

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **WAKIX (pitolisant), antagoniste/agoniste inverse des récepteurs H3 à l'histamine**

#### **Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.**

#### L'essentiel

- ▶ WAKIX a l'AMM dans le traitement des adultes atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie.
- ▶ Dans une seule étude, à court terme, il a permis de réduire la somnolence diurne versus placebo, sans démonstration de la non infériorité versus modafinil.
- ▶ Son efficacité sur la cataplexie, autre symptôme caractéristique de la narcolepsie, n'a été démontrée qu'à court terme versus placebo chez des patients très sévères.

#### Stratégie thérapeutique

- Le traitement médicamenteux de la narcolepsie est essentiellement symptomatique. Le modafinil est considéré comme le traitement de 1<sup>ère</sup> intention de la somnolence diurne et des accès de sommeil. Le méthylphénidate et la dexamphétamine (ATU nominative) sont des traitements de 2<sup>ème</sup> intention en cas d'échec du modafinil. Le traitement symptomatique des attaques de cataplexie repose sur l'utilisation d'antidépresseurs (hors AMM) et d'oxybate de sodium.

#### Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

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

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

#### Données cliniques

- L'évaluation de WAKIX repose principalement sur deux études aux méthodologies similaires versus placebo et versus modafinil (HARMONY I et HARMONY Ibis) ainsi que sur deux études complémentaires versus placebo uniquement (HARMONY CTP et HARMONY IV).
  - Dans l'étude HARMONY I, où la posologie maximale pouvait atteindre 40 mg/j, le pitolisant a montré sa supériorité versus placebo sur l'hypersomnie diurne évaluée par une échelle de 0 à 24 renseignée par un auto-questionnaire (score ESS) après 8 semaines de traitement dont 4 à dose fixe. La non infériorité du pitolisant versus modafinil, traitement de référence, n'a en revanche pas été démontrée.
  - Dans l'étude HARMONY Ibis, où la posologie maximale pouvait atteindre 20 mg/j, ni la supériorité du pitolisant versus placebo ni la non infériorité du pitolisant versus modafinil n'a été mise en évidence sur l'hypersomnie diurne (score ESS) après 8 semaines de traitement dont 4 à dose fixe.
  - Dans l'étude HARMONY CTP, l'efficacité du pitolisant a été évaluée sur la réduction des attaques de cataplexie chez des patients sévères (en moyenne plus de 10 attaques de cataplexie par semaine à l'inclusion). Après 7 semaines de traitement, dont 4 à dose fixe, le nombre moyen d'attaques de

cataplexie par semaine, déclaré par le patient a diminué de manière plus importante dans le groupe traité par pitolisant que dans le groupe placebo : ratio (pitolisant/placebo) de 0,51 IC 95% = [0,06 ; 0,60].

- Dans l'étude HARMONY IV, la supériorité du pitolisant versus placebo, en ajout d'un traitement par oxybate de sodium chez des patients non stabilisés par ce traitement, n'a pas été démontrée sur la somnolence diurne (critère de jugement principal évalué par le score ESS), ou encore la réduction du nombre d'attaque de cataplexie.
- Les risques importants identifiés dans le PGR sont : insomnies, troubles gastriques, anxiété, dépression, prise de poids et augmentation des événements indésirables dose-dépendants chez les patients à risque (insuffisance rénale ou hépatique sévère, traitement concomitant avec des médicaments inhibiteurs du CYP 2D6).

## Conditions particulières de prescription

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

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par WAKIX est modéré.
- WAKIX apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 29 juin 2016 (CT-14970) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »