

Wakix (pitolisant)

ATC-kod: N07XX11

Läkemedelsform, styrka: Filmdragerade tabletter, 4,5 mg och 18 mg
innehavare av godkännande för försäljning: Bioproject Pharma

Datum för godkännande: 31 mars 2016

Godkännandeprocédur: Central procedur

Marknadsförs ej vid publiceringstillfället.

Indikation

Wakix är avsett för vuxna för behandling av narkolepsi, med eller utan kataplexi.

Dosering

Behandlingen ska sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av sömnstörningar. Wakix ska användas vid lägsta effektiva dos, beroende på individuellt patientsvar och tolerans. Den totala dagliga dosen ska administreras som en enda dos på morgonen i samband med frukost.

Initial dos är 9 mg/dag som efter en vecka kan minskas till 4,5 mg/dag eller ökas till 18 mg/dag. Från och med tredje veckan kan dosen vid behov justeras i dosintervallet 4,5 mg/dag–36 mg/dag.

För utförligare beskrivning, se produktresumén avsnitt 4.2.

Inledning

Narkolepsi är en sällsynt, kronisk sjukdom som påverkar sömn och vakenhet. De två huvudsakliga kännetecknen på narkolepsi är abnorm dagsömnighet och kataplexi. Prevalensen av narkolepsi med kataplexi är uppskattad till 25–50 per 100 000 individer. Sjukdomen debuterar vanligen under tonåren och fram till 30 års ålder. 10 % av fallen debuterar redan före tio års ålder.

Den tillgängliga läkemedelsbehandlingen är symtomatisk och indikationerna för de tidigare godkända substanserna, modafinil och natriumoxibat, är begränsade till behandling av abnorm sömnighet respektive till patienter med kataplexi. Andra läkemedel som används är centralstimulantia och antidepressiva. De godkända läkemedlen är för närvarande inte avsedda för behandling av barn, men barnstudier pågår för både modafinil och natriumoxibat.

Wakixs aktiva substans, pitolisant, är en histamin H₃-receptorantagonist/inverterad agonist som verkar genom att förbättra aktiviteten av histaminerga neuron och öka frisättningen av acetylcolin, dopamin och noradrenalin i hjärnan. Verkningsmekanismen för Wakix skiljer sig från de tillgängliga behandlingarna.

Effekt

Design och metoder

Klinisk effekt av pitolisant har studerats i två pivotala, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (Harmony I och Harmony Ibis). Ytterligare effektdata har rapporterats i två stödjande studier; en dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderat patienter med hög kataplexifrekvens (Harmony CTP) och en okontrollerad långtidsstudie (Harmony III). I de pivotala studierna ingick förutom placebo en tredje behandlingsarm med modafinil.

I de pivotala studierna inkluderades kvinnor och män som uppfyllde kraven:

- ålder \geq 18 år
- diagnoskriterier för narkolepsi, med eller utan kataplexi, enligt *International Classification of Sleeping Disorder (ICSD-2)*
- minst 14 poäng på *Epworth Sleepiness Scale (ESS)*, max-poäng 24)
- ingen komorbiditet vid sidan av narkolepsi
- inget drogberoende
- ingen psykostimulerande medicinering senare än 14 dagar före behandlingsstart, med undantag av stabil dosering av antikataplektika till patienter med svår kataplexi.

Behandlingen initierades med tre veckors dositering och följdes av fem veckors fast individuell dosering. Harmony I startade med 10 mg/dag följt av doseringsintervallet 10–40 mg/dag. En lägre dosering, som startade med 5 mg/dag följt av doseringsintervallet 5–20 mg/dag, studerades i Harmony Ibis.

Primärt effektmått i de pivotala studierna var ESS, en subjektiv skala där patienterna skattar risken för att de skall slumra till eller somna i åtta vardagliga situationer. Bland sekundära effektmått fanns andelen individer som svarade på behandlingen (responders) ($ESS \leq 10$ i Harmony I och $ESS \leq 10$ eller minskad $ESS \geq 3$ mellan första och sista skattning i Harmoni Ibis) och en objektiv skala av patientens förmåga att hålla sig vaken (*Maintenance of Wakefulness Test [MWT]*) som mäter tiden till insomnande under fyra tysta, stillsamma 40-minutersperioder under en dag).

I Harmony CTP var frekvensen kataplexiattacker per vecka (*Weekly Rate of Cataplexi episodes, WRC*) primärt effektmått följt av ESS och andelen responders som sekundära effektmått.

Disposition

Bortfallet är relativt begränsat i de två pivotala studierna och skillnaderna mellan behandlingsgrupperna har bedömts inte ifrågasätta effektergebnaten (se Tabell I).

Resultat

I de pivotala studierna redovisades, sammantaget i de primära och sekundära analyserna, kliniskt relevanta effekter av pitolisant jämfört med placebo (se Tabell II och III).

Även om det formella ekvivalenskravet (± 2 ESS-poäng) inte uppnåddes var resultaten vid godkänd dosering (Harmony I-studien) relativt jämförbara för pitolisant och modafinil. I Harmony Ibis-studien var den lägre pitolisantdoseringen otillräcklig för att uppnå en effekt jämförbar med modafinil.

Kliniskt relevanta positiva effekter har visats specifikt för kataplexi. I Harmony CTP-studien för patienter med hög kataplexifrekvens (i genomsnitt cirka åtta attacker per vecka) reducerades antalet attacker med 64 % för pitolisantpatienter jämfört med 7 % för placebopatienter (se Tabell IV). De sekundära resultaten (ESS-poäng och responders) var jämförbara

med resultaten i de pivotala analyserna vid godkänd dosering. Ytterligare stöd för effekt av pitolisant vid kataplexi presenterades i Harmony I-studien i en subgruppsanalys med kataplexipatienter (se Tabell V).

Långtidsstudien (Harmony III) inkluderade 102 patienter som fullföljt kortidsstudier. Även om studien var okontrollerad, gavs efter 12 månaders behandling ett visst stöd för bibehållen positiv effekt jämförbar med korttidseffekten.

Sammanfattning av effektergebnat

I dubbelblinda, placebokontrollerade studier har klara positiva symtomatiska effekter på abnorm dagsömnighet och kataplexi redovisats för pitolisant vid behandling av vuxna med narkolepsi.

Data saknas för närvarande för att rekommendera användning till barn och ungdom. En pediatrik utvecklingsplan med en preklinisk, en kinetisk och en klinisk studie har presenterats av företaget och godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA.

Tabell I. Summa av dispositionen i de pivotala studierna (Harmony I, Harmony Ibis).

	Pitolisant Antal (%)	Modafinil Antal (%)	Placebo Antal (%)
Randomiserade patienter	99 (100)	99 (100)	63 (100)
ITT-patienter	98 (99,0)	98 (99,0)	63 (100)
Fullföljande patienter	86 (87,8)	90 (91,8)	56 (88,9)
Behandlingsavbrott	12 (12,2)	8 (8,2)	7 (11,1)
Biverkningar	4 (4,1)	5 (5,1)	3 (4,8)
Andra orsaker	8 (8,2)	3 (3,1)	4 (6,3)

Tabell II. Primärt effektmått: Förändring av ESS-poäng från behandlingsstart till och med vecka 8 (studie Harmony I och Harmony Ibis, ITT-analys).

Studie	Pitolisant	Modafinil	Placebo
Harmony I (pitolisant upp till 40 mg/dag)	N = 31	N = 33	N = 30
ESS-poäng*			
Vid behandlingsstart	17,8	18,5	18,9
Förändring vecka 8	- 5,8	- 6,9	- 3,4
Skillnad mot pitolisant		0,12	- 3,33
P-värde/95 % KI**		[- 2,5; 2,7]	< 0,05
Harmony Ibis (pitolisant upp till 20 mg/dag)	N = 66	N = 65	N = 32
ESS-poäng*			
Vid behandlingsstart	18,3	18,1	18,2
Förändring vecka 8	- 4,6	- 7,8	- 3,6
Skillnad mot pitolisant		2,75	- 1,94
P-värde/95 % KI**		[1,02; 4,48]	0,065

*Medelvärde.

**P-värde för skillnaden mellan pitolisant och placebo, 95 % konfidensintervall för skillnaden mellan pitolisant och modafinil.

Tabell III. Sekundära effektmått: Responders och vakenhetsförmåga (MWT) (studie Harmony I och Harmony Ibis, ITT-analys).

Studie	Pitolisant	Modafinil	Placebo
Harmony I (pitolisant upp till 40 mg/dag)	N = 31	N = 33	N = 30
Responders, antal (%) Skillnad mot pitolisant P-värde	14 (45,2)	15 (45,5) – 0,3 0,894	4 (13,3) 31,9 < 0,001
MWT, minuter till insomnande* Före behandling Efter behandling P-värde vid jämförelse med pitolisant	7,37 9,73	8,78 15,12 0,173	8,44 7,57 0,044
Harmony Ibis (pitolisant upp till 20 mg/dag)	N = 66	N = 65	N = 32
Responders, antal (%) Skillnad mot pitolisant P-värde	46 (68,7)	50 (76,9) – 8,2 0,331	14 (43,8) 24,9 0,007
MWT, minuter till insomnande* Före behandling Efter behandling P-värde vid jämförelse med pitolisant	6,74 7,88	5,84 7,4 0,701	7,90 6,51 0,009

*Geometriskt medelvärde

Tabell IV. Primärt effektmått: Antal kataplexiattacker per vecka (WRC) och sekundära effektmått: ESS-poäng och responders (Studie Harmony CTP, ITT-analys).

	Pitolisant N = 54	Placebo N = 51	P-värde
WRC (antal kataplexiattacker per vecka)* Före behandling, vecka – 2 och – 1 Förändring till vecka 4–7	9,15 – 5,87	7,31 – 0,52	< 0,001
ESS-poäng Vid behandlingsstart Förändring vecka 8 Skillnad mot pitolisant	17,4 – 7,4	17,3 – 1,8 – 5,6	< 0,0001
Responders (ESS < 10)	20 (37,0)	9 (17,6)	< 0,05

*Geometriskt medelvärde

Tabell V. Procentuell reduktion av antalet kataplexiepisoder. Subgruppsanalys: Patienter med kataplexi i Harmony I-studien.

	Pitolisant N = 20	Modafinil N = 23	Placebo N = 14
Reduktion av kataplexiepisoder Skillnad mot pitolisant P-värde	65 %	35 % 30 %-enheter 0,138	8 % 57 %-enheter 0,034

Säkerhet

Vid tidpunkten för ansökan om marknadsgodkännande hade 291 friska försökspersoner och 1 094 patienter exponerats för pitolisant, varav 342 i narkolepsistudierna och 752 med andra indikationer (Parkinson, obstruktiv sömnapné, epilepsi, demens och adhd). I säkerhetsdatabasen ingick även 354 placebo- och 98 modafinilpatienter i Harmony-studierna.

I narkolepsistudierna rapporterades minst en biverkan för ett likvärdigt antal pitolisant- och modafinilpatienter (52,3 % respektive 55,1 %) och något lägre för placebopatienter (41,1 %). För de andra indikationerna med längre studieduration var rapporteringen högre (68,6 %). De vanligaste biverkningarna i narkolepsistudierna var huvudvärk (pitolisant 16 %, modafinil 12 %, placebo 13 %), sömnsvärigheter (8 %, 0 %, 2 %), ångest/irritabilitet (7 %, 6 %, 1 %) och illamående (6 %, 2 %, 3 %). De högre incidenserna för pitolisant kan delvis förklaras av längre behandlingsduration och vid justering för antalet behandlingsmånader ses inga uttalade skillnader. De flesta biverkningar var av mild till måttlig intensitet och kunde oftast behandlas med individuell dosjustering. Incidensen behandlingsavbrott på grund av biverkan var 5 % för pitolisant och modafinil och 3,2 % för placebo.

Pitolisants effekt på kroppsvikt är oklar. Förutom en viktökning för tio patienter (2,9 %) observerades även ett mindre antal patienter (< 1 %) med viktnedgång. Vid viktförändringar av betydelse skall behandlingen utvärderas på nytt. Allvarliga händelser rapporterades för totalt 17 narkolepsi-patienter, något fler för pitolisantbehandlade (3,8 %) jämfört med modafinil- och placebobehandlade patienter (2,0 % respektive 1,3 %). En händelse (ett missfall) bedömdes möjligen vara relaterad till pitolisant, medan övriga händelser bedömdes ej relaterade till studieläkemedlen. Inga dödsfall rapporterades.

Sammantaget har säkerhetsprofilen för pitolisant bedömts vara acceptabel för behandling av narkolepsi med eller utan kataplexi. Som vanligt för särläkemedel är dock säkerheten ofullständigt belyst, särskilt vid längre tids behandling.

Litteratur

Resultaten och värderingen i denna monografi baseras på fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet och finns summerat i *European Public Assessment Report* (EPAR) på www.ema.europa.eu.

Läkemedelsverkets värdering

Narkolepsi är en ovanlig, livslång, ofta invalidiserande sjukdom med otillräckliga behandlingsalternativ, där tillgängliga produkter har begränsad indikation eller missbrukspotential. För Wakix, ett nytt läkemedel med en ny verkningsmekanism, har relevanta symtomatiska effekter visats på såväl abnorm dagsömnighet som kataplexi. Wakix har en bredare indikation, ingen förväntad missbrukspotential och bedöms ha ett klart kliniskt värde för behandling av narkolepsi med eller utan kataplexi. För en långsiktig värdering har en uppföljande säkerhetsstudie begärts.



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på lv.se/monografier