

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

pitolisant

WAKIX 4,5 mg et 18 mg,

comprimé pelliculé

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 23 avril 2025

- Narcolepsie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte.****Service médical rendu désormais important (auparavant il était modéré) dans l'indication précitée.**

Place dans la stratégie thérapeutique	WAKIX (pitolisant) est désormais considéré comme une option de première intention chez l'adulte pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. De par son effet inducteur enzymatique, le pitolisant peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux. Il est par conséquent recommandé d'utiliser une autre méthode de contraception efficace chez la femme en âge de procréer (cf. RCP). En l'absence d'étude prospective démontrant, en termes d'efficacité clinique et de tolérance, la supériorité ou la non infériorité du pitolisant versus comparateur actif, il est difficile de situer précisément ce médicament dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
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)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – des données initiales au cours desquelles la non infériorité du pitolisant n'a pas été démontrée versus modafinil sur la réduction de l'hypersomnie diurne, – des nouvelles données déposées par le laboratoire à l'appui de cette réévaluation, principalement issues d'une analyse intermédiaire prévue au protocole

	d'une étude Post-Authorization Safety Study (PASS), observationnelle, prospective, multicentrique, internationale dont l'objectif était d'évaluer la tolérance ainsi que l'utilisation de WAKIX (pitolisant) dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en pratique clinique jusqu'à 5 ans, – du profil de tolérance à moyen terme (étude PASS avec un suivi médian de 54,5 mois) similaire à celui ayant été déjà identifié lors de la primo-inscription, avec toutefois l'identification du risque d'idées suicidaires, – de l'absence d'étude prospective démontrant, en termes d'efficacité clinique et de tolérance, la supériorité ou la non infériorité de WAKIX (pitolisant) versus comparateur actif, alors que ces données avaient été demandées par la Commission lors de la primo-inscription, – de la couverture partielle du besoin médical par plusieurs alternatives thérapeutiques déjà disponibles et recommandées dans la narcolepsie, la Commission considère que WAKIX 4,5 mg et 18 mg, (pitolisant) en comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte.
Population cible	La population cible de WAKIX (pitolisant) n'a pas été modifiée depuis la dernière évaluation et est estimée au maximum à 4 800 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 29/06/2016 ¹)	11
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	12
3.3 Profil de tolérance	13
3.3.1 Rappel des données issues des études cliniques	13
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	13
3.3.3 Données issues du RCP	13
3.4 Synthèse des données d'utilisation	14
3.4.1 Etude post-inscription PASS (Post-Authorization Safety Study)	14
3.5 Modification du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	21
5.6 Demande de données	22
5.7 Autres recommandations de la Commission	22
6. Annexe - Algorithme de traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte (Bassetti et al. 2021)	23

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 – Avril 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	Il s'agit de la réévaluation à la demande de la Commission de la spécialité WAKIX (pitolisant) dans l'indication du traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte. Cette réévaluation fait suite à l'avis d'inscription du 29 juin 2016 au cours duquel la Commission a émis la recommandation suivante : « <i>Considérant le très faible niveau de preuve des données fournies pour l'évaluation de l'intérêt thérapeutique du pitolisant (WAKIX) dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie, les doutes quant à sa tolérance à long terme mais le besoin thérapeutique, et la nécessité de situer ce médicament dans la stratégie thérapeutique, la Commission pourra réévaluer le SMR et l'ASMR de cette spécialité sur la base d'une étude prospective démontrant, en termes d'efficacité clinique et de tolérance, la supériorité ou la non infériorité du pitolisant versus comparateur actif.</i> » Les conclusions relatives à la primo-inscription de WAKIX (pitolisant) sont rappelées ci-dessous (rubrique « Rappel des évaluations précédentes »).
Indication concernée par l'évaluation	Périmètre de l'indication concerné par la demande : « WAKIX est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Pilotisant (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
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 31/03/2016. Dates des rectificatifs et teneur : – Intégration information métaboliseurs lents et interactions médicamenteuses (14/09/2017). – Intégration effet indésirable « idées suicidaires » (11/04/2019). – Intégration information abus et étude long terme HARMONY III (10/06/2021). – Extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans (24/02/2023) ; cette extension d'indication a fait l'objet d'un avis CT (cf. ci-dessous). Spécificités : Plan de Gestion des Risques (PGR). 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 de prescription réservée aux médecins exerçant dans les centres du sommeil

	• Médicament de prescription réservée aux spécialistes et services de neurologie. – Statut particulier • Médicament orphelin (date d'octroi du statut : 10/07/2007).
Posologie dans l'indication évaluée	Chez l'adulte, WAKIX (pitolisant) doit être administré à la dose efficace la plus faible, en fonction de la réponse et de la tolérance du traitement. La posologie initiale est de 9 mg (2 comprimés à 4,5 mg) par jour la première semaine. La dose thérapeutique optimale doit être atteinte par palier, sans dépasser la dose de 36 mg/jour. Les données d'efficacité à long terme étant limitées (voir rubrique 5.1 du RCP), le maintien de l'efficacité du traitement doit être évalué régulièrement par le médecin. Pour plus de précision, se référer au RCP.
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 : → En Europe – Prise en charge dans l'indication de l'AMM : Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas, Espagne, Italie. – Prise en charge dans l'indication de l'AMM avec restriction à plus de 7 crises cataplectiques par semaine : Belgique. → Aux Etats-Unis – WAKIX est approuvé depuis le 14/10/2019 dans l'indication suivante : « traitement de la somnolence diurne excessive (SDE) ou des cataplexies chez les patients adultes narcoleptiques ». Ce libellé est superposable au libellé de l'indication validée par l'AMM centralisée.
Autres indications de l'AMM	WAKIX (pitolisant) est également indiqué chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.
Rappel des évaluations précédentes	Evaluation chez l'adulte Service médical rendu (SMR) et Amélioration du service médical rendu (ASMR) : La CT a déjà évalué WAKIX (pitolisant) dans l'indication suivante « WAKIX est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. » et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique (avis du 29/06/2016¹). Place 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,

¹ Avis de la Commission du 29 juin 2016. Site HAS. [Haute Autorité de Santé - WAKIX \(pitolisant\), antagoniste/agoniste inverse des récepteurs H3 à l'histamine](#) [accédé le 14/01/2025]

	la place de WAKIX (pitolisant) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte ne peut être définie. » Evaluation chez l'adolescent et l'enfant > 6 ans La CT a également évalué WAKIX (pitolisant) dans l'indication suivante « <i>WAKIX est indiqué chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.</i> » et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique (avis du 19/07/2023²). La CT a par ailleurs défini la place dans la stratégie thérapeutique de WAKIX comme 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.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 12 février 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 23 avril 2025. – Expertise externe : Oui.

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie, retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie^{3,4}

La narcolepsie est une maladie chronique rare affectant la vigilance et la régulation du sommeil. Elle est caractérisée par une somnolence diurne excessive associée à des accès irrépessibles de sommeil qui apparaissent généralement à l'adolescence. Les attaques de cataplexie, correspondant à une diminution brutale du tonus musculaire partielle ou générale sans perte de conscience, sont également caractéristiques de cette maladie et sont présentes chez plus de deux tiers des patients.

Par ailleurs, dans la nouvelle classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3), la narcolepsie est différenciée en deux entités nosologiques indépendantes : la narcolepsie de type 1 (NT1, avec cataplexie) et la narcolepsie de type 2 (NT2, sans cataplexie).

La narcolepsie de type 1 ou de type 2 peut également présenter plusieurs autres symptômes secondaires dont la présence n'est pas obligatoire pour poser le diagnostic :

- Paralysie du sommeil : une incapacité temporaire à bouger ou à parler au moment de l'endormissement ou du réveil.
- Hallucinations hypnagogiques et hypnopompiques : des hallucinations visuelles, auditives ou tactiles survenant au moment de l'endormissement ou du réveil.
- Fragmentation du sommeil nocturne : des réveils fréquents pendant la nuit ou une incapacité à maintenir un sommeil profond et continu.
- Troubles cognitifs : difficultés de concentration, de mémoire et de prise de décision pouvant affecter les performances au travail ou à l'école.

² Avis de la Commission du 19 juillet 2023. Site HAS. WAKIX (pitolisant) – Narcolepsie – Extension d'indication. [accédé le 15/01/2025].

³ Orphanet. La narcolepsie cataplexie, maladie de Gelineau. Novembre 2020.

⁴ Site internet de l'Association Française de Narcolepsie Cataplexie (ANC) et d'Hypersomnies Rares. Consulté en décembre 2024.

Les hommes et les femmes semblent être affectés de manière égale. Un traitement médical et des stratégies de gestion peuvent aider à améliorer la qualité de vie des patients atteintes de narcolepsie. L'ensemble de ces symptômes peuvent rendre cette maladie du sujet jeune très invalidante avec retentissement important sur la qualité de vie, pouvant impacter les performances scolaires et professionnelles.

Pour la NT1, l'évolution de la maladie est souvent stable avec une amélioration fréquente de la somnolence et de la cataplexie, mais avec l'âge une aggravation de la mauvaise qualité du sommeil nocturne est constatée.

Pour la NT2, l'évolution spontanée de la maladie n'a pas été beaucoup étudiée, mais le phénotype et l'évolution semblent variables : stabilité, disparition des symptômes, développement de la cataplexie (conversion en narcolepsie de type 1), ou passage à une hypersomnie idiopathique.

Épidémiologie³

La prévalence de la narcolepsie est estimée à environ 1/2 800⁵.

2.2 Prise en charge actuelle^{6,7}

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- La diminution des symptômes au 1er plan de la narcolepsie, en intensité, en fréquence, et en répercussion fonctionnelle (souvent la somnolence et les cataplexies sont au 1er plan),
- Améliorer la qualité de vie en prenant en charge ces symptômes,
- Le traitement des autres manifestations de la maladie si elles sont gênantes (mauvais sommeil de nuit, hallucinations hypnagogiques/hypnopompiques, paralysies du sommeil, etc), et des comorbidités de la maladie si elles sont cliniquement invalidantes (symptômes dépressifs, troubles cognitifs et attentionnels, cauchemars, obésité, etc),
- Favoriser l'information du patient et de sa famille sur la maladie, les complications et sur la prise en charge,
- Dépister les comorbidités associées et initier les traitements à visée préventive,
- Evaluer le retentissement psychologique et les conséquences scolaires et socio-professionnelles de la maladie,
- La prise en charge des déficits, du handicap et de l'insertion scolaire et/ou socio-professionnelle.

Prise en charge de la somnolence diurne excessive (SDE)

Les mesures comportementales d'hygiène de sommeil (mise en place d'horaires de sommeil réguliers, éviction de situations de privation de sommeil), la programmation de siestes anticipées (souvent des siestes de courte durée < 15 min) peuvent réduire la SDE. Du fait du caractère chronique de la maladie (notamment pour la NT1), l'éducation thérapeutique du patient concernant sa maladie, son pronostic et son traitement est essentielle pour garantir une prise en charge de qualité.

⁵ Orphanet. La narcolepsie cataplexie, maladie de Gélineau. Juillet 2006.

⁶HAS. PNDs Narcolepsie de type 1 et 2. 2021.

⁷Bassetti 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.

Concernant la prise en charge médicamenteuse, le modafinil est généralement considéré comme le traitement de première intention de la somnolence diurne isolée et des accès de sommeil. Son efficacité dans la réduction des attaques de cataplexie ne fait en revanche pas l'objet d'un consensus⁸.

Le méthylphénidate et la dexamphétamine (disponible sous autorisation d'accès compassionnel (AAC)) sont des traitements de deuxième intention, en cas d'échec du modafinil ; leur utilisation est toutefois largement limitée en raison de leur mauvaise tolérance et par les détournements d'usage dont ils font l'objet⁹.

Enfin, la spécialité SUNOSI (solriamfetol) indiquée pour l'amélioration de l'éveil et de la réduction de la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) a été évaluée par la Commission et sa place dans la stratégie thérapeutique a été restreinte en tant qu'option thérapeutique pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) **en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles**¹⁰.

Traitement des attaques de cataplexie

L'instauration en première intention d'un traitement anti-cataplectique n'est pas systématique. La décision repose sur l'évaluation de la fréquence et l'intensité des cataplexies et de leur retentissement fonctionnel.

Le traitement symptomatique des attaques de cataplexie repose sur des antidépresseurs (hors AMM) et l'administration d'oxybate de sodium (spécialité XYREM). Ce dernier est le seul traitement disposant d'une AMM spécifique pour le traitement de la cataplexie, toutefois son profil de tolérance et ses risques importants de détournement et de pharmacodépendance en font un traitement de seconde intention. Enfin, les hypnotiques sont largement utilisés pour améliorer la qualité du sommeil nocturne.

Concernant spécifiquement la spécialité WAKIX (pitolisant), objet de la présente réévaluation, la Commission a estimé dans son avis de primo-inscription de 2016 que sa place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte ne pouvait être définie 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 méthylphényldate notamment) et faute de données versus comparateur actif (oxybate de sodium, antidépresseurs) sur la cataplexie.

En termes de recommandations, il est à noter que des recommandations européennes (Bassetti, 2021⁷) ont établi la stratégie thérapeutique de prise en charge de la narcolepsie chez l'adulte et considèrent que le pitolisant peut être utilisé dès la première ligne de la stratégie thérapeutique (cf. Annexe). Le PNDS 2021 s'appuie également sur ces mêmes recommandations actualisées pour définir la stratégie thérapeutique.

Il est à noter par ailleurs qu'une seconde spécialité à base de pitolisant commercialisée par le même laboratoire est disponible. Il s'agit de la spécialité OZAWADE (pitolisant) aux mêmes dosages que

⁸ Avis de la commission de la Transparence de WAKIX du 29 juin 2016.

⁹ Billiard M, Bassetti C et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol 2006 ; 13 :1035-48.

¹⁰ Avis de la Commission du 24 juin 2020. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3193178/fr/sunosi-solriamfetol [accédé le 28/01/2025]

WAKIX (pitolisant) mais étant indiquée dans une indication différente (Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil [SAHOS]).

Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation et sont actuellement pris en charge :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
MODIODAL (modafinil) TEVA SANTE et ses génériques	Non	MODIODAL est indi- qué chez l'adulte dans le traitement de la sommolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie [...].	20/02/2019 Renouvel- lement d'inscrip- tion	Important	Sans objet
RITALINE 10 mg, comprimé sécable (méthylphénidate) INFECTOPHARM ARZNEIMITTEL UND CONSILIUM GMBH	Non	Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.	24/06/2020	Important	Sans objet
XYREM (oxybate de so- dium) UCB PHARMA et ses génériques	Non	Traitement de la nar- colepsie chez les pa- tients adultes, les adolescents et les en- fants à partir de 7 ans, présentant une cata- plexie	24/10/2007 Modifica- tion des conditions d'inscrip- tion	Important	Les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier l'amélioration du service médical rendu (ASMR IV) attribuée à XYREM dans le précédent avis.
SUNOSI (solriamfetol) ATNAHS PHARMA NETHERLANDS B.V.	Non	Sunosi est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somno- lence diurne exces- sive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie).	24/06/2020 Inscription	– Modéré en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles, pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) – Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM dans la narcolepsie.	ASMR V dans la straté- gie thérapeutique ac- tuelle qui comprend les comparateurs perti- nents (Cf. chapitre 05.1), pour améliorer l'éveil et réduire la som- nolence diurne exces- sive chez les patients adultes atteints de nar- colepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeu- tiques actuellement dis- ponibles

*CPT : classe pharmaceutique.

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

La dextroamphétamine est disponible dans le cadre d'une AAC en France, toutefois l'utilisation des amphétamines et dérivés dans le traitement de la narcolepsie est peu courante en France.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les thérapeutiques disponibles.

L'utilisation des médicaments aujourd'hui disponibles dans la prise en charge de la narcolepsie est limitée par leur profil de tolérance et une efficacité mal démontrée, notamment au long cours.

Il persiste donc un besoin thérapeutique important pour de nouveaux traitements efficaces, mieux tolérés et améliorant la qualité de vie des patients atteints de cette maladie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de WAKIX (pitolisant) dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie **chez l'adulte** avait principalement reposé sur les données suivantes :

- les études pivots HARMONY 1¹¹ et HARMONY 1bis¹², comparatives, randomisées en double aveugle, qui avaient pour objectif de démontrer la supériorité du pitolisant versus placebo en termes de réduction de la somnolence diurne chez des patients atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie ;
- l'étude clinique HARMONY CTP¹³, randomisée en double aveugle ayant comparé le pitolisant au placebo en termes de réduction du nombre moyen d'attaques de cataplexie par semaine ;
- l'étude clinique HARMONY IV (non publiée) randomisée en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité du pitolisant versus placebo en termes de réduction de la somnolence diurne en ajout d'un traitement par oxybate de sodium.

Les principaux résultats de ces études déjà examinées dans l'avis du 29 juin 2016¹ sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de la demande de réévaluation par la Commission sont :

- une analyse intermédiaire prévue au protocole d'une étude Post-Authorization Safety Study (PASS) (étude non publiée), observationnelle, prospective, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance ainsi que l'utilisation de WAKIX (pitolisant) dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en pratique clinique jusqu'à 5 ans (débutée en décembre

¹¹ Dauvilliers Y et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2013;12:1068-1075.

¹² Kollb-Sielecka M, et al. The European medicines agency review of pitolisant for treatment of narcolepsy: summary of the scientific assessment by the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Sleep Med.* 2017;33:125–129.

¹³ 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 : 200-207.

2016) ; les résultats de cette étude sont détaillées en rubrique « 3.4. Synthèse des données d'utilisation » du présent avis ;

- une revue systématique avec méta-analyse en réseau issue de la littérature (Lehert et al. 2018¹⁴) dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de trois traitements indiqués dans la narcolepsie de l'adulte (modafinil, oxybate de sodium et pitolisant) ;
- l'actualisation des données de tolérance.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 29/06/2016¹)

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 29/06/2016 sont rappelés ci-après :

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

Dans l'étude HARMONY I, 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 mis en évidence entre le groupe pitolisant et le groupe placebo (13,7 points versus 14,6 points, différence ajustée non significative).

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

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

Enfin, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude HARMONY IV (non publiée) comparant l'efficacité du pitolisant et du placebo en ajout à un traitement de fond par oxybate de sodium en termes de

¹⁴ Lehert P et al. Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis. SleepJ, 2018, 1-13.

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. »

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

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Le laboratoire a fourni une revue systématique avec méta-analyse en réseau issue de la littérature (Lehert et al. 2018¹⁴) dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de trois traitements indiqués dans la narcolepsie de l'adulte (modafinil, oxybate de sodium et pitolisant). Un total de 14 études randomisées, contrôlées ont été incluses dont 3 études réalisées avec le pitolisant et correspondant aux essais HARMONY I, HARMONY Ibis et HARMONY CTP ayant déjà été précédemment évaluées par la Commission lors de la primo-inscription de WAKIX (pitolisant) et publiées dans des revues avec comité de lecture.

Les résultats ont suggéré :

- une efficacité versus placebo et similaire pour le pitolisant (dose de 40 mg/jour), le modafinil et l'oxybate de sodium (9 g/jour) sur la somnolence diurne excessive mesurée par le score ESS,
- une efficacité pour le pitolisant (dose de 40 mg/jour) et l'oxybate de sodium (9 g/jour) sur les crises de cataplexie.

Les limites de cette méta-analyse sont les suivantes :

- les études ayant évaluées le pitolisant et étant intégrées dans le réseau ont déjà été préalablement évaluées par la Commission ; sans nouvelle comparaison directe entre deux traitements actifs,
- l'utilisation d'un critère de jugement principal composite (« narcolepsy score ») associant score ESS et indice WRC (weekly rate of cataplexy) ne correspondant pas à un critère standard validé,
- l'absence de description de la population des essais inclus et par conséquent l'hypothèse de transitivité n'étant pas vérifiable,
- l'hétérogénéité importante et l'absence de description sur la cohérence des estimations entre les comparaisons directes et indirectes, mentionnée dans le plan d'analyse statistique mais non retrouvée dans les résultats,
- l'absence d'inclusion des essais ayant évalué le solriamfetol dans cette comparaison indirecte.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données issues des études cliniques

« 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). »

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de WAKIX (pitolisant) (version 7.1 du 20/11/2022) fourni par le laboratoire a déjà été précédemment évalué par la Commission lors de l'évaluation de l'extension d'indication pédiatrique de WAKIX (pitolisant) chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans (avis CT du 19 juillet 2023). Pour rappel :

- le risque important identifié d'idées suicidaires avait été ajouté et le manque d'informations sur la population pédiatrique avait été précisé,
- l'ensemble des risques importants (identifiés ou potentiels) liés au cytochrome 2D6 (CYP2D6) avaient 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 – Désordres gastriques causés par l'hyperacidité – Anxiété – Dépression et idées suicidaires – Prise de poids
Risques importants potentiels	– Potentiel proconvulsif – Prolongement de l'intervalle QTc – Mésusage – Dépendance – Effet rebond – Troubles de la fertilité – Exposition pendant la grossesse ou l'allaitement – Interaction avec des médicaments possédant une activité antagoniste du récepteur à histamine H1
Informations manquantes	– Tolérance à long terme incluant la population pédiatrique – Patients avec pathologies cardiovasculaires sévères sous-jacentes – Patients avec anxiété sévère et dépression sévère

3.3.3 Données issues du RCP

Les modifications de RCP depuis la primo-inscription de WAKIX chez l'adulte en 2016 ont déjà été précédemment évaluées par la Commission lors de l'évaluation de l'extension d'indication pédiatrique de WAKIX (pitolisant) chez l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans (avis CT du 19 juillet 2023²). Pour rappel, il s'agissait :

- 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.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Etude post-inscription PASS (Post-Authorization Safety Study)

Méthodologie de l'étude

Le laboratoire a fourni les données issues d'une analyse intermédiaire prévue au protocole d'une étude Post-Authorization Safety Study (PASS), observationnelle, prospective, multicentrique, internationale dont l'objectif était d'évaluer la tolérance ainsi que l'utilisation de WAKIX (pitolisant) dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en pratique clinique jusqu'à 5 ans. L'étude a débuté le 8 décembre 2016 et l'analyse intermédiaire a eu lieu le 31 janvier 2023.

Les patients ont été recrutés dans les 4 pays où WAKIX (pitolisant) était commercialisé (France, Allemagne, Italie et Etats-Unis) puis par la suite en Belgique. Les investigateurs étaient des spécialistes du sommeil principalement en charge de patients ayant un diagnostic de narcolepsie.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- les patients recevant une prescription de WAKIX (pitolisant) conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour l'instauration du traitement,
- une prescription de WAKIX (pitolisant) conforme au RCP et aux recommandations de traitement des patients atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie¹⁵.

Les critères de non-inclusion étaient :

- les patients ayant une contre-indication à WAKIX (pitolisant) telle qu'identifiée dans le RCP (hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, insuffisance hépatique sévère, allaitement),
- les patients ayant déjà été traités par WAKIX (pitolisant) au cours des 12 mois précédant l'inclusion.

Les objectifs principaux de l'étude étaient :

- de collecter des informations sur la tolérance à long terme de WAKIX (pitolisant) en utilisation en pratique courante,
- de documenter l'utilisation de WAKIX (pitolisant) en pratique courante en termes de caractéristiques des patients, antécédent de narcolepsie, traitements antérieurs ou concomitants et schémas posologiques de WAKIX (pitolisant)).

Les objectifs secondaires de l'étude étaient :

¹⁵ Le traitement par WAKIX (pitolisant) ne devait pas être prescrit dans le seul but d'inclusion du patient dans cette étude PASS mais uniquement pour l'indication thérapeutique clinique évaluée par le médecin prescripteur. Cette décision de prescription de WAKIX (pitolisant) devait être indépendante de la décision d'inclure le patient dans l'étude.

- D'évaluer l'efficacité clinique de WAKIX (pitolisant) en termes de scores d'échelle de somnolence d'Epworth ESS¹⁶, CGI -S et -I¹⁷ pour la sévérité de la SDE et pour la sévérité de la cataplexie évalués par le praticien et échelle de dépression BDI¹⁸ évaluée par le patient en pratique courante,
- D'évaluer la survenue d'hospitalisation ou de passage aux urgences chez des patients atteints de narcolepsie et traités par WAKIX (pitolisant),
- D'évaluer la compliance des patients au traitement WAKIX (pitolisant) reçu,
- D'évaluer la qualité de vie (EQ-5D-5L¹⁹) et le fardeau de la maladie (FOSQ-10²⁰) ressentis par des patients traités par WAKIX (pitolisant),
- D'évaluer les symptômes de narcolepsie (auto-questionnaire Narcolepsy Symptoms Assessment Questionnaire NSAQ²¹.) et la satisfaction au traitement par WAKIX (pitolisant).

Le nombre de sujet nécessaire n'a pas été déterminé sur la base d'un calcul de puissance statistique mais sur l'objectif principal d'évaluer les événements indésirables dans le cadre du traitement à long terme par WAKIX (pitolisant). Compte tenu de l'estimation de la prévalence des EI à 5 pour 10 000, la taille de l'échantillon minimal requis pour l'étude a été estimée à 300.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Un total de 370 patients ont été inclus dans l'étude dont 25/370 (7 %) patients en France. **Parmi ces patients, 6 n'ont jamais reçu le traitement WAKIX (pitolisant) et ont été par conséquent exclus de l'analyse de tolérance (n=364).** A la date d'analyse, la durée médiane de suivi était de 54,5 mois (Q1-Q3 : 47,2 ; 61,2 mois). Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été de 51,6 % (n=191/370) avec comme principales raisons : l'arrêt de WAKIX (pitolisant) (34,3 %) et une autre raison (17,2 % dont 50 perdus de vue, 10 décisions du patient, 1 décès non lié au traitement et 3 pour cause de déménagement).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion **dans la population de tolérance (n=364)** étaient les suivantes : un âge moyen de 40,1 (+/- 15,1) ans, 48,6 % étaient des hommes, et 68,7 % des patients avaient des comorbidités associées à la narcolepsie dont les plus fréquentes étant : l'obésité (IMC $\geq$ 30 kg/m², 31,9 %), les troubles neuro-psychiatriques (31,3 % dont 16,5 % de syndrome dépressif et 8,2 % des épisodes d'anxiété) et les troubles cardiovasculaires (26,1 % dont 16,2 % d'HTA). Concernant l'histoire de la maladie, le délai moyen entre le diagnostic de narcolepsie et l'inclusion dans l'étude était de 6,5 (+/- 7,3) ans avec un âge médian au diagnostic de 31,8 ans (min-max : 7,5 – 80,4 ans). La

¹⁶ L'ESS est un questionnaire évaluant la probabilité de s'endormir dans 8 situations de la vie courante. Il est défini par un score total variant de 0 (absence de risque de somnolence) à 24 (risque le plus élevé de somnolence) à partir de 8 questions évaluées de 0 (risque très faible de s'endormir) à 3 (risque très élevé de s'endormir). La somnolence diurne est dite excessive lorsque le score total ESS est >11 .

¹⁷ L'échelle CGI mesure en 3 items par le praticien :

- la sévérité de la maladie (CGI-S) évaluée sur une échelle à 7 points de 1 (absence de maladie) à 7 (parmi les plus extrêmement malades)

- l'amélioration globale ou changement (CGI-I) évaluée sur une échelle à 7 points de 1 (très amélioré) à 7 (très aggravé)

¹⁸ L'échelle de dépression de Beck (Beck Depression Inventory) est un auto-questionnaire évaluant la présence et la sévérité de la dépression ; la version courte du questionnaire a été utilisée dans l'étude composée de 13 items cotés de 0 à 3 avec un score total de 0 à 39, un score plus élevé indiquant des symptômes de dépression plus sévères.

¹⁹ Echelle de qualité de vie évaluant 5 dimensions (mobilité, soins de soi, activités habituelles, douleur et inconfort, anxiété et dépression) composée de 5 items et cotée de 0 (pire état possible) à 100 (meilleur état possible) 1 (pas de problème, pas de limitation) à 5 (limitation extrême).

²⁰ Functional Outcomes of Sleep Questionnaire : auto-questionnaire évaluant l'impact de la fatigue ressentie par le patient sur différentes activités quotidiennes, composé de 10 items permettant de calculer un score allant de 5 à 20 ; plus la valeur du score est faible, plus les difficultés à maintenir des activités quotidiennes à cause de la fatigue ressentie sont importantes.

²¹ Narcolepsy Symptoms Assessment Questionnaire : auto-questionnaire dans lequel le patient statue sur différents symptômes de la narcolepsie en fonction de leur évolution ressentie au cours du temps (symptômes en diminution, égal, augmentation etc...).

majorité des patients (71,4 %) étaient atteints de narcolepsie de type 1, 28,6 % de narcolepsie de type 2 et 69,8 % des patients avaient des antécédents de cataplexie. Le score ESS moyen à l'inclusion était de 15,4 ($\pm$ 4,3).

Conditions d'utilisation du médicament

La quasi-totalité des patients inclus (364/370 ; 98,4 %) ont reçu WAKIX (pitolisant) dans l'indication de narcolepsie et six patients (1,6 %) dans l'indication d'hypersomnie idiopathique.

Dans la population de tolérance (n=364), la posologie initiale de WAKIX (pitolisant) était de 4,5 mg/jour pour 21,7 % des patients, 9 mg/jour pour 43,9 % (correspondant à la dose initiale validée par l'AMM), 18 mg/jour pour 25,2 %, 36 mg/jour pour 9,2 %. Les posologies cibles optimales journalières de WAKIX (pitolisant) étaient de 18 mg/jour chez 56,9 % des patients et 36 mg/jour chez 37,4 % des patients correspondant également aux doses validées par l'AMM. La majorité des patients (75 %) inclus ont eu une augmentation de la dose durant l'étude. La dose maximale de WAKIX prescrite était ainsi de 36 mg/jour chez 60,5 % des patients et 18 mg/jour chez 27,1 % des patients.

La majorité des patients (86,8 %) avaient reçu des traitements antérieurs de la narcolepsie avant leur inclusion dans l'étude dont 74,5 % du modafinil, 15,1 % du méthylphénidate, 32,4 % des antidépresseurs et 24,5 % de l'oxybate de sodium. Le nombre de classes de traitements antérieurs reçus était de 0 pour 13,2 % des patients, 1 pour 38,7 % des patients, 2 pour 29,7 % des patients et $\geq$ 3 pour 18,4 % des patients.

En termes de traitements concomitants de la narcolepsie, 38,2 % des patients ont reçu WAKIX (pitolisant) en monothérapie tandis que 61,8 % des patients ont reçu des traitements concomitants dont un traitement pour 37 % des patients, deux traitements pour 19,2 % des patients, trois et plus pour 4,9 % des patients. Les traitements les plus fréquemment co-prescrits à WAKIX (pitolisant) étaient le modafinil (38,2 % des patients), les antidépresseurs (23,6 %) et l'oxybate de sodium (17,3 %).

Parmi les 316 patients déjà traités pour la narcolepsie avant l'instauration de WAKIX (pitolisant), le traitement déjà présent a été remplacé par WAKIX (pitolisant) dans 31 % (n=98/316) des cas et associé à ce premier de façon concomitante dans 69 % (n=218/316) des cas.

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement par WAKIX (pitolisant) au cours de l'étude a été de 34,8 % (n=127/364) avec une médiane d'arrêt établie à 5,2 (2,2 – 15,8 (Q1 – Q3)) mois après avoir débuté le traitement. Les raisons principales étaient : raisons de tolérance (12,6 %) et manque de réponse thérapeutique (10,9 %) et décision du patient (5,4 %). Un total de 28/364 patients (7,6 %) ont reçu un nouveau traitement après arrêt de WAKIX (pitolisant) dont principalement le modafinil (n=12/364 ; 3,2 %) et le solriamfetol (n=6/364 ; 1,6 %).

Données d'efficacité dont la qualité de vie

L'efficacité a été évaluée en tant que critère de jugement secondaire exploratoire au cours de l'étude notamment en termes de score ESS ; compte-tenu des différentes limites observées (étude en ouvert, non comparative, caractère subjectif de l'échelle ESS, fréquences limitées de données de suivi disponibles (53,8 %, 56,9 %, 48,6 % et 37,9 % respectivement à 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans ainsi que 14,8 % et 4,7 % respectivement à 4 ans et 5 ans), traitements concomitants psychoactifs autorisés, inclusion de patients prétraités et non prétraités), les résultats d'efficacité ne seront pas détaillés.

Par ailleurs, compte tenu du caractère subjectif de la qualité de vie dans un contexte d'étude en ouvert associée à un biais de mesure et d'un biais d'attrition (fréquence limitée de données de suivi disponibles), les données de qualité de vie ne seront pas détaillées.

Profil de tolérance

La population de tolérance correspondait aux 364 patients ayant reçu le traitement WAKIX (pitolisant). Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) était de 44,8% avec comme EI les plus fréquents : l'insomnie (9,9 %), les céphalées (8%), les symptômes de dépression (4,9 %), les nausées (4,1%), l'anxiété (3%) et les troubles du sommeil (2,7%).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI grave (EIG) était de 4,7% (n=17/364) dont 1 EIG (n=1 patient) considéré lié au traitement (perte de conscience) et 3 EIG (n=2 patients) considérés comme possiblement liés au traitement (un patient ayant rapporté une tachycardie sinusale et une gêne thoracique et un patient ayant rapporté une hypertension artérielle aigue). A noter que 3 EIG de tentatives de suicide considérés non liés au traitement ont également été rapportés.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI ayant conduit à un arrêt temporaire du traitement à l'étude était de 1,4 % et le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI ayant conduit à un arrêt permanent du traitement à l'étude était de 14,8 %.

Deux décès sont survenus durant l'étude considérés non liés au traitement (un cas d'œdème pulmonaire aigu et un cas de cause inconnue non autopsié).

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Pas de nouveau développement dans la narcolepsie.

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Hypersomnie idiopathique		
IND 156111	Phase 3 dans l'hypersomnie idiopathique chez l'adulte	1° semestre 2024
Syndrome de Prader Willi		
IND 143663	Phase 3 dans le syndrome de Prader Willi	2026

4. Discussion

Il s'agit de la réévaluation de la spécialité WAKIX (pitolisant), à la demande de la Commission, dans l'indication de traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte.

Pour rappel, les données évaluées dans le cadre de la primo-inscription de WAKIX (pitolisant) chez l'adulte étaient issues principalement de deux études de phase III aux méthodologies similaires versus placebo et modafinil (études HARMONY I et HARMNONY Ibis). L'objectif principal commun à ces deux

études était de démontrer la supériorité du pitolisant versus placebo en termes de réduction de la somnolence diurne évalué par le score d'endormissement d'Epworth (ESS) :

- l'étude HARMONY I : 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 moyenne 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 (marge de non infériorité de 2 points d'ESS) : 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] ;
- l'étude HARMONY Ibis : 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 moyenne ajustée non significative) ;
- l'étude HARMONY CTP : l'efficacité du pitolisant (jusqu'à 40 mg/jour) **sur la réduction des attaques de cataplexie** a été évaluée **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 en moyenne 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] ;
- l'étude HARMONY IV a comparé 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 ; **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)

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

Les nouvelles données déposées par le laboratoire à l'appui de cette réévaluation sont principalement issues d'une analyse intermédiaire prévue au protocole d'une étude Post-Authorization Safety Study (PASS), observationnelle, prospective, multicentrique, internationale dont l'objectif était d'évaluer la tolérance ainsi que l'utilisation de WAKIX (pitolisant) dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en pratique clinique jusqu'à 5 ans. Le profil de tolérance rapporté au cours de cette étude a été similaire à celui ayant déjà été identifié lors des études cliniques. A noter depuis la précédente évaluation par la Commission en 2016, l'ajout de l'effet indésirable « idées suicidaires » (peu fréquent).

Cependant, différentes limites sont à soulever dans cette étude PASS :

- les critères d'inclusion de l'étude ont été restreints aux patients ayant une prescription de WAKIX (pitolisant) dans le cadre d'un usage AMM conforme au RCP ne permettant pas d'identifier un éventuel usage hors AMM ; il est à noter cependant que la posologie initiale de WAKIX (pitolisant) validée de 9 mg/jour par le RCP n'a été donnée que pour 43,9 % des patients et qu'une majorité des patients a par conséquent reçu une première dose hors AMM ;
- la posologie cible optimale journalière de WAKIX (pitolisant) était de 18 mg/jour pour la majorité des patients (56,9 %) or cette posologie n'a pas démontré sa supériorité versus placebo sur la somnolence diurne excessive lors de l'étude HARMONY 1 bis ;
- les caractéristiques cliniques de cette étude PASS différentes de celles des essais cliniques en termes de sévérité de la maladie, avec notamment un score ESS moyen à l'inclusion de 15,4 versus 17,3 à 18,4 dans les études cliniques (un score ESS > 16 définissant un stade sévère de somnolence diurne excessive) et de fréquence de la cataplexie associée (69,8 % ayant eu des antécédents de cataplexie versus 78 à 80 % dans les études cliniques) ainsi que de traitements concomitants associés (62 % versus 29 % à 37% dans les études cliniques),
- le faible pourcentage de patients issus de centres français (7 %) pouvant interroger sur la transposabilité des données ;
- le pourcentage limité de données de suivi disponibles (53,8 %, 56,9 %, 48,6% et 37,9 % respectivement à 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans ainsi que 14,8 % et 4,7 % respectivement à 4 ans et 5 ans) source d'un biais d'attrition potentiel.

Au total, aucune nouvelle donnée permettant de comparer l'efficacité et la tolérance du pitolisant par rapport aux autres comparateurs actifs et ainsi de les positionner entre eux n'a été fournie malgré la demande de la Commission lors de la primo-inscription de WAKIX (pitolisant) en 2016.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire de WAKIX (pitolisant) sur la morbidité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

L'impact sur l'organisation des soins n'a par ailleurs 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 désormais considéré comme une option de première intention chez l'adulte pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.

De par son effet inducteur enzymatique, le pitolisant peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux. Il est par conséquent recommandé d'utiliser une autre méthode de contraception efficace chez la femme en âge de procréer (cf. RCP).

En l'absence d'étude prospective démontrant, en termes d'efficacité clinique et de tolérance, la supériorité ou la non infériorité du pitolisant versus comparateur actif, il est difficile de situer précisément ce médicament dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.

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 des données initiales ayant rapporté une efficacité démontrée, après seulement 4 semaines à dose fixe, versus placebo dans une seule des deux études pivots sur la somnolence diurne excessive et dans une étude sur la cataplexie et du profil de tolérance à moyen terme (étude PASS avec un suivi médian de 54,5 mois) similaire à celui ayant été déjà identifié lors de la primo-inscription, avec toutefois l'identification du risque d'idées suicidaires, le rapport efficacité/effets indésirables est désormais important uniquement à court terme et toujours mal établi à long terme.
- ➔ Il s'agit désormais d'une option de première intention chez l'adulte pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie, au regard des alternatives thérapeutiques.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical 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,
 - et l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient,

WAKIX (pitolisant) 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) est important dans le traitement de la narcolepsie, avec ou sans cataplexie chez l'adulte.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de WAKIX (pitolisant) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65%**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données initiales au cours desquelles la non infériorité du pitolisant n'a pas été démontrée versus modafinil sur la réduction de l'hypersomnie diurne,
- des nouvelles données déposées par le laboratoire à l'appui de cette réévaluation, principalement issues d'une analyse intermédiaire prévue au protocole d'une étude Post-Authorization Safety Study (PASS), observationnelle, prospective, multicentrique, internationale dont l'objectif était d'évaluer la tolérance ainsi que l'utilisation de WAKIX (pitolisant) dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en pratique clinique jusqu'à 5 ans,
- du profil de tolérance à moyen terme (étude PASS avec un suivi médian de 54,5 mois) similaire à celui ayant été déjà identifié lors de la primo-inscription, avec toutefois l'identification du risque d'idées suicidaires,
- de l'absence d'étude prospective démontrant, en termes d'efficacité clinique et de tolérance, la supériorité ou la non infériorité de WAKIX (pitolisant) versus comparateur actif, alors que ces données avaient été demandées par la Commission lors de la primo-inscription,
- de la couverture partielle du besoin médical par plusieurs alternatives thérapeutiques déjà disponibles et recommandées dans la narcolepsie,

la Commission considère que WAKIX 4,5 mg et 18 mg (pitolisant) en comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique actuelle de traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte.

5.5 Population cible

La population cible de WAKIX (pitolisant) n'est pas susceptible d'être modifiée depuis la précédente évaluation¹.

Pour rappel, la population cible de WAKIX (pitolisant) est celle des patients atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie nécessitant une prise en charge médicamenteuse :

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

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

A titre indicatif, selon les données GERS, le nombre de boîtes de WAKIX (pitolisant), tous dosages confondus, vendues en ville a été de 39 326 entre janvier et octobre 2024 et à l'hôpital de 4200 entre janvier et septembre 2024.

La population cible de WAKIX (pitolisant) n'a pas été modifiée depuis la dernière évaluation et est estimée au maximum à 4 800 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

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.

6. Annexe - Algorithme de traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte (Bassetti et al. 2021)

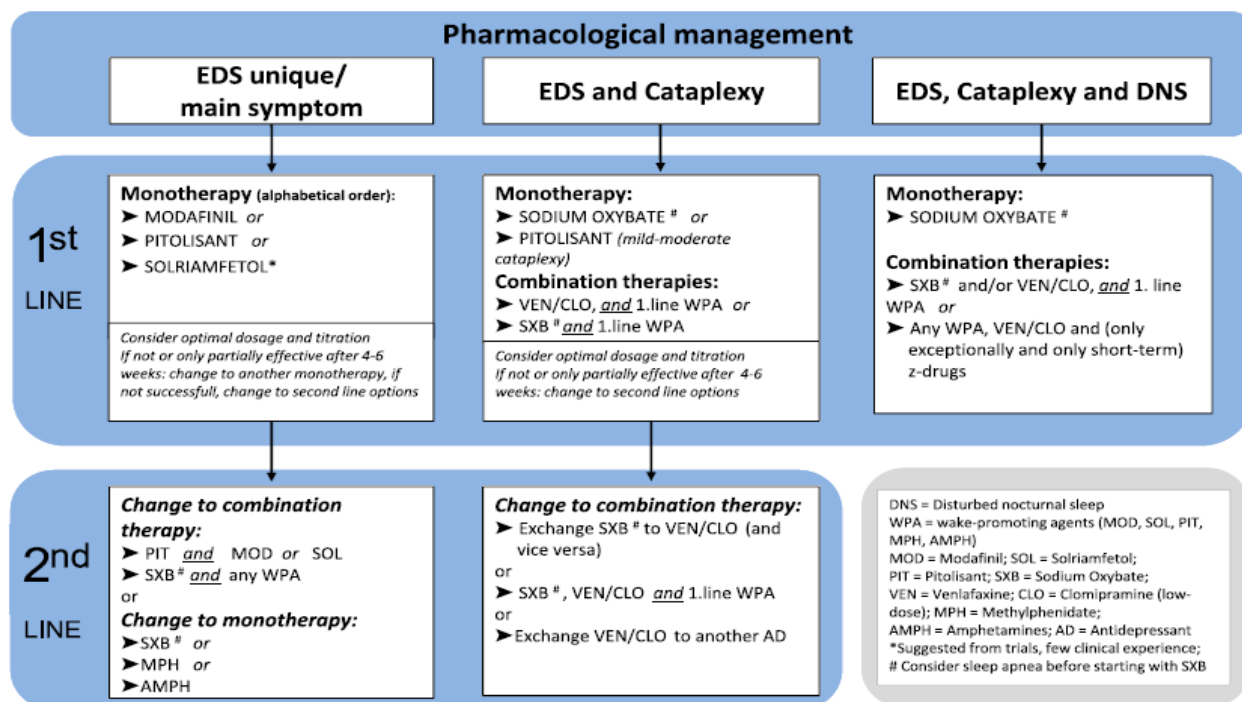


FIGURE 3 Clinical pathway for the management of narcolepsy (adults)