stable à la fin de l'étude. 105 patients narcoleptiques avec une fréquence initiale élevée de cataplexies hebdomadaires ont été inclus (54 patients traités avec pitolisant et 51 avec placebo). Le traitement a été instauré à la dose de 4,5 mg une fois par jour et a été augmenté, selon l'efficacité et la tolérance, à 9 mg, 18 mg ou 36 mg une fois par jour, par palier d'une semaine. La plupart des patients (65%) ont atteint la dose de 36 mg une fois par jour.

D'après le critère principal d'efficacité, taux hebdomadaire des épisodes de cataplexie, les résultats avec pitolisant étaient significativement supérieurs à ceux du groupe placebo ($p < 0,0001$), avec une diminution progressive de 64% entre le début et la fin du traitement (Figure 2). A l'inclusion, la moyenne géométrique des taux hebdomadaires des épisodes de cataplexie était de 7,31 (médiane=6,5 [4,5; 12]) et 9,15 (médiane=8,5 [5,5; 15,5]) dans les groupes placebo et pitolisant respectivement. Au cours de la période stable (jusqu'à la fin du traitement), la moyenne géométrique a diminué pour atteindre 6,79 (médiane=6 [3; 15]) et 3,28 (médiane=3 [1,3; 6]) dans les groupes placebo et pitolisant respectivement, chez les patients ayant eu au moins un épisode de cataplexie. Le taux hebdomadaire des épisodes de cataplexie observé dans le groupe pitolisant était environ la moitié de celui observé dans le groupe placebo : l'effet de taille du pitolisant par rapport au placebo est résumé par le rapport rR (Pt / Pb), $rR = 0,512$; IC95% [0,435 à 0,603]; $p < 0,0001$. La taille de l'effet du pitolisant par rapport au placebo basé sur un modèle de taux hebdomadaire d'épisodes de cataplexie basé sur une méthode BOCF (baseline observation carried forward) avec le centre comme effet fixe était de 0,581 ; IC95% [0,493 à 0,686] ; $p < 0,0001$.

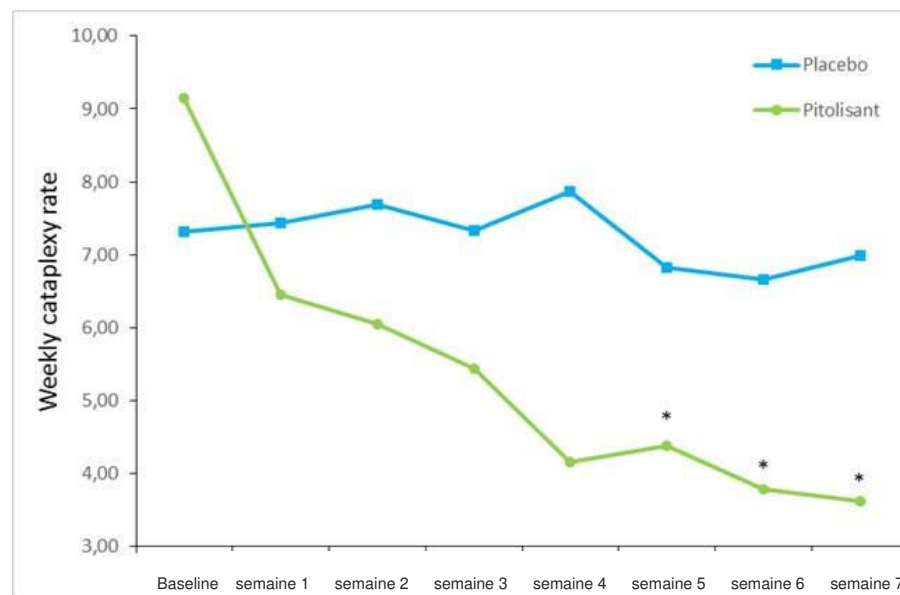
Figure 2 : Modification du taux hebdomadaire des épisodes de cataplexie (moyenne géométrique) entre l'inclusion et la semaine 7 lors de l'étude Harmony CTP



*p<0.0001 vs placebo

L'effet du pitolisant sur la somnolence diurne excessive a également été évalué dans cette population en utilisant le score ESS. Dans le groupe pitolisant, l'ESS a diminué de façon significative entre le début et la fin du traitement par rapport au placebo avec une variation moyenne observée de $-1,9 \pm 4,3$ et $-5,4 \pm 4,3$ (moyenne $\pm$ écart-type) pour le placebo et le pitolisant respectivement ($p < 0,0001$) (Figure 3). Cet effet sur la somnolence diurne excessive a été confirmé par les résultats du test de maintien de l'éveil (MWT). La moyenne géométrique des ratios (MWTFinal / MWTBaseline) était de 1,8 (IC95% 1,19 - 2,71, $p = 0,005$). La valeur du MWT dans le groupe pitolisant était 80% plus élevée que dans le groupe placebo.

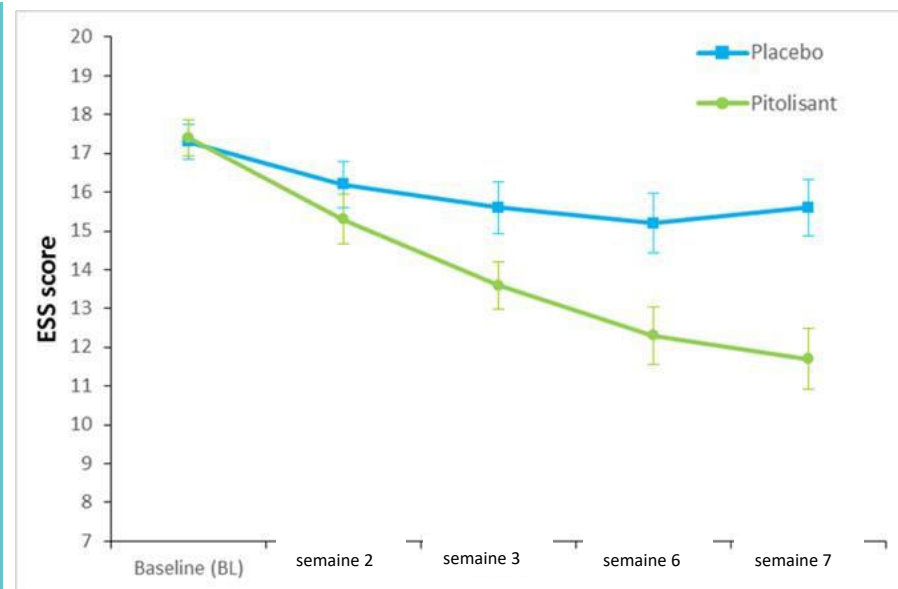
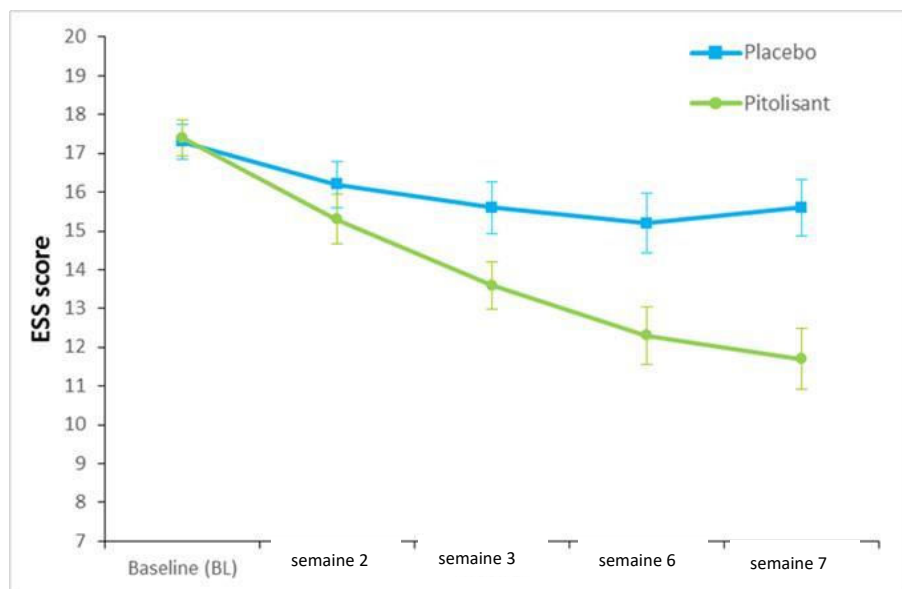
Figure 3 : Modification du score moyen sur l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS : Epworth Sleepiness Scale) (moyenne $\pm$ SEM) entre l'inclusion et la semaine 7 lors de l'étude Harmony CTP



*p<0.0001 vs placebo

L'effet du pitolisant sur la somnolence diurne excessive a également été évalué dans cette population en utilisant le score ESS. Dans le groupe pitolisant, l'ESS a diminué de façon significative entre le début et la fin du traitement par rapport au placebo avec une variation moyenne observée de $-1,9 \pm 4,3$ et $-5,4 \pm 4,3$ (moyenne $\pm$ écart-type) pour le placebo et le pitolisant respectivement ($p < 0,0001$) (Figure 3). Cet effet sur la somnolence diurne excessive a été confirmé par les résultats du test de maintien de l'éveil (MWT). La moyenne géométrique des ratios (MWTFinal / MWTBaseline) était de 1,8 (IC95% 1,19 - 2,71, $p = 0,005$). La valeur du MWT dans le groupe pitolisant était 80% plus élevée que dans le groupe placebo.

Figure 3 : Modification du score moyen sur l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS : Epworth Sleepiness Scale) (moyenne $\pm$ ETM) entre l'inclusion et la semaine 7 lors de l'étude Harmony CTP



L'étude de phase III à long terme en ouvert (HARMONY III) a évalué la sécurité à long terme du pitolisant chez des patients souffrant de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) sur 12 mois et avec une période d'extension jusqu'à 5 ans. 102 patients narcoleptiques avec ou sans cataplexie ont été inclus dans la période de suivi de 12 mois. 68 patients ont terminé la première période de 12 mois. 45, 38, 34 et 14 patients ont terminé les périodes de suivi de 2, 3, 4 et 5 ans, respectivement.

La dose maximale reçue pendant l'étude était de 36 mg / jour chez 85% des patients. Après 12 mois de traitement, les améliorations de la somnolence diurne excessive évaluées par le score ESS des patients restants sont de la même ampleur que celles observées dans les autres essais menés chez les patients narcoleptiques. La diminution du score ESS moyen (SD) était de -3,62 (4,63) après 1 an.

Après 12 mois de traitement avec le pitolisant, la fréquence des symptômes tels que attaques de sommeil, paralysies du sommeil, cataplexies et hallucinations a été améliorée.

Aucun problème majeur de sécurité n'a été identifié. Les résultats de sécurité observés étaient similaires à ceux rapportés dans les essais précédents où le pitolisant était administré à 36 mg une fois par jour pendant 3 mois seulement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Wakix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population

Population pédiatrique

L'efficacité du pitolisant à des posologies allant jusqu'à 36 mg une fois par jour pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans a été étudiée dans une étude de 8 semaines, multicentrique,

pédiatrique dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

randomisée, en double aveugle, versus placebo, en groupes parallèles. 110 patients ont été randomisés (72 patients dans le groupe pitolisant, 38 dans le groupe placebo). Le traitement a été initié à 4,5 mg une fois par jour et a été augmenté, selon l'efficacité et la tolérance, à 18 mg ou 36 mg une fois par jour par intervalle d'une semaine. Les patients pesant moins de 40 kg sont restés à une posologie maximale de 18 mg. La majorité des patients (60 %) ont atteint la posologie de 36 mg une fois par jour. 35 patients (31,8 %) étaient âgés de 6 à 11 ans et 75 patients (68,2 %) étaient âgés de 12 à moins de 18 ans. Pour évaluer l'efficacité du pitolisant sur la somnolence diurne excessive et la cataplexie, le score total de l'échelle de narcolepsie d'Ullanlinna (UNS) a été utilisé comme critère d'efficacité principal, évalué par le changement entre l'inclusion et la fin de la période en double aveugle. L'estimation de la différence des moyennes des MC (moindres carrés) (ES) [IC à 95 %] de l'UNS entre les groupes de traitement (pitolisant moins placebo) était de -3,69 (1,37) [-6,38 ; -0,99], p=0,0073. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'échelle pédiatrique de somnolence diurne (PDSS), le sous-score UNS de cataplexie et le taux hebdomadaire de cataplexie (WRC). L'estimation de la différence des moyennes des MC (SE) [IC à 95 %] du score total PDSS entre les groupes de traitement (pitolisant moins placebo) était de -3,41 (1,07) [-5,52 ; -1,31], p=0,0015. Dans le sous-groupe de patients narcoleptiques de type 1, qui n'avaient pas de niveau minimum de cataplexie requis à l'inclusion (N=61 dans le groupe pitolisant ; N=29 dans le groupe placebo), l'estimation de la différence des moyennes des MC (SE) [IC à 95 %] du sous-score de cataplexie entre les groupes de traitement (pitolisant moins placebo) était de -1,77 (0,78) [-3,29 ; -0,24], p=0,0229 et le ratio entre le WRC dans le groupe pitolisant et le WRC dans le groupe placebo, ajusté par rapport à l'inclusion, était en faveur du pitolisant (0,42 [IC à 95 % : 0,18 ; 1,01], p=0,0540).

Tableau 1: Résumé des résultats d'efficacité après 8 semaines dans l'étude pédiatrique de phase 3

	Placebo (n= 38)	Pitolisant (n= 72)
Echelle Ullanlinna de Narcolepsie (UNS)		
Score total		
Moyenne à l'inclusion (DS)	23.68 (9.08)	24.63 (7.80)
Moyenne à la fin du traitement (DS)	21.77 (9.25)	18.23 (8.14)
Moyenne des MC (ES) – changement par rapport à l'inclusion	-2.60 (1.35)	-6.29 (1.14)
Estimation (IC à 95%)		-3.69 (-6.38; -0.99)
Valeur de p		0.0073
Score pédiatrique de somnolence diurne (PDSS)		
Moyenne à l'inclusion (DS)	20.00 (3.49)	20.16 (3.64)

Moyenne à la fin du traitement (DS)	17.96 (5.60)	14.57 (5.37)
Moyenne des MC (ES) – changement par rapport à l'inclusion	-2.11 (0.89)	-5.53 (0.66)
Estimation (IC à 95%)		-3.41 (-5.52; -1.31)
Valeur de p		0.0015
	Placebo (n= 29)	Pitolisant (n= 61)

UNS-Sous-score de cataplexie*

Moyenne à l'inclusion (DS)	9.03 (4.33)	8.93 (3.96)
Moyenne à la fin du traitement (DS)	8.07 (4.62)	6.02 (4.00)
Moyenne des MC (ES) – changement par rapport à l'inclusion	-1.12 (0.64)	-2.88 (0.44)
Estimation (IC à 95%)		-1.77 (-3.29; -0.24)
Valeur de p		0.0229

Taux hebdomadaire de cataplexie* (WRC)

Moyenne à l'inclusion (DS)	13.44 (26.92)	8.63 (17.73)
Moyenne des MC (ES)	5.05 (0.37)	2.14 (0.27)
Estimation (IC à 95%)		0.42 (0.18; 1.01)
Valeur de p		0.0540

DS : déviation standard ; MC : moindres carrés ; ES : erreur standard ; IC : intervalle de confiance

*mesuré uniquement chez les patients avec narcolepsie de type I

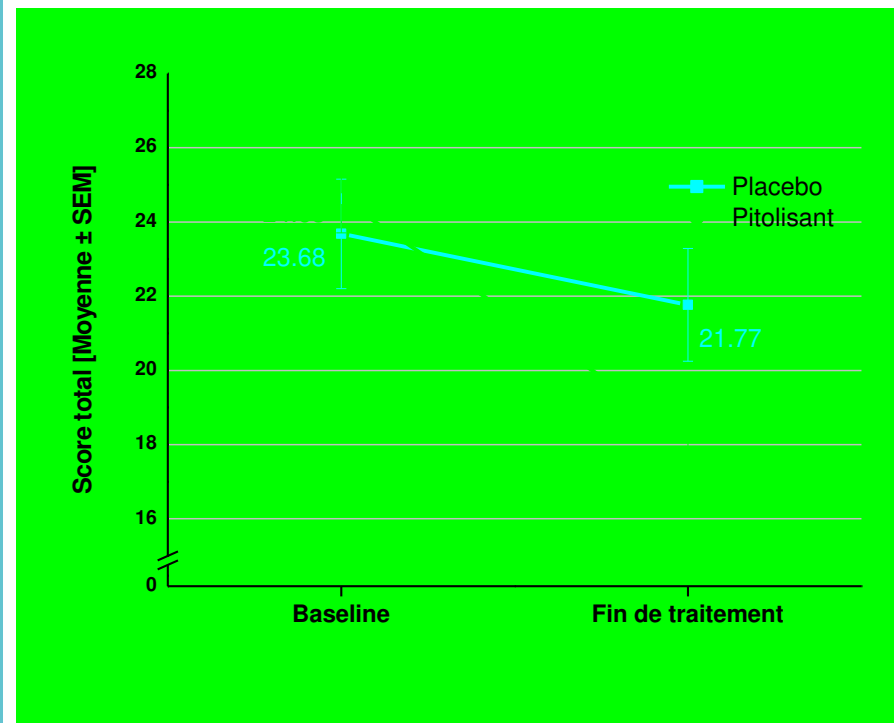
Figure 4 Evolution du score total moyen de l'échelle de narcolepsie Ullanlinna (moyenne ± SEM) entre le début et la fin du traitement (analyse sur l'ensemble des données)

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Biotransformation

Le métabolisme du pitolisant chez l'homme n'est pas complètement caractérisé. Les données disponibles montrent que les principaux métabolites non conjugués sont des dérivés hydroxylés dans plusieurs positions. L'acide 5-aminovalérique est le principal métabolite inactif, présent dans l'urine et le sérum. Il se forme sous l'action des cytochromes CYP3A4 et CYP2D6. Plusieurs métabolites conjugués ont été identifiés, les principaux (inactifs) étant un conjugué de glycine du métabolite acide de pitolisant O-déalkylé insaturé et un glucuronide d'un métabolite cétone du pitolisant monohydroxy insaturé.



Baseline=[score V1 (J-14) + score V2 (J0)]/2

Fin de traitement=[score V6 (J49) + score V7 (J56)]/2

SEM = erreur standard de la moyenne

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Biotransformation

Le métabolisme du pitolisant chez l'homme est entièrement caractérisé. Les principaux métabolites non conjugués sont des dérivés hydroxylés dans plusieurs positions et des formes clivées de pitolisant conduisant à un métabolite acide carboxylique inactif majeur, présent dans l'urine et le sérum. Ils sont formés sous l'action des cytochromes CYP3A4 et CYP2D6. Plusieurs métabolites conjugués ont été identifiés, les principaux (inactifs) étant deux conjugués de glycine de métabolites acides du pitolisant et un conjugué glucuronide d'un métabolite cétone du pitolisant mono hydroxylé.

Sur des microsomes hépatiques, le pitolisant n'a pas significativement inhibé l'activité des cytochromes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 et CYP3A4 et des isoformes des uridine diphospho-glucuronosyl transférase UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7 jusqu'à la concentration de 13,3 µM, qui est considérablement plus élevée que celle atteinte avec une dose thérapeutique. Le pitolisant inhibe le CYP2D6 avec une puissance modérée (CI50 = 2,6 µM).

Le pitolisant induit les cytochromes CYP3A4, CYP1A2 et CYP2B6 in vitro. Des interactions cliniquement pertinentes sont possibles avec les substrats des CYP3A4 et CYP2B6, et par extrapolation les substrats des UGT, CYP2C et glycoprotéine P (voir rubrique 4.5).

Des études in vitro montrent que le pitolisant n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la P-gp (glycoprotéine P) humaine et de la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein). Le pitolisant n'est pas un substrat des OATP1B1 et OATP1B3. Le pitolisant n'est pas un inhibiteur important des OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, ou MATE2K à la concentration testée. Le pitolisant a montré une inhibition supérieure à 50% envers l'OCT1 (transporteurs de cations organiques 1) à 1,33 µM, la concentration inhibitrice CI50 extrapolée du pitolisant est de 0,795 µM (voir rubrique 4.5).

[...]

Populations particulières

[...]

Origine ethnique

L'effet de l'origine ethnique sur le métabolisme du pitolisant n'a pas été évalué.

Sur des microsomes hépatiques, le pitolisant et ses principaux métabolites n'ont pas significativement inhibé l'activité des cytochromes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 et CYP3A4 et des isoformes des uridine diphospho-glucuronosyl transférase UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7 jusqu'à la concentration de 13,3 µM, qui est considérablement plus élevée que celle atteinte avec une dose thérapeutique. Le pitolisant inhibe le CYP2D6 avec une puissance modérée (CI50 = 2,6 µM).

Le pitolisant induit les cytochromes CYP3A4, CYP1A2 et CYP2B6 in vitro. Des interactions cliniquement pertinentes sont possibles avec les substrats des CYP3A4 et CYP2B6, et par extrapolation les substrats des UGT, CYP2C et glycoprotéine P (voir rubrique 4.5).

Des études in vitro montrent que le pitolisant n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la P-gp (glycoprotéine P) humaine et de la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein). Le pitolisant n'est pas un substrat des OATP1B1 et OATP1B3. Le pitolisant n'est pas un inhibiteur important des OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, ou MATE2K à la concentration testée. Le pitolisant a montré une inhibition supérieure à 50% envers l'OCT1 (transporteurs de cations organiques 1) à 1,33 µM, la concentration inhibitrice CI50 extrapolée du pitolisant est de 0,795 µM (voir rubrique 4.5).

[...]

Populations particulières

[...]

Métaboliseurs lents du CYP2D6

L'exposition au pitolisant était plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 après une dose unique et à l'état d'équilibre; La Cmax et l'AUC (0-tau) étaient environ 2,7 fois et 3,2 fois plus grande au jour 1 et 2,1 fois et 2,4 fois au jour 7. La demi-vie sérique du pitolisant était plus longue chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs normaux.

Origine ethnique

L'effet de l'origine ethnique sur le métabolisme du pitolisant n'a pas été évalué.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du pitolisant à la dose de 18 mg chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans atteints de narcolepsie a été étudiée dans un essai multicentrique à dose unique. Par comparaison à l'exposition chez les patients adultes, dans une

	analyse pharmacocinétique de population avec un modèle dépendant du poids corporel, l'exposition systémique au pitolisant à la dose de 18 mg estimée par la Cmax et l'ASC0-10h est environ 3 fois plus élevée chez les enfants de poids inférieur à 40 kg et 2 fois plus élevée chez les adolescents pesant plus de 40 kg, par rapport aux patients adultes. En conséquence, la titration de dose doit être initiée à la dose la plus faible de 4,5 mg et limitée à 18 mg chez les enfants pesant moins de 40 kg (section 4.2).
5.3. Données de sécurité préclinique Au bout d'un mois chez la souris, six mois chez le rat et neuf mois chez le singe, la dose sans effet adverse observé (NOAEL) a été de respectivement 75, 30 et 12 mg/kg/jour p.o, procurant des marges de sécurité de respectivement 9, 1 et 0,4 comparativement à l'exposition au médicament à la dose thérapeutique chez l'homme. Chez le rat, des épisodes de convulsions transitoires réversibles sont survenus à Tmax et pourraient être imputables à un métabolite abondant chez cette espèce mais non chez l'homme. Chez le singe et aux plus fortes doses, des signes cliniques transitoires liés au système nerveux central, dont des vomissements, des tremblements et des convulsions ont été rapportés. Aux plus fortes doses, aucune modification histopathologique n'a été rapportée chez le singe, et les rats ont présenté des modifications histopathologiques limitées dans certains organes (foie, duodénum, thymus, glandes surrénales et poumons). [...]	5.3. Données de sécurité préclinique Au bout d'un mois chez la souris, six mois chez le rat et neuf mois chez le singe, la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) a été de respectivement 75, 30 et 12 mg/kg/jour p.o, procurant des marges de sécurité de respectivement 9, 1 et 0,4 comparativement à l'exposition au médicament à la dose thérapeutique chez l'homme. Chez le rat, des épisodes de convulsions transitoires réversibles sont survenus à Tmax et pourraient être imputables à un métabolite abondant chez cette espèce mais non chez l'homme. Chez le singe et aux plus fortes doses, des signes cliniques transitoires liés au système nerveux central, dont des vomissements, des tremblements et des convulsions ont été rapportés. Aux plus fortes doses, aucune modification histopathologique n'a été rapportée chez le singe, et les rats ont présenté des modifications histopathologiques limitées dans certains organes (foie, duodénum, thymus, glandes surrénales et poumons). [...]
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 31/03/2016 Date du dernier renouvellement : 17/12/2020

WAKIX 4,5 mg et 18 mg, 19 juillet 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social