

ÉVALUATION À LONG TERME DE LA TOLÉRANCE ET DE L'EFFICACITÉ DE PITOLISANT, UN ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR À L'HISTAMINE H3, DANS LA NARCOLEPSIE : ÉTUDE HARMONY III

INTRODUCTION

Pitolisant, le premier antagoniste/agoniste inverse du récepteur à l'histamine H3 puissant et hautement sélectif utilisé chez l'homme, a démontré son efficacité sur 7-8 semaines en réduisant la Somnolence Diurne Excessive (SDE) (Dauvilliers et al, Lancet Neurol 2013) et en réduisant les crises de cataplexie (Szakacs et al, Lancet Neurol 2017) chez les patients adultes narcoleptiques avec ou sans cataplexie. **HARMONY III** est une étude de phase III évaluant les effets à long terme de pitolisant chez les patients narcoleptiques avec ou sans cataplexie sur une période de 5 ans. Les résultats à 1 an sont présentés.

DESIGN DE L'ETUDE

Etude en ouvert sur 12 mois, multicentrique, naturalistique

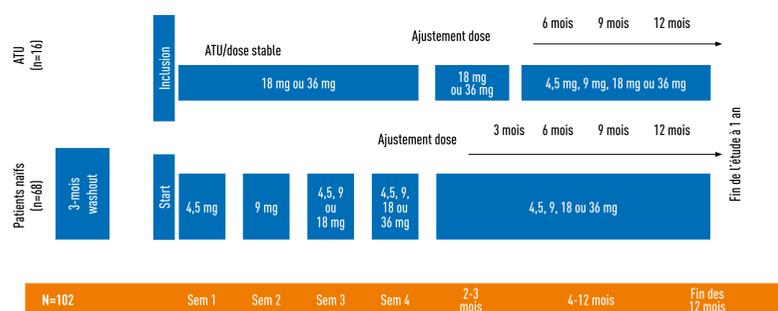
Objectifs

- Évaluer la tolérance et le maintien de l'efficacité du pitolisant à long terme dans le traitement de la somnolence diurne excessive (SDE) mesurée par l'échelle d'Epworth (ESS) et sur les principaux symptômes associés à la narcolepsie tels que la cataplexie, les hallucinations et les attaques de sommeil.
- Examiner l'efficacité du Pitolisant en association avec d'autres traitements de la narcolepsie.

Administration du médicament étudié

- Début d'administration selon une titration individuelle avec une dose à partir de 4,5mg par jour jusqu'à 36mg /j ajustée selon le rapport bénéfice-risque du patient (9, 18, ou 36mg 1 fois/j) durant les 3 premiers mois puis ajustement possible aux visites de 3, 6, 9 mois.

RÉSULTATS DU CRITÈRE PRINCIPAL : Emax Drug liking



Critères d'inclusion

- Patients adultes avec narcolepsie (critères ICSD-2) avec ou sans cataplexie, souffrant de SDE associée à un score ESS ≥ 12 .
- Ou patients déjà exposés et traités par pitolisant dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU); les patients conservaient la même dose de pitolisant.

Caractéristiques des patients

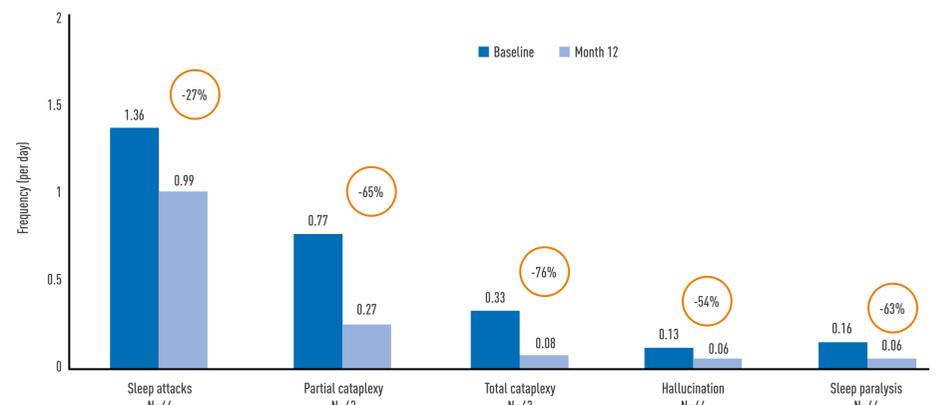
- 102 patients inclus en France et en Hongrie : 73 patients naïfs de pitolisant et 29 patients préalablement exposés au pitolisant: 16 patients dans l'ATU et 13 patients ayant déjà participé à un essai sur pitolisant.
- 68 patients ont complété l'étude après 12 mois de traitement: 44 naïfs de pitolisant et 24 antérieurement exposés.

Baseline	Patients naïfs n=73	Patients déjà exposés n=29	P- value
Age (an, SE)	38,5 (1,7)	36,8 (2,95)	0.481
Sexe homme, n (%)	31 (42,5)	14 (48,3)	0.594
ESS score à l'inclusion	17,6 (0,35)	15,6 (0,54) ATU: 14,6 (0,8)	0.004
TILE (minutes, SE)	5,3 (0,32)	4,8 (0,53)	0.454
Traitement concomitant narcolepsie n (%)	26 (35,6)	10 (34,5)	
Cataplexies, n (%)	52 (71,2)	23 (79,3)	0.404
Hallucinations n (%)	43 (58,9)	17 (58,6)	0.979
Paralysies du sommeil n (%)	37 (50,7)	13 (44,8)	0.593

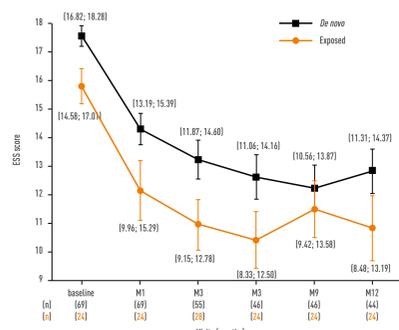
Co-médications :

- Il était permis aux patients de maintenir leurs traitements contre la SDE et/ou les crises de cataplexie (antidépresseurs tricycliques exceptés).
- Parmi les 102 patients, 54 (53%) ont reçu des traitements concomitants pour la SDE ou la cataplexie en plus de pitolisant: méthylphénidate (23/54, 43%), modafinil (33%), venlafaxine (26%) et oxybate de sodium (20%).

EFFICACITE SUR LES CATAPLEXIES ET AUTRES SYMPTOMES



EFFICACITE SUR LA SOMNOLENCE DIURNE EXCESSIVE (Echelle de somnolence d'Epworth)



Pitolisant (N)	ESS moyen à l'inclusion (SD)	ESS moyen Final (12-mois) (SD)	Différence (SD)
Tous patients (N=68)	16,8 (0,4)	12,1 (0,6)	-4,6 (0,6)
Patients naïfs (N=44)	17,7 (0,5)	12,8 (0,7)	-4,9 (0,7)
Patients exposés (N=24)	15 (0,6)	10,8 (1,1)	-4,2 (1,1)

**Baisse significative de l'ESS :
réduction moyenne : -4,6**

EFFICACITE SELON LA CO-MEDICATION

Résultats par sous-groupes sur la SDE

Sous-groupes	Co-medic psychostimulants	Co-medic anticataplectiques	Co-medic psychostimulants et anticataplectiques	Pitolisant seul
N	18	11	10	29
Traitements concomitants	modafinil, methylphenidate, mazindol	sodium oxybate, SSRIs, clomipramine	modafinil, methylphenidate, mazindol, SSRIs	
ESS Score - Différence entre Baseline et M12				
ESS moyen à l'inclusion (SD)	17,4 (0,8)	17,2 (0,9)	17,4 (1,4)	16 (0,)
ESS moyen Final à 12-mois (SD)	13,7 (1,2)	12,7 (1,6)	13,2 (1,3)	10,6 (1,0)
Différence (SD)	-3,7 (0,9)	-4,5 (1,4)	-4,2 (0,8)	-5,4 (1,1)

Amélioration significative et cliniquement pertinente dans tous les sous groupes. La baisse de SDE la plus importante est observée avec le Pitolisant seul : -5,4 (en particulier chez les patients naïfs de pitolisant : -6,5)

Résultats par sous-groupes sur la cataplexie

Sous-groupes	Fréquence des cataplexies (par jour)							
	Co-medic psychostimulants		Co-medic anticataplectiques		Co-medic psychostimulants et anticataplectiques		Pitolisant seul	
Traitements concomitants	Modafinil, methylphenidate, mazindol		sodium oxybate, SSRIs, clomipramine		modafinil, methylphenidate, mazindol, SSRIs			
N	11		7		4		21	
	C totale	C Partielle	C totale	C Partielle	C totale	C Partielle	C totale	C Partielle
Moyenne à l'inclusion (SE)	0,12 (0,07)	0,25 (0,16)	0,08 (0,05)	0,83 (0,48)	0,09 (0,18)	0,97 (0,86)	0,56(0,48)	0,98 (1,0)
Moyenne Finale à 12-mois (SE)	0,00 (0,00)	0,26 (0,15)	0,00 (0,00)	0,43 (0,33)	0,04 (0,02)	0,23 (0,06)	0,16 (0,15)	0,24 (0,17)
% baisse des cataplexies	-100%	+4%	-100%	-48%	-66%	-77%	-71,5%	-75,5%

Réduction avec pitolisant en monothérapie :

- 71,5% du nombre de crises de cataplexie totales (- 80% chez patients naïfs de pitolisant)
- 75,5% du nombre de crises de cataplexie partielles (- 82% chez patients naïfs de pitolisant)

TOLERANCE

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié. Les effets indésirables les plus fréquents étaient: céphalées (11,8%), insomnie (8,8%), prise de poids (7,8%), anxiété (6,9%), dépression (4,9%) et nausées (4,9%). Ils ont été moins fréquents dans le groupe de pitolisant seul (41,7%) vs pitolisant associé (70%). L'intensité et la fréquence étaient similaires à celles observées dans les études pivotales antérieures inférieures à 3 mois de traitement (Dauvilliers et al, Lancet Neurol 2013, Szakacs et al, Lancet Neurol 2017) mais l'insomnie, la dépression, la prise de poids et l'anxiété sont des co-morbidités fréquentes dans la narcolepsie.

CONCLUSION

Cette étude confirme le maintien de la bonne tolérance et de l'efficacité à 1 an de pitolisant seul ou associé jusqu'à 36 mg 1 fois/jour sur la somnolence diurne excessive, les cataplexies et les autres symptômes (Hallucinations, paralysie du sommeil), ceci surtout lorsque le pitolisant est administré seul. Pitolisant est désormais recommandé en 1^{ère} intention dans les recommandations Européennes de prise en charge de la narcolepsie.