



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)6 150 485 68

2019020335

Datum 15 april 2019
Betreft GVS beoordeling pitolisant (Wakix®)

Onze referentie

2019020335

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 10 december 2018 (CIBG-18-07368) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of pitolisant (Wakix®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het vergoede pakket. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat samen met het farmacotherapeutisch rapport en de budget impact analyse als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Pitolisant (Wakix®) is een weesgeneesmiddel en geregistreerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van narcolepsie met en zonder kataplexie. Pitolisant is beschikbaar als 4,5 mg en 18 mg filmomhulde tabletten. Pitolisant moet in de laagste werkzame dosis worden gebruikt, afhankelijk van de reactie en tolerantie van de individuele patiënt, volgens een opwaarts titratieschema, zonder de dosis van 36 mg/dag (twee tabletten van 18 mg) te overschrijden. De aanvangsdosis is 9 mg (twee tabletten van 4,5 mg) per dag.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op grond van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is pitolisant (Wakix®) niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

Op grond van bovenstaande kan pitolisant (Wakix®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of pitolisant in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

In dit farmacotherapeutisch rapport is pitolisant bij de behandeling van narcolepsie met en zonder kataplexie vergeleken met modafinil of natriumoxybaat. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van narcolepsie *zonder* kataplexie pitolisant een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van modafinil. Bij de behandeling van narcolepsie *met* kataplexie heeft pitolisant mogelijk een

gunstiger effect ten opzichte van modafinil, op basis van een mogelijk klinisch relevant verschil in reductie van het aantal kataplexieaanvallen. Bij de behandeling van narcolepsie *met* kataplexie heeft pitolisant een therapeutische meerwaarde ten opzichte van combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil en ten opzichte van monotherapie met natriumoxybaat, op basis van een klinisch relevant verschil in ongunstige effecten.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
15 april 2019

Onze referentie
2019020335

Budget impact analyse

Rekening houdend met een patiëntenpopulatie van 1.000 patiënten (scenario 1) en de voorspelde substitutie percentages voor pitolisant, zal opname op lijst 1B van het GVS van pitolisant (Wakix®) bij narcolepsie met en zonder kataplexie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €1,88 miljoen in het derde jaar van vergoeding.

Anderzijds, uitgaand van een patiëntenpopulatie van 1.500 patiënten (scenario 2) en de voorspelde substitutie percentages voor pitolisant, zal opname op lijst 1B van het GVS van pitolisant (Wakix®) bij narcolepsie met en zonder kataplexie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,83 miljoen in het derde jaar van vergoeding.

Hierbij bestaat onzekerheid over een aantal parameters. De belangrijkste onzekerheden hebben betrekking op het aantal narcolepsiepatiënten in Nederland en de verdeling tussen narcolepsie met kataplexie (type 1) en narcolepsie zonder kataplexie (type 2), de gebruikte doseringen van pitolisant in de Nederlandse praktijk, de substitutiepercentages van natriumoxybaat door pitolisant en de vraag welk deel van de patiënten waarbij kataplexie momenteel niet behandeld wordt, na introductie van pitolisant wel behandeld zal worden.

Er is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Advies

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid komt pitolisant (Wakix®) niet in aanmerking voor opname op bijlage 1A. Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u om pitolisant (Wakix®) op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



GVS-rapport pitolisant (Wakix®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 25 februari 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015148610
Volgnummer	2019002005
Contactpersoon	Mw. P. (Pauline) Pasman
Auteur(s)	Mw. M.J.S. (Marijke) de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Pitolisant (Wakix®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied^[1, 11]—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—10
- 3.3 Beoordeling budgetimpact—10
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—10

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 10 december 2018 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel pitolisant (Wakix®).

1.1 Pitolisant (Wakix®)

Samenstelling^[1]

Wakix 4.5 mg filmomhulde tablet

Elke tablet bevat 5 mg pitolisanthydrochloride overeenkomend met 4,45 mg pitolisant.

Wakix 18 mg filmomhulde tablet

Elke tablet bevat 20 mg pitolisanthydrochloride overeenkomend met 17,8 mg pitolisant.

Geregistreerde indicatie^[1]

Wakix is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van narcolepsie met of zonder kataplexie ^[1]

Dosering^[1]

Pitolisant moet in de laagste werkzame dosis worden gebruikt, afhankelijk van de reactie en tolerantie van de individuele patiënt, volgens een opwaarts titratieschema, zonder de dosis van 36 mg/dag te overschrijden:

- Week 1: aanvangsdosis van 9 mg (twee tabletten van 4,5 mg) per dag.
- Week 2: de dosis mag worden verhoogd tot 18 mg (één tablet van 18 mg) per dag of verlaagd tot 4,5 mg (één tablet van 4,5 mg) per dag.
- Week 3: de dosis mag worden verhoogd tot 36 mg (twee tabletten van 18 mg) per dag.

De dosis kan op elk ogenblik worden verlaagd (tot 4,5 mg per dag) of verhoogd (tot 36 mg per dag) afhankelijk van de beoordeling van de arts en de reactie van de patiënt. De totale dagelijkse dosis moet worden toegediend als een enkelvoudige dosis 's morgens bij het ontbijt.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van pitolisant (Wakix®) stelt dat pitolisant niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het geneesmiddelvergoedingssysteem (GVS) en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv)

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 25 februari 2019.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Pitolisant is geregistreerd voor narcolepsie met en zonder kataplexie. Dit is een tweezijdige indicatie: De behandeling van narcolepsie **met** kataplexie en de behandeling van narcolepsie **zonder** kataplexie. Ongeveer 60-80%^[2-5] van de narcolepsie patiënten ervaart naast de overmatige slaperigheid overdag ook symptomen van kataplexie. Voor deze specifieke symptomen zijn andere 1^e keus middelen geïndiceerd. Te weten modafinil (opgenomen op bijlage 1A) bij overmatige slaperigheid overdag, en natriumoxybaat (GHB; opgenomen op bijlage 1B) bij narcolepsie met kataplexie^[6]. Daar narcolepsie met kataplexie de belangrijkste toepassing is voor pitolisant (60-80%), komt alleen natriumoxybaat in aanmerking voor toetsing van onderling vervangbaarheid.

Natriumoxybaat (ATC: N07XX04) heeft als indicatie^[11]: Behandeling van narcolepsie met kataplexie bij volwassen patiënten. Deze indicatie is gelijk aan de belangrijkste indicatie van pitolisant: narcolepsie met kataplexie. Naast natriumoxybaat worden ook TCA's en SSRI's gebruikt voor de behandeling van narcolepsie met kataplexie. Voorheen is echter al geconcludeerd dat natriumoxybaat niet onderlingvervangbaar is met TCA's ^[12]. De reden hiervoor was dat depressie de belangrijkste indicatie van de TCA's is en er geen aanwijzingen zijn voor werkzaamheid van natriumoxybaat bij depressie. Het indicatiegebied voor natriumoxybaat en TCA's is niet vergelijkbaar waardoor er dus alleen natriumoxybaat in aanmerking komt voor toetsing van onderlinge vervangbaarheid.

Conclusie:

Voor de toetsing van onderlinge vervangbaarheid met pitolisant komt natriumoxybaat in aanmerking.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*^[1, 11]

Natriumoxybaat (ATC: N07XX04) heeft als indicatie^[11]: Behandeling van narcolepsie met kataplexie bij volwassen patiënten. Deze indicatie is gelijk met de belangrijkste indicatie van pitolisant. Hier is dus sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied met natriumoxybaat.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Pitolisant wordt, net als natriumoxybaat, oraal toegediend.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Pitolisant (Wakix®) is, net natriumoxybaat, bestemd voor toepassing bij volwassenen.

Conclusie: Pitolisant en natriumoxybaat zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van pitolisant ten opzichte van natriumoxybaat. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt. Voor onderbouwing van onderstaande conclusies wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Gunstige effecten

Conclusie: de gunstige effecten van pitolisant komen overeen met die van natriumoxybaat.

Ongunstige effecten

Conclusie: de ongunstige effecten van pitolisant komen niet overeen met die van natriumoxybaat vanwege een klinisch relevant verschil in ongunstige eigenschappen. Het gaat daarbij voornamelijk om een verhoogd risico op ongunstige effecten die betrekking hebben op het centraal zenuwstelsel bij het gebruik van natriumoxybaat.

Toepasbaarheid

De toepasbaarheid van pitolisant is vergelijkbaar met die van natriumoxybaat.

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van pitolisant is groter dan dat van natriumoxybaat. Omdat patiënten voor een 2^e dosering wakker moeten worden (wekker zetten) tijdens de nachtelijke slaap.

Voor verdere onderbouwing wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen pitolisant en natriumoxybaat vanwege een klinisch relevant verschil in ongunstige effecten.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Pitolisant (Wakix®) is niet onderling vervangbaar met natriumoxybaat, die opgenomen is op lijst 1B.

2.3

Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan pitolisant (Wakix®) niet worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Bekeken moet worden of pitolisant in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Plaatsing op 1B vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de kosteneffectiviteit.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Voor de volledige beoordeling van de therapeutische waarde van pitolisant bij narcolepsie met en zonder kataplexie wordt verwezen naar het farmacotherapeutische rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Gunstige effecten

Conclusie m.b.t. indirecte vergelijkingen met natriumoxybaat

Pitolisant heeft een vergelijkbaar effect op het verlagen van de overmatige slaperigheid overdag en het verminderen van het aantal kataplexieaanvallen als natriumoxybaat bij patiënten met narcolepsie met kataplexie.

Conclusie m.b.t. indirecte vergelijkingen met combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil

De combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil is de meest relevante vergelijkende behandeling. Uit de indirecte vergelijking kom naar voren dat pitolisant een vergelijkbaar effect heeft op het verlagen van de overmatige slaperigheid overdag en het verminderen van het aantal kataplexieaanvallen als combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil bij patiënten met narcolepsie met kataplexie.

Ongunstige effecten

Conclusie m.b.t. indirecte vergelijkingen met natriumoxybaat

Behandeling met pitolisant resulteert in een significant, en klinisch relevant, lager risico op ongunstige effecten als de behandeling met natriumoxybaat bij patiënten met narcolepsie met kataplexie.

Conclusie m.b.t. indirecte vergelijkingen met combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil

Behandeling met pitolisant resulteert in een lager risico op ongunstige effecten als de behandeling met combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil bij patiënten met narcolepsie met kataplexie.

Ervaring

De ervaring met pitolisant is beperkt. De ervaring met modafinil en natriumoxybaat is ruim.

Toepasbaarheid

De toepasbaarheid van pitolisant en natriumoxybaat is in grote lijnen overeenkomstig, maar bij het gebruik van natriumoxybaat zijn er risico's op misbruik, onjuist gebruik en verslaving. Afhankelijkheid of misbruik van pitolisant is in preklinisch onderzoek niet aangetoond, maar ook niet uitgesloten aangezien er geen eindconclusie kon worden getrokken uit de preklinische studies bij muizen, apen en ratten.

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van pitolisant is groter dan dat van natriumoxybaat. Omdat patiënten voor een 2^e dosering wakker moeten worden (wekker zetten) tijdens de

nachtelijke slaap.

Conclusie therapeutische waarde:

Alles overwegende heeft pitolisant bij de behandeling van narcolepsie met kataplexie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil en ten opzichte van monotherapie met natriumoxybaat, op basis van een klinisch relevant verschil in ongunstige effecten.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Er is een vrijstelling voor de kosteneffectiviteitsanalyse gegeven.

3.3 Beoordeling budgetimpact

Rekening houdend met een patiëntenpopulatie van 1.000 patiënten (scenario 1) en de voorspelde substitutie percentages voor pitolisant, zal opname op lijst 1B van het GVS van pitolisant (Wakix®) bij narcolepsie met en zonder kataplexie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €1,88 miljoen in het derde jaar van vergoeding.

Anderzijds, uitgaande van een patiëntenpopulatie van 1.500 patiënten (scenario 2) en de voorspelde substitutie percentages voor pitolisant, zal opname op lijst 1B van het GVS van pitolisant (Wakix®) bij narcolepsie met en zonder kataplexie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,83 miljoen in het derde jaar van vergoeding.

Hierbij bestaat onzekerheid over een aantal parameters. De belangrijkste onzekerheden hebben betrekking tot het aantal narcolepsiepatiënten in Nederland en de verdeling tussen type 1 en 2, de gebruikte doseringen van pitolisant in de Nederlandse praktijk, de substitutiepercentages van natriumoxybaat door pitolisant in de Nederlandse praktijk en de vraag welk deel van de patiënten waarbij kataplexie momenteel niet behandeld wordt na introductie van pitolisant wel behandeld zal worden.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Pitolisant heeft bij de behandeling van narcolepsie met kataplexie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil en ten opzichte van monotherapie met natriumoxybaat. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten van €1,88 miljoen tot €2,83 miljoen in het derde jaar van vergoeding. Pitolisant (Wakix®) komt in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Pitolisant kan op bijlage 1B worden geplaatst. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten van €1,88 miljoen tot €2,83 miljoen in het derde jaar van vergoeding.

5 Literatuur

1. EMA. SmPC pitolisant (Wakix). 2016.
2. NVN. Webpagina Nederlandse Vereniging Narcolepsie. Geraadpleegd via <https://narcolepsie.nl/wat-is-narcolepsie/>.
3. SlaapcentrumSlingeland. Narcolepsie. Geraadpleegd via <https://slaapcentrum.slingeland.nl/kenniscentrum/Ziekte--Aandoening/Narcolepsie/837/853>.
4. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology* 2013; 12: 1068-75.
5. NVN, NHG and VSOP. Huisartsenbrochure Narcolepsie. 2011.
6. MC E (2011). Richtlijn behandeling slaapstoornissen.
7. EMA. SmPC methylfenidaat.
8. Zorginstituut (1999). Therapeutische waardebeoordeling Modiodal.
9. EMA. SmPC NL Modiodal.
10. Lehert P and Falissard B. Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis. *Sleep* 2018; 41.
11. EMA. SmPC natriumoxybaat (Mylan) NL.
12. Zorgverzekeringen Cv. CFH-rapport 06/07 gamma hydroxyboterzuur (Xyrem®). Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2006/03/09/gamma-hydroxyboterzuur-xyrem-bij-kataplexie-bij-narcolepsie>.



Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Wakix®) bij de behandeling van narcolepsie met en zonder kataplexie

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 2 april 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015148610
Volgnummer	2018064606
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M.J.S (Marijke) de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon -1

Samenvatting-5

1 Inleiding-9

- 1.1 Achtergrond-9
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek-13

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies -15

- 2.1 Zoekstrategie-15
- 2.2 Databases & websites-15
- 2.3 Selectiecriteria-15

3 Resultaten-17

- 3.1 Resultaten literatuursearch-17
- 3.2 Evidentie-18
- 3.3 Gunstige effecten-19
- 3.4 Ongunstige effecten-31
- 3.5 Ervaring-37
- 3.6 Toepasbaarheid-38
- 3.7 Gebruiksgemak-41
- 3.8 Eindconclusie therapeutische waarde-41

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas-43

- 4.1 Oud advies-43
- 4.2 Nieuw advies-43

5 Literatuur-45

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies-47

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies-49

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden-51

Bijlage 4: Baseline tabel-53

Bijlage 5. Risk of Bias (RoB) tabel pitolisant en combinatietherapie studies. -55

Bijlage 6: Forest plot MD ESS-score EPAR pitolisant^[12] HARMONY I en HARMONY CTP-57

Bijlage 7: Forest plot MD MWT EPAR pitolisant^[12] HARMONY I en HARMONY CTP-59

Bijlage 8: Forest plot MD en SMD MWT Black et al.^[20]-61

Bijlage 9: Forest plots met RR van ongunstige effecten pitolisant vs. combinatietherapie-63

Bijlage 10: Forest plot met RR van ongunstige effecten pitolisant vs. modafinil-65

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van pitolisant bij de behandeling van narcolepsie met en zonder kataplexie. Pitolisant is daarbij vergeleken met modafinil of natriumoxybaat op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van narcolepsie zonder kataplexie pitolisant een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van modafinil. Bij de behandeling van narcolepsie met kataplexie heeft pitolisant mogelijk een gunstiger effect ten opzichte van modafinil, op basis van een mogelijk klinisch relevant verschil in reductie van het aantal kataplexieaanvallen. Bij de behandeling van narcolepsie met kataplexie heeft pitolisant een therapeutische meerwaarde ten opzichte van combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil en ten opzichte van monotherapie met natriumoxybaat, op basis van een klinisch relevant verschil in ongunstige effecten.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van pitolisant.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 25 februari 2019 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Afkortingen

BI	Betrouwbaarheidsinterval
CGI-C	Clinical Global Impression of Change
CZS	Centraal Zenuw Stelsel
EDS	Excessive Daytime Sleepiness (overmatige slaperigheid overdag)
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESS	Epworth Sleepiness Scale
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
ITT	Intention To Treat
MCID	Minimal Clinically Important Difference - Minimaal klinisch relevant verschil
MD	Mean Difference
MWT	Maintenance of Wakefulness test
MSLT	Multiple Sleep Latency Test
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
PSG	Polysomnographic
RCT	Randomized controlled trial
SART	Test of Sustained Attention to Response Task
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SSRI	Selectieve Sereotonineheropnameremmers
TCA	Tricyclische antidepressivum
VSOP	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Narcolepsie is een zeldzame slaap-waakstoornis die wordt gekenmerkt door dagelijks aanwezige klachten van overmatige slaperigheid, zich uitend in (onweerstaanbaar) in slaap vallen overdag (oftewel Excessive Daytime Sleepiness: EDS). Daarnaast kan een heel symptomen complex aanwezig zijn bestaande uit een verstoord slaappatroon, kataplexie, hypnagoge hallucinaties en slaapparalyse.^[1]

Het hypocretinesysteem regisseert het slaap-waakritme. Narcolepsie wordt veroorzaakt door een tekort aan de neurotransmitter hypocretine in de hersenen. Er wordt gedacht dat er een auto-immuun etiologie achter zit, maar hier is nog geen bewijs voor.^[2] Door het wegvallen van het hypocretinesysteem (controlerende systeem) is het niet meer mogelijk langdurig achtereen wakker te zijn, maar evenmin om langdurig te slapen. Narcolepsie wordt vaak niet of pas laat herkend. ^[2, 1] Het *International Classification of Sleep Disorders (ICDS-3)* maakt onderscheid in narcolepsie **zonder** kataplexie (Type 2) en narcolepsie met EDS **met** kataplexie (Type 1)^[3]. Type 1 wordt gekenmerkt door hypocretine-1 deficiëntie in de cerebrospinale vloeistof (hersenvocht).

1.1.2 Symptomen

Het meest kenmerkende symptoom van narcolepsie is overmatige slaperigheid overdag (ook wel: *excessive daytime sleepiness/EDS* of hypersomnie). Dit houdt in dat patiënten zich de hele dag door slaperig voelen en episodes van onbedwingbare slaap kennen, wat zich op dagelijkse basis uit. Kataplexie is het tweede meest voorkomende symptoom en betreft een plotselinge daling in de spiertonus van de skeletspieren, waarbij men wel geheel bij bewustzijn blijft. ^[2, 1] Deze spierverslapping of -verlamming wordt getriggerd door emoties. Uitlokkende factoren kataplexie: Uitbundig lachen, het maken van scherpe opmerkingen of het vertellen van een grapje. Maar ook emoties als boosheid en opwinding kunnen kataplexie aanvallen uitlokken.^[4]

Daarnaast zijn ook hallucinaties en slaapparalyse voorkomende symptomen van narcolepsie. Deze symptomen zijn echter minder specifiek en niet essentieel voor de diagnose, want narcolepsie kan ook zonder deze begeleidende symptomen voorkomen ^[5] Narcolepsie wordt gezien als een symptomen complex, wat verschillend is voor elke patiënt. Daar de pathogenese van narcolepsie nog grotendeels onbekend is, richt de behandeling zich op vermindering van de specifieke symptomen.^[6] Overige symptomen zijn depressie, verminderde vigilantie, aandachtsproblemen, vermoeidheid, verminderde kwaliteit van leven^[1]

1.1.3 Incidentie / Prevalentie

Exacte getallen voor de incidentie en prevalentie van narcolepsie in Nederland ontbreken. Echter, eerdere studies hebben aangetoond dat de prevalentie bij volwassenen (18 jaar en ouder) in de Europese Unie tussen 0,02-0,05% procent van de bevolking ligt, met als beste schatting 0,02%^[7]. Omgerekend naar de Nederlandse populatie (vooral volwassenen), geeft dit een prevalentie van 2.700-6.750 patiënten.

Narcolepsie is ondergediagnosticeerd in de Nederlandse praktijk onder andere door een gebrek aan herkenning van de symptomen door artsen, het ontbreken van een diagnostisch narcolepsie instrument en de aanwezigheid van fysieke en neuropsychiatrische comorbiditeiten^[8]. Als gevolg hiervan wordt het aantal patiënten in de klinische praktijk geschat als substantieel lager dan 2.700, maar overeenstemming over het specifieke aantal ontbreekt. In een brochure over narcolepsie die door onder andere het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) werd ontwikkeld wordt het aantal patiënten op 1.000 ingeschat^[1]. Echter, deze inschatting is niet gebaseerd op wetenschappelijke studies en er is mogelijk sprake van onderdiagnostiek. Anderzijds, heeft het Zorginstituut in de beoordeling van een vergelijkend middel, natriumoxybaat het aantal op 1.500 ingeschat^[9]. Op basis van geneesmiddelengebruik in Nederland en België en gebaseerd op klinische opinie wordt het aantal gediagnosticeerde en behandelde patiënten in Nederland tussen de 900 en 1200 patiënten geschat.

1.1.4

Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Een Nederlandse richtlijn vanuit de beroepsgroep ontbreekt. Wel is er een richtlijn vanuit het Erasmus MC (2011)^[6] en is er een Europese EFNS richtlijn (2011)^[2] voor narcolepsie. De standaardbehandeling voor narcolepsie valt in beide richtlijnen uiteen in twee belangrijke componenten met daarvoor een verschillende keus in standaardbehandeling. Het Erasmus Medisch Centrum heeft onderstaande tabel (tabel 1.) gepubliceerd in de richtlijn behandeling slaapstoornissen. Hierin wordt, wanneer hypersomnie (EDS) op de voorgrond staat, modafinil, methylfenidaat en natriumoxybaat genoemd. Waarbij modafinil de eerste keuze is. Wanneer kataplexie op de voorgrond staat is natriumoxybaat de eerste keuze. Het tricyclische antidepressivum (TCA) clomipramine en de selectieve sereotonineheropnameremmers (SSRI's) fluvoxamine en fluoxetine worden ook als effectieve behandel opties genoemd en ingezet, maar deze middelen zijn hier niet voor geregistreerd.

Tabel 1. Medicamenteuze behandeling van narcolepsie richtlijn Erasmus MC 2011^[6]

<i>Medicament</i>	<i>Dosering/dag</i>	<i>Effectiviteit</i>		
		<i>Hypersomnie</i>	<i>Kataplexie</i>	<i>Hallucinaties/ slaaparalyse</i>
Modafinil	100-400 mg	Hoog (Eerste keus)	Laag	Laag
Methylphenidaat	10-60 mg	Hoog	Laag	Laag
Clomipramine	10-75 mg	Laag	Hoog	Mogelijk
Fluvoxamine	50-150 mg	Mogelijk	Hoog	Mogelijk
Fluoxetine	20-40 mg	Mogelijk	Hoog	Mogelijk
Natriumoxybaat	4.5-9 g/nacht	Hoog	Hoog (Eerste keus)	Mogelijk

Op 10 december 2015 heeft het Zorginstituut, geadviseerd door de Wetenschappelijk Advies Raad (WAR) een wetenschappelijk advies (WA) over pitolisant gegeven, op verzoek van Bioprojet Pharma ter voorbereiding op de GVS-aanvraag.^[10] De conclusie van het WA was voor de vergelijkende behandeling: modafinil bij narcolepsie zonder kataplexie en natriumoxybaat bij narcolepsie met kataplexie. De EFNS richtlijn meldt dat het combineren van natriumoxybaat met modafinil in het algemeen succesvoller is dan monotherapie. Indien literatuur beschikbaar is waarin pitolisant (Wakix®) met een dergelijke combinatietherapie wordt vergeleken is het raadzaam dit ook mee te nemen ter ondersteuning van de gegevens.

Vanuit de WAR kwam naar voren dat de vergelijkende behandeling afhangt van de symptomen van narcolepsie waarvoor een effect wordt geclaimd. De symptomen kunnen in verschillende samenhang voorkomen/overlappen. In feite moet een symptoomcomplex behandeld worden;

1. "excessive daytime sleepiness" (oftewel slaperigheid overdag; modafinil is geregistreerd, maar ook off-label amphetamine, metamphetamine, dextroamphetamine, methylfenidaat, TCA's, SSRS's, SNRI's, natriumoxybaat [GHB; Xyrem])
2. kataplexie (natriumoxybaat [GHB; Xyrem] is geregistreerd, off-label selegiline, TCA's, SSRI's),
3. slaaparalyse (off-label TCA's, SSRI's)
4. hypnagoge en hypnopompe hallucinaties (off-label TCA's, SSRI's)

In de praktijk blijkt dat bij narcolepsie zonder kataplexie (type 2) de voorkeur uitgaat naar monotherapie met modafinil of met methylfenidaat. Bij narcolepsie mét kataplexie (type 1) gaat de voorkeur uit naar een tweevoudige combinatietherapie van een middel voor de behandeling van EDS en een middel voor de behandeling van kataplexie. Dit komt overeen met de Europese EFNS richtlijn, waarin ook de combinatietherapie wordt genoemd waarvan wordt vermeld dat dit in het algemeen succesvoller kan zijn^[2]. Natriumoxybaat is als enige middel in Nederland geregistreerd voor de behandeling van kataplexie^[2]. Bij narcolepsie mét kataplexie wordt natriumoxybaat vaak gecombineerd met modafinil of methylfenidaat. Off-label worden ook TCA's en SSRI's gebruikt tegen kataplexie. Monotherapie met modafinil of methylfenidaat wordt, in mindere mate, ook ingezet.

Modafinil, methylfenidaat en natriumoxybaat worden ook genoemd in een artikel uit het Nederlandse Tijdschrift voor Geneeskunde uit 2007^[11]. Daarnaast wordt benoemd dat kataplexie van oudsher wordt behandeld met TCA's of SSRI's, hoewel ze hiervoor niet geregistreerd zijn (tweedelijns).^[11, 2]

Het doel van de behandeling is het reduceren en elimineren van symptomen en het verbeteren van de slaap en kwaliteit van leven.

Conclusie:

Volgens de richtlijn van het Erasmus MC en het Wetenschappelijk advies, wat overeenkomt met de EFNS richtlijn en het bovengenoemde artikel uit het Nederlandse Tijdschrift van de Geneeskunde, zijn modafinil en natriumoxybaat de eerste keus middelen bij narcolepsie. Bij narcolepsie wordt echter een symptomencomplex behandeld. Waarbij vaak een combinatie van deze eerste keus middelen wordt gegeven. Daarom zal ook deze combinatietherapie van modafinil en natriumoxybaat worden meegenomen als vergelijkende behandeling.

1.1.5 *Pitolisant (Wakix®) filmomhulde tabletten*

1.1.5.1 Geregistreerde indicatie^[12]

Pitolisant (Wakix®) is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van narcolepsie met en zonder kataplexie.

1.1.5.2 Dosering^[12]

Pitolisant moet in de laagste werkzame dosis worden gebruikt, afhankelijk van de reactie en tolerantie van de individuele patiënt, volgens een opwaarts titratieschema, zonder de dosis van 36 mg/dag te overschrijden:

- Week 1: aanvangsdosis van 9 mg (twee tabletten van 4,5 mg) per dag.
- Week 2: de dosis mag worden verhoogd tot 18 mg (één tablet van 18 mg) per dag of verlaagd tot 4,5 mg (één tablet van 4,5 mg) per dag.

- Week 3: de dosis mag worden verhoogd tot 36 mg (twee tabletten van 18 mg) per dag.

De dosis kan op elk ogenblik worden verlaagd (tot 4,5 mg per dag) of verhoogd (tot 36 mg per dag) afhankelijk van de beoordeling van de arts en de reactie van de patiënt. De totale dagelijkse dosis moet worden toegediend als een enkelvoudige dosis 's morgens bij het ontbijt.

1.1.5.3 Werkingsmechanisme^[12]

"Pitolisant is een krachtige, oraal actieve histamine H3-receptorantagonist/inverse agonist die door blokkering van histamine-autoreceptoren, de activiteit bevordert van histaminerge-neuronen van de hersenen, dit is een groot arousalstelsel met wijdverspreide projecties naar alle delen van de hersenen. Pitolisant moduleert ook verschillende neurotransmittersystemen, waardoor de afgifte van acetylcholine, noradrenaline en dopamine in de hersenen wordt verhoogd. Er werd echter geen toename van de afgifte van dopamine in het striatale complex, waaronder de nucleus accumbens, aangetoond voor pitolisant."

1.1.5.4 Bijzonderheden^[12]

Pitolisant is een weesgeneesmiddel en omdat het een nieuwe actieve stof betreft staat het onder additionele monitoring^[13]. (Richtlijn vanuit de EMA stelt dat vanaf 1 januari 2011 voor alle nieuwe actieve stoffen additionele monitoring status wordt afgegeven^[14])

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van pitolisant (Wakix®) bij narcolepsie met en zonder kataplexie vergeleken met combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil of monotherapie met natriumoxybaat of monotherapie met modafinil?

Tabel 1. PICO voor de beoordeling van pitolisant (Wakix®)

Patiëntenpopulatie	Narcolepsie met en zonder kataplexie		
Interventie	Pitolisant		
Controle-Interventie	Modafinil + Natriumoxybaat	Natriumoxybaat	Modafinil
Cruciale uitkomstmaten	ESS, MWT, kataplexie*, Kwaliteit van Leven ernstige interventie-gerelateerde bijwerkingen, stakers als gevolg van ongunstige effecten		
Relevante follow-up	Positieve effecten: 8 weken Negatieve effecten: langer		
Studiedesign	RCT		

1.2.2 Patiëntenpopulatie

Volgens de geregistreerde indicatie^[12]: Volwassen patiënten met narcolepsie met en zonder kataplexie.

1.2.3 Interventie

Pitolisant (Wakix®)

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

De standaardbehandeling voor narcolepsie valt in beide richtlijnen uiteen in twee belangrijke componenten (EDS en kataplexie) met daarvoor een verschillende keus in standaardbehandeling. Daar de fabrikant een effect claimt op zowel narcolepsie zonder kataplexie (en dus een effect op EDS) en narcolepsie met kataplexie zal voor beide componenten de vergelijkende behandeling worden afgeleid uit de meest recente richtlijnen voor narcolepsie (zie paragraaf 1.1.5). Voor de behandeling van narcolepsie zonder kataplexie (waarbij dus EDS op de voorgrond staat) is het eerste keus middel modafinil.^[6] Voor de behandeling van narcolepsie met kataplexie is het eerste keus middel natriumoxybaat.^[5] Daarbij moet worden opgemerkt dat narcolepsie met of zonder kataplexie een symptomencomplex betreft wat meestal met combinatietherapie wordt behandeld. Daarom wordt in deze beoordeling ook de combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil meegenomen als vergelijkende behandeling.

1.2.5 Relevante uitkomstmaten

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

De ESS en de Maintenance of Wakefulness Test (MWT) beschouwen we als cruciale uitkomstmaten. Samen met de multiple sleep latency test (MSLT) zijn dit de drie meest gebruikte testen om de mate van EDS vast te stellen. Uit onderzoek blijkt dat de ESS en de MWT de beste testen zijn om narcolepsie van normale slaperigheid overdag te kunnen onderscheiden.^[15] De ESS is een eenvoudige vragenlijst om de mate van EDS vast te stellen. Deze wordt door de patiënt zelf ingevuld en is dus subjectief. Er worden 8 vragen beantwoord en hieruit volgt een score van 0-24.^[16] 0 tot 8 wordt beschouwd als normaal, 9 tot 12 als milde, 13 tot 16 als matige en hoger dan 16 als ernstige slaperigheid.

In de pivotal studies uit de EPAR^[12] wordt 3 punten verschil in ESS-score als klinisch relevant beschouwd.

1.2.5.1 Maintenance of Wakefulness Test (MWT)

In deze test zit de patiënt in bed, rustend tegen kussens in een stille kamer met wat gedimd licht. De patiënt krijgt de opdracht om zo lang mogelijk wakker te blijven. Tijdens het onderzoek wordt een EEG van de hersenactiviteit gemaakt waaruit wordt bepaald na hoeveel minuten de patiënt in slaap gevallen is (gedefinieerd als 3 opeenvolgende periode van 30 seconden van fase 1 slaap of 30 seconde van slaapfase 2, 3 of 4 of *rapid eye movement* slaap.^[15] Er zijn twee varianten van de test, de MWT van 20 minuten (MWT20) en de MWT van 40 minuten (MWT40). De resultaten van deze test zijn objectief en in combinatie met de subjectieve ESS het meest volledig om de effectiviteit op EDS te meten.^[17]

1.2.5.2 Kataplexie

De verandering in het aantal kataplexie aanvallen wordt ook gezien als cruciale uitkomstmaat. Deze wordt gemeten in het aantal gehele of partiele aanvallen per dag of per week die de patiënt heeft ervaren, deze worden door de patiënt zelf gedocumenteerd

1.2.5.3 Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven beschouwen we als cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie).

1.2.5.4 Interventie-gerelateerde ongunstige effecten

De incidentie interventie-gerelateerde ongunstige effecten beschouwen we als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geven we een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden.

1.2.5.5 Stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van (interventie-gerelateerde) ongunstige effecten nemen we mee als cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert het Zorginstituut bij een relatief risico (RR) de default grenswaarde 0,75 en 1,25. Bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD) is de default grenswaarde -0,5 en +0,5.

1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Pitolisant is een symptoom bestrijdend geneesmiddel, het effect op de positieve uitkomstmaten ESS, MWT en kataplexie is binnen enkele weken te meten. Daar het een chronische ziekte betreft zouden effectiviteitsstudies met een langere follow-up gewenst zijn. Om inzicht te krijgen in de ernstigere interventie-gerelateerde ongunstige effecten is ook een langere follow-up gewenst.

1.2.7 *Vereiste methodologische studiegenmerken*

Een direct vergelijkende gerandomiseerde studie van pitolisant met de behandelingen waarmee moet worden vergeleken is wenselijk. Echter betreft dit een zeldzame aandoening met verschillende mogelijke vergelijkende therapieën, indirecte vergelijkingen worden derhalve ook meegenomen in de beoordeling.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen:

1. pitolisant OR BF2.649 AND modafinil AND (*sodium oxybate*) OR GHB AND *narcolepsy* AND *clinical trial*
 - 1a. pitolisant OR BF2.649 AND *narcolepsy* AND *clinical trial*
 - 1b. modafinil AND (*sodium oxybate*) OR GHB AND *narcolepsy* AND *clinical trial*
2. pitolisant OR BF2.649 AND (*sodium oxybate*) OR GHB AND *narcolepsy* AND *clinical trial*
 - 2a. (*sodium oxybate*) OR GHB AND *narcolepsy* AND *clinical trial*
3. pitolisant OR BF2.649 AND modafinil AND *narcolepsy* AND *clinical trial*

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library zonder periode restricties op 10 januari 2019

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte richtlijnen en standpunten omtrent narcolepsie met en zonder kataplexie: richtlijnen database.nl, NHG-standaard, EFNS, NTVG, Erasmus MC.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusie

- 1) Richtlijnen van vakverenigingen
- 2) Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met placebo. Beperkt tot fase 2 en 3 waarvan patiëntpopulatie, interventie, comparator, uitkomsten en follow-upduur overeenkomen met de criteria die zijn toegelicht bij paragraaf 1.2.2 t/m 1.2.6.
- 3) Meta-analyses

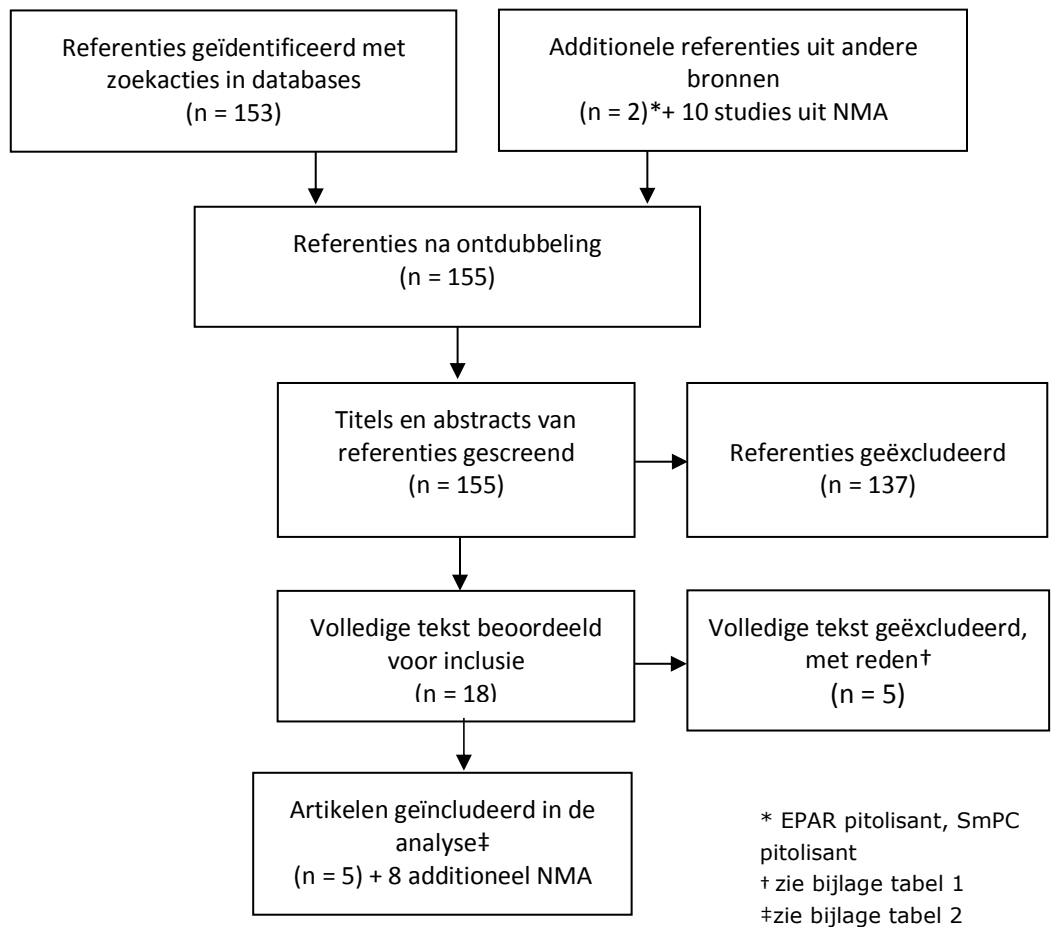
Exclusie

- 1) Congresbijdragen;
- 2) Beschouwende artikelen (*'state of the art'*, niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Figuur 1: Flowchart literatuursearch



Er zijn 4 studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

De EPAR en de SmPC zijn bij voorbaat geïncludeerd. Gescreende websites leverden een richtlijn van het Erasmus MC op.

3.2 Evidentie

3.2.1 **INDIRECTE VERGELIJKING: Pitolisant (HARMONY I^[18] en HARMONY CTP^[19]) vs. combinatietherapie natriumoxybaat en modafinil (Black et al. 2006^[20])**

Er zijn geen RCT's beschikbaar die een directe vergelijking maken tussen pitolisant en natriumoxybaat en modafinil. Het is daardoor noodzakelijk een indirecte vergelijking te maken tussen pitolisant vs. placebo en combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil vs. placebo.

Pitolisant vs. placebo: HARMONY I (Dauvelliens et al., 2013^[18]), HARMONY CTP (Szakacs et al., 2017^[19])

De werkzaamheid van pitolisant werd in deze twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studies vergeleken met placebo (zie bijlage 1 voor een overzicht van de geïnccludeerde studies). In de HARMONY I studie werd ook de non-inferioriteit van pitolisant vs. modafinil getoetst. De inclusiecriteria voor de HARMONY I studie was een ESS-score >14, in de HARMONY CTP studie was dit >12. In de HARMONY I studie was de aanwezigheid van kataplexie geen inclusie criterium, in de HARMONY CTP studie werden alleen patiënten geïnccludeerd met drie of meer kataplexie aanvallen per week. Zodoende bevatte de HARMONY I studie patiënten met en zonder kataplexie en de HARMONY CTP studie alleen patiënten MET kataplexie. Psychostimulerende medicatie werd in beide studies voor aanvang van de studie gestopt. Anti-kataplexiemedicatie (natriumoxybaat en antidepressiva) konden in beide studies worden gecontinueerd. De behandelduur was 8 weken in de HARMONY I en 7 weken in de HARMONY CTP trial. De dosering van pitolisant in de HARMONY I en HARMONY CTP studie was 10, 20 of 40 mg. Waarvan in de eerste 3 weken op basis van flexibele dosering, bepaald door de onderzoekers, afhankelijk van individuele klinische effectiviteit en veiligheid van de behandeling (pitolisant: 10 mg of 20 mg of 40 mg oraal per dag). Daarna volgde een periode van stabiele dosering en een wash-out van een week met placebo. Naast de verschillen in patiënten populaties (HARMONY I: narcolepsie met en zonder kataplexie HARMONY CTP: narcolepsie met kataplexie), zijn geen relevante verschillen in de baselinekarakteristieken van deze twee studies. De baselinegegevens van de studies zijn te vinden in bijlage 3.

Combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil vs. placebo: Black et al. 2006^[20]

In deze multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij volwassenen met narcolepsie werd de werkzaamheid van natriumoxybaat, modafinil en combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil beoordeeld. Inclusiecriteria waren narcolepsie diagnose volgens de International Classification of Sleep Disorder (ICSD)-criteria. Kataplexie was in deze studie geen inclusie criterium. De onderzoekspopulatie bevatte dus narcolepsie patiënten met en zonder kataplexie. Voorafgaand aan de studie moesten patiënten zijn ingesteld op stimulerende medicatie voor EDS voor tenminste 3 maanden en voor tenminste 1 maand stabiele dosering van modafinil (200-600 mg/dag). Patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1:1) en kregen ofwel placebo ofwel natriumoxybaat ofwel modafinil ofwel natriumoxybaat+modafinil. De behandeling duurde 8 weken en na 4 weken werd de initiële dosering van natriumoxybaat (6g) verhoogd naar 9 g. De dosering van modafinil was tijdens de gehele studieduur stabiel en op geleide van de vooraf vastgestelde dosering tussen de 200-600 mg per dag. De baselinegegevens van de studie zijn te vinden in bijlage 3.

3.2.2 **INDIRECTE VERGELIJKING: Pitolisant vs. natriumoxybaat (NMA^[21])**

Er zijn geen RCT's beschikbaar die een directe vergelijking maken tussen pitolisant en natriumoxybaat. Het is daardoor noodzakelijk een indirecte vergelijking te maken tussen pitolisant vs. placebo en natriumoxybaat vs. placebo.

NMA

In deze netwerkanalyse zijn alle RCTs die de effectiviteit en veiligheid van modafinil, natriumoxybaat en pitolisant hebben vergeleken in narcolepsie patiënten met en zonder kataplexie geanalyseerd. Hiervoor is een literatuuronderzoek gedaan om vervolgens in een netwerk meta-analyse alle effectiviteit en veiligheid data van meerdere behandelingen, meerarmige studies en behandelbeslissingen te analyseren met een random model wat uitging van heterogeniteit tussen de studies, en corrigeerde voor meerarmige studies. Er zijn 14 RCT's geïncludeerd waarin de geneesmiddelen pitolisant (20-40 mg/d), modafinil (200-400 mg/d) en natriumoxybaat (6 en 9 g/d) zijn onderzocht. Voor 12/14 studies werd heterogeniteit aangetoond voor bijna alle eindpunten.

3.2.3 **DIRECTE VERGELIJKING: Pitolisant vs. modafinil (HARMONY I^[18])**

Voor de vergelijking van pitolisant vs. modafinil wordt primair de direct vergelijkende HARMONY I studie gebruikt. De NMA publiceert ook data betreffende de effectiviteit en veiligheid van modafinil, deze worden als ondersteunend bewijs meegenomen in de discussie sessie.

In de EPAR van pitolisant is de HARMONY I studie een van de pivotal studies. HARMONY I is een niet-inferioriteitsstudie, waarin de opzet van de studie was om superioriteit van pitolisant vs. placebo aan te tonen, en niet-inferioriteit van pitolisant vs. modafinil. De effecten zijn in de EPAR gepubliceerd welke tot stand zijn gekomen m.b.v. Analysis of Covariance (ANCOVA) op finale ESS gecorrigeerd voor de baseline ESS. Dit werd gedaan met een mixed lineair model.

HARMONY I (Dauvelliens et al., 2013)

Deze studie staat al beschreven onder 3.2.1, voor de modafinil arm werd een dosering van 100, 200 of 400 mg gebruikt. Waarvan in de eerste 3 weken op basis van flexibele dosering, bepaald door de onderzoekers, afhankelijk van individuele klinische effectiviteit en veiligheid van de behandeling (modafinil: 100 mg of 200 mg of 400 mg oraal per dag). Daarna volgde een periode van stabiele dosering.

3.3 **Gunstige effecten**

3.3.1 **INDIRECTE VERGELIJKING: Pitolisant (HARMONY I^[18] en HARMONY CTP^[19]) vs. combinatietherapie natriumoxybaat en modafinil (Black et al. 2006^[20])**

EPWORTH SLEEPINESS SCALE (ESS) (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

De pitolisant studies rapporteren geometrische gemiddelde verschillen (mean differences (MD)) voor de ESS vragenlijst. In de Black et al. studie zijn alleen pre- en post interventie aritmetische gemiddelden gerapporteerd en geen MD. In zowel de HARMONY I als de HARMONY CTP studie wordt een significant effect van pitolisant vs. placebo aangetoond. Bij poolen volgt een significant MD van -3,39 punten (95% BI: -4,70; -2,08) op de ESS vragenlijst (schaal 0-24, waar een lagere score duidt op een verbetering) voor pitolisant vs. placebo. Uit de Black et al. studie worden alleen pre- en postdata gerapporteerd (pre-post combinatietherapie natriumoxybaat met modafinil: 15,0-11,0; pre-post placebo: 16,0-16,0) met een p-waarde voor natriumoxybaat met modafinil vs. placebo van <0,001.

conclusie: Behandeling met pitolisant heeft waarschijnlijk een klinisch relevant effect op de ESS. Combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil heeft een statistisch significant effect op de ESS maar het is niet bekend wat het gemiddelde verschil in effect is met placebo. Een indirecte vergelijking tussen pitolisant en combinatietherapie van natriumoxybaat met modafinil in patiënten met narcolepsie met kataplexie is derhalve niet te maken, doordat de uitkomsten verschillend zijn gerapporteerd.

MAINTENANCE OF WAKEFULNESS TEST (MWT) (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

In de EPAR van pitolisant wordt een MD voor pitolisant vs. placebo in MWT gerapporteerd van 5,7 minuten (95% BI: 0,9; 10,4). Dit zijn alleen de uitkomsten van de HARMONY I trial. Voor de HARMONY CTP trial zijn deze MD gegevens in minuten niet voor handen. De specifieke gegevens die nodig zijn om een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) voor pitolisant vs. placebo in MWT te berekenen, ontbreken. Voor de combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil vs. placebo is een MD berekend van 5,4 minuten (95% BI: 3,6; 7,2) en een SMD van 1,11 (95% BI: 0,71; 1,52) (zie bijlage 7 voor de forest plot).

Conclusie: Bij patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie heeft behandeling met pitolisant een statistisch significant effect op de Maintenance of Wakefulness Test (MWT.) Voor de combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil wordt een klinisch relevante verbetering aangetoond in het aantal minuten dat de patiënt tijdens de MWT wakker kan blijven ten opzichte van placebo.

KATAPLEXIE AANVALLEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

De Black et al. Studie vermeldt geen data betreffende deze uitkomstmaat. Daarom is een directe vergelijking tussen de effectiviteit van pitolisant vs. combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil op het aantal kataplexieaanvallen niet te maken.

De indirecte vergelijking van pitolisant vs. combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil staat uitgewerkt in de GRADE tabel 3. op pagina 23.

Discussie

In deze indirecte vergelijking zijn in de pitolisant arm de resultaten van de HARMONY I en de HARMONY CTP trial gepoold. Deze studies hadden zeer overeenkomstige studiepopulaties (zie bijlage 4. voor de baselinekarakteristieken). De opzet van de studies was ook overeenkomstig. Bij het poolen was geen heterogeniteit ($I^2=0\%$). De gepoolde uitkomst op de ESS vragenlijst laat een daling van 3,4 punten zien. Dat houdt in dat de patiënt zijn slaperigheid overdag, op een schaal van 24 punten, met 3,4 vindt afgenomen na behandeling met pitolisant in vergelijking bij patiënten die zijn behandeld met placebo. Afname van 3,0 punten op de ESS wordt gezien als klinisch relevant. Voor combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil is alleen aangetoond dat er een significant effect is wanneer er wordt vergeleken met placebo. Er is dan ook geen uitspraak te doen over het effect van pitolisant ten opzichte van combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil op de ESS in patiënten met narcolepsie met kataplexie.

De in de EPAR gepubliceerde resultaten van de HARMONY I trial rapporteren een effect van pitolisant vs. placebo op de MWT van 5,7 minuten (95% BI: 0,9; 10,4). (In de HARMONY CTP wordt geen MD in minuten gerapporteerd dus deze studie is uit deze vergelijking gelaten). Dit komt overeen met het effect wat wordt gepubliceerd in de Black et al. studie voor combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil (5,4 minuten 95% BI: 3,6; 7,2). Daar deze betrouwbaarheidsintervallen elkaar overlappen kan worden gesteld dat de effectiviteit van pitolisant waarschijnlijk gelijk is met die van combinatietherapie van natriumoxybaat met modafinil in patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie. Voor de pitolisant vs. placebo vergelijking is geen SMD te berekenen,

maar de berekende SMD van combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil (1,11 95% BI: 0,71; 1,52) laat een klinisch relevant effect zien.

3.3.2 **INDIRECTE VERGELIJKING: Pitolisant vs. natriumoxybaat (NMA^[21])**

Daar er geen enkele direct vergelijkende RCT is waar pitolisant met natriumoxybaat is vergeleken, maar er wel een NMA voor handen is waarin pitolisant en natriumoxybaat indirect met elkaar worden vergeleken is deze meegenomen in de beoordeling.

EPWORTH SLEEPINESS SCALE (ESS) (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

Uit de NMA volgt een verschil tussen behandeling van pitolisant vs placebo op de ESS vragenlijst (schaal 0-24, waar een lagere score duidt op een verbetering) van -3,05 punten (95% BI: -5,24; -0,85). Voor natriumoxybaat vs. placebo is dit verschil -2,94 punten (95% BI: -5,04; -0,85). Wanneer deze *pairwise* met elkaar worden vergeleken geeft dit een p-waarde van $p=0,90$.

Conclusie: De verlaging van de ESS score bij behandeling met pitolisant vs. placebo is klinisch relevant (-3,0 punten op de ESS score wordt gezien als klinisch relevant) De werkzaamheid van pitolisant vs. natriumoxybaat op de ESS verschilt niet significant van elkaar.

MAINTENANCE OF WAKEFULNESS TEST (MWT) (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

Voor de MWT wordt in de NMA een verschil tussen pitolisant vs placebo gerapporteerd van 4,88 minuten (95% BI: 0,57; 9,20). Voor de vergelijking tussen natriumoxybaat vs. placebo is dit 3,27 minuten (95% BI: -0,79; 7,33). Wanneer deze *pairwise* met elkaar worden vergeleken geeft dit een p-waarde van $p=0,59$. **Conclusie:** De verbetering in de MWT bij behandeling met pitolisant vs. placebo is statistisch significant. Dit houdt in dat er verbetering is aangetoond in het aantal minuten dat de patiënt tijdens de MWT wakker kan blijven ten opzichte van placebo. De werkzaamheid van pitolisant vs. natriumoxybaat op de MWT verschilt niet significant van elkaar.

KATAPLEXIE AANVALLEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

Het verschil in reductie van de ratio van het wekelijkse aantal kataplexie aanvallen die volgt uit de vergelijking pitolisant vs. placebo uit de NMA is -0,52 (95% BI: -0,90; -0,13). Dit houdt in dat de behandeling met pitolisant resulteert in een puntschatter van meer dan 50% reductie in het aantal wekelijkse kataplexie aanvallen. Voor natriumoxybaat vs. placebo is dit -0,41 (95% BI: -0,79; -0,03) en dus 40% reductie in het wekelijkse aantal kataplexie aanvallen. Wanneer deze *pairwise* met elkaar worden vergeleken geeft dit een p-waarde van $p=0,70$. **Conclusie:** De verlaging van het aantal wekelijkse kataplexie aanvallen bij behandeling met pitolisant vs. placebo is statistisch significant. De werkzaamheid van pitolisant vs. natriumoxybaat op het aantal kataplexie aanvallen verschilt niet significant van elkaar.

Discussie

Wanneer de effectiviteit van pitolisant¹ vs. placebo op de ESS wordt vergeleken met natriumoxybaat vs. placebo worden zeer overeenkomstige klinisch relevante effecten gevonden. (MD: -3,05 (95% BI: -5,24; -0,85) vs. -2,94 (95% BI: -5,04; -0,85)). Daar de betrouwbaarheidsintervallen van deze behandelingen grotendeels met elkaar overlappen is het aannemelijk dat beiden een gelijkwaardig klinisch relevant effect hebben op de ESS. Voor de MWT geldt dat de puntschatter van pitolisant vs placebo een mogelijk groter effect op de MWT suggereert dan

¹ De maximale dosering van pitolisant in de HARMONY studies was 40 mg, wat hoger is dan de in de SmPC aanbevolen dosering van 36 mg. De effecten van pitolisant tov de vergelijkende behandeling kunnen daarom (in kleine mate) overschat zijn.

natriumoxybaat vs. placebo (MD: 4,88 (95% BI: 0,57; 9,20) vs. 3,27 (95% BI: -0,79; 7,33)), maar de betrouwbaarheidsintervallen overlappen in grote mate waardoor het niet in de rede ligt dat er een klinisch relevant verschil bestaat. Hieruit kan een gelijkwaardig effect op MWT van pitolisant en natriumoxybaat in patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie op MWT worden geconcludeerd. Ook de werking van beide middelen op het aantal kataplexie aanvallen is overeenkomstig (MD: -0,52 (95% BI: -0,90; -0,13) vs. -0,41 (95% BI: -0,79; -0,03)).

Het is niet uit te sluiten dat pitolisant als "add-on" zou kunnen worden gebruikt, maar hier is geen gepubliceerd bewijs voor.

3.3.3 **DIRECTE VERGELIJKING: Pitolisant vs. modafinil (HARMONY I^[18])**

EPWORTH SLEEPINESS SCALE (ESS) (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

De MD voor de behandeling met pitolisant vs. placebo is -3,33 punten (95% BI: -5,83; -0,83)^[12]. De MD voor de behandeling met pitolisant vs. modafinil is 0,12 punten (95% BI: -2,5; 2,7)^[12].

Conclusie: Het effect op de ESS is bij behandeling met pitolisant waarschijnlijk [bewijs van middelmatige kwaliteit] non-inferieur aan behandeling met modafinil.

MAINTENANCE OF WAKEFULNESS TEST (MWT) (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

De gerapporteerde MD van pitolisant vs. placebo was 5,7 minuten (95% BI: 0,9; 10,4) en van modafinil vs. placebo 3,1 minuten (95% BI: 2,3; 3,9).

Conclusie: Het effect op de MWT is bij behandeling met pitolisant waarschijnlijk [bewijs van middelmatige kwaliteit] non-inferieur aan behandeling met modafinil.

KATAPLEXIE AANVALLEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

Het relatief risico (RR) geeft de verhouding van de vermindering van het aantal kataplexie aanvallen, waarbij 0,75 wordt aangehouden als een klinisch relevante verlaging in het aantal kataplexie aanvallen en 1,25 een klinisch relevante verhoging in het aantal kataplexie aanvallen. Het RR van de behandeling met pitolisant vs. placebo voor het aantal kataplexie aanvallen is 0,38 (95% BI: 0,16; 0,93). De behandeling met pitolisant vs. modafinil voor het aantal kataplexie aanvallen geeft een RR van 0,70 (95% BI: 0,297; 1,629).

Conclusie: De behandeling met pitolisant geeft waarschijnlijk een klinisch relevante verlaging in het aantal kataplexie aanvallen ten opzichte van placebo. Het effect op het aantal kataplexie aanvallen bij behandeling met pitolisant vs. modafinil heeft een zeer breed betrouwbaarheidsinterval waardoor het onduidelijk [bewijs van lage kwaliteit] is of pitolisant kan resulteren in een klinisch relevant effect.

KWALITEIT VAN LEVEN

De HARMONY I trial publiceert voor pitolisant een baseline kwaliteit van leven van 65,3±21,3 waarna na 8 weken van 73,8±17,8. Voor modafinil bedraagt dit 58,7±19,4 vs. 72,6±16,5. Deze resultaten zijn overeenkomstig met elkaar.

Discussie

Uit de HARMONY I trial waar pitolisant in een non-inferioriteit studie wordt vergeleken met modafinil, resulteert pitolisant waarschijnlijk in een klinisch relevante verlaging van de ESS-vragenlijst score van -3,33 punten (95% BI: -5,83; 0,083). De NMA ondersteund dit resultaat (pitolisant resulteert in een klinisch relevante verlaging in de ESS van -3,05 punten (95% BI: -5,24; -0,85)). Wanneer pitolisant direct wordt vergeleken met modafinil wordt een MD in de ESS-vragenlijst score van 0,12 punten (95% BI: 2,5; 2,7) waaruit kan worden geconcludeerd dat pitolisant waarschijnlijk geen klinisch relevante verlaging geeft in de ESS score ten opzichte van modafinil. Uit de NMA volgt een MD in ESS voor pitolisant vs. placebo

van -3,05 (-5,24; -0,85) voor modafinil vs. placebo is dit -2,37 (-3,41; 1,32). Deze NMA gegevens zijn ondersteunend voor de conclusie dat pitolisant niet-inferieur is aan modafinil.

Voor de effectiviteit op de Maintenance of Wakefulness test (MWT) resulteert behandeling met pitolisant vs. placebo weliswaar in een statistisch significante verlenging van 5,7 minuten (95% BI: 0,9; 10,4), maar door het ontbreken van een klinische relevantiegrens is het niet te zeggen of dit ook klinisch relevant is. Wanneer pitolisant direct wordt vergeleken met modafinil wordt een MD van 0,77 minuten (95% BI: 0,52; 1,13) gevonden, waaruit kan worden geconcludeerd dat er geen statistisch significant verschil bestaat in het effect op MWT tussen pitolisant en modafinil, en dus geen klinisch relevant effect heeft op de MWT ten opzichte van pitolisant en modafinil in patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie. Uit de NMA volgt voor de MWT bij behandeling met pitolisant verlenging van 4,88 minuten (95% BI: 0,57; 9,20) optrad vs. 1,58 minuten (95% BI: 0,16; 3,55) wanneer werd behandeld met modafinil. Dit is ondersteunend voor de conclusie dat de effectiviteit van pitolisant niet significant verschilt van modafinil. Voor het aantal kataplexieaanvallen wordt bij de directe vergelijking tussen pitolisant en modafinil in door de EPAR een RR voor de dagelijkse kataplexie ratio gepubliceerd van 0,70 (95% BI: 0,297; 1,629). Hierbij worden beide default klinische relevantiegrenzen overschreden (RR 0,75; 1,25). Door dit zeer brede betrouwbaarheidsinterval van het RR, is het onduidelijk of er sprake is van een klinisch relevant effect van pitolisant t.o.v. modafinil op het aantal kataplexie aanvallen. De NMA publiceert voor pitolisant vs. placebo een MD in de kataplexie ratio van -0,52 (-0,90; -0,13) en voor modafinil vs. placebo een MD in de kataplexie ratio van -0,04 (-0,33; 0,26). Uit de NMA volgt dus dat behandeling met pitolisant een mogelijk klinisch relevante verlaging van het aantal kataplexie aanvallen induceert ten opzichte van placebo. De behandeling met modafinil heeft geen klinisch relevant effect op het aantal kataplexie aanvallen. Geconcludeerd kan worden dat behandeling met pitolisant significant niet slechter is dan de behandeling met modafinil op het aantal kataplexie aanvallen. Uit de NMA volgt een mogelijk gunstiger effect van pitolisant vs. modafinil op het aantal kataplexieaanvallen.

Uit de directe vergelijking tussen pitolisant en modafinil volgt dat de effectiviteit van pitolisant op de ESS niet-inferieur en op de MWT niet significant verschillend is met die van modafinil. Over de effectiviteit van pitolisant op de kataplexie kan uit de EPAR data van de HARMONY I trial geen uitsluitsel worden gegeven, uit de NMA van volgt een mogelijk klinisch relevante verlaging van het aantal kataplexieaanvallen. Concluderend komen de gunstige effecten van pitolisant bij patiënten met narcolepsie zonder kataplexie een overeen met modafinil. Voor patiënten met narcolepsie met kataplexie heeft pitolisant mogelijk een gunstiger effect ten opzichte van modafinil.

Er moet worden opgemerkt dat natriumoxybaat een ander werkingsmechanisme heeft dan pitolisant, waarbij bij de behandeling met natriumoxybaat ook significante effecten op de nachtelijke slaap zijn aangetoond (vermindering van het aantal malen wakker worden per nacht ^[23, 24], vermindering van slaapprolamming ^[25], gunstig effect op slaapkwaliteit en de slaapduur^[24]). Of pitolisant daadwerkelijke een vergelijkbaar effect heeft ten opzichte van de combinatietherapie van natriumoxybaat met modafinil zal in de praktijk moeten blijken.

Het is niet uit te sluiten dat pitolisant als "add-on" zou kunnen worden gebruikt, maar hier is geen gepubliceerd bewijs voor.

Tabel 3. Indirecte vergelijking pitolisant met combinatietherapie natriumoxybaat en modafinil: GRADE evidence profile

Kwaliteitsbeoordeling							Effect				Kwaliteit	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias*	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Absoluut		Relatief			
							Pitolisant vs. placebo	Natriumoxybaat + modafinil vs. placebo	Pitolisant vs. placebo	Natriumoxybaat + modafinil vs. placebo		
Verlaging in Epworth Sleepiness Scale (ESS) in punten (schaal: 0-24 punten, een lagere score duidt op een verbetering, MCID: 3,0 punten) (follow-up: 8 weken)												
3	RCTs	Niet ernstig	Niet ernstig	Ernstig ^a	Niet ernstig	Ernstig ^b	<p>HARMONY I en HARMONY CTP (pitolisant) rapporteren geometrische MD</p> <p>In de Black et al. studie (NaO+modafinil) zijn alleen pre- en post interventie aritmetrische gemiddelden gerapporteerd en geen MD, hierdoor zijn de effecten op ESS niet indirect te vergelijken tussen pitolisant en NaO+modafinil.</p> <p>Sign effect van pitolisant vs. placebo aangetoond in HARMONY I (p<0,05). MD tov placebo: -3,33 (-5,83 tot-0,83)</p> <p>Sign effect van pitolisant vs. placebo aangetoond in HARMONY CTP (p<0,001). MD tov placebo: -3,41 (-4,95 tot-1,87)</p> <p>Sign effect van pitolisant vs. placebo: gepooled ^c MD: -3,39 (95% BI: -4,70 tot -2,08)</p> <p>Sign. effect van natriumoxybaat+modafinil vs. placebo (p<0,001) aangetoond (pre-post NaO+modafinil: 15,0-11,0 pre-post placebo: 16,0-16,0) MD niet gerapporteerd.</p>				⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Verlenging van MWT in aantal minuten (range: 0-40 minuten, een verhoging duidt op een verbetering, MCID onbekend) (follow-up: 8 weken)												
2	Epar pitolisant** + 1 RCT	Niet ernstig	Niet ernstig	Ernstig ^a	Niet ernstig	Niet ernstig	MD pitolisant vs. placebo (95% BI) ^d : 5,7 (0,9 tot 10,4)	MD NaO+modafinil vs. placebo (95% BI) ^e : 5,4 (3,6 tot 7,2)			⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
								SMD NaO+modafinil vs. placebo (95% BI) ^e : 1,11 (0,71 tot1,52))				
Vermindering in kataplexie ratio												
Geen gegevens voor combinatietherapie van natriumoxybaat met modafinil											CRUCIAAL	

Kwaliteitsbeoordeling							Effect				Kwaliteit	Importantie
							Absoluut		Relatief			
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias ^a	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Pitolisant vs. placebo	Natriumoxybaat + modafinil vs. placebo	Pitolisant vs. placebo	Natriumoxybaat + modafinil vs. placebo		
Interventiegerelateerde ongunstige effecten												
9	EPAR pitolisant*** +1 RCT	Niet ernstig ^f	Niet ernstig	Ernstig ^{a, g}	Ernstig ^h	Niet ernstig	179/342 (52,3%) vs. 65/257 (25,3%) 271 meer per 1000 (van 162 tot 407 meer)	45/57 (78,9%) vs. 39/56 (69,6%) 91 meer per 1000 (van 63 minder tot 286 meer)	RR 2,07 ⁱ (1,64 tot 2,61)	RR 1,13 (0,91 tot 1,41)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Stakers als gevolg van ongunstige effecten												
9	EPAR pitolisant*** +1 RCT	Niet ernstig ^j	Niet ernstig	Ernstig ^a	Ernstig ^k	Niet ernstig	17/342 (5,97%) vs. 5/257 (1,95) 30 meer per 1000 (van 1 minder tot 113 meer)	6/57 (10,5%) vs. 1/56 (1,79%) 87 meer per 1000 (van 5 minder tot 829 meer)	RR 2,55 (0,96 tot 6,83)	RR 5,89 (0,73 tot 47,40)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheids interval; MD: Mean difference; RR: Relatief Risico, NaO: natriumoxybaat,

^a Het betreft een indirecte vergelijking, daarom hebben we gedowngraded voor indirect bewijs.

^b Daar een indirecte vergelijking tussen pitolisant en combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil niet te maken is, doordat de gegevens in de NaO+modafinil studie niet op een te interpreteren manier zijn gepresenteerd, is, wordt afgewaardeerd voor andere factoren.

^c Zie bijlage 6. voor de forest plot van HARMONY I en HARMONY CTP op ESS.

^d SMD voor pitolisant vs. placebo is niet te berekenen uit de gepubliceerde data.

^e Zie bijlage 7 voor de forest plot van de Black et al. studie voor MD en SMD

^f In de gepoolde data in de EPAR zijn ook 2 studies meegenomen met een follow-up van 36 en 52 weken (vs. 8 weken in de RCT met data voor de combinatietherapie van natriumoxybaat+modafinil). Hierdoor zou het aantal ongunstige effecten en het aantal stakers voor pitolisant tov combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil kunnen worden overschat. Echter, resultaten uit een afzonderlijke studie (HARMONY CTP) van pitolisant vs placebo met gegevens tot 8 weken bedroeg de RR 2,4 (1,00 – 5,6) voor pitolisant t.o.v. placebo, veranderd de richting van het effect niet.

^g De placebo armen van de verschillende studies rapporteren grote verschillen in incidentie (25,3% vs. 69,6%)

^h In de Black et al. studie zijn de patiënten populaties klein, en derhalve ook het aantal events. Daarnaast is er een groot verschil in incidentie van de interventiegerelateerde ongunstige effecten in de placebo arm van de pitolisant studies en de placebo arm van de Black et al. studie (25,3% vs, 69,6%). Om deze redenen downgraden we met 1 stap.

ⁱ In de HARMONY I trial wordt voor de ongunstige effecten geen onderscheid gemaakt voor interventie gerelateerd. In de HARMONY CTP studie werd wel data voor interventie gerelateerde ongunstige effecten voor pitolisant vs. placebo gerapporteerd: 15/54 (28%) in pitolisant groep en 6/51 (12%) in de placebo groep ◊ RR: 2,36 (0,99; 5,61)

^j In de publicaties van de HARMONY I trial en de HARMONY CTP trial wordt niets gerapporteerd betreffende stakers als gevolg van ongunstige effecten.

^k De incidentie van staken van de behandeling is klein, waardoor de schattingen van de effecten in vergelijking met natriumoxybaat+modafinil vs. placebo onzeker zijn. De vergelijking tussen pitolisant en natriumoxybaat+modafinil is daardoor onnauwkeurig en daarom hebben we met 1 stap gedowngraded.

* Zie bijlage 4 voor de Risk of Bias Tabel ** Alle pitolisant studies binnen narcolepsie patiënten zijn in de EPAR gepooled voor de uitkomstmaten interventie gerelateerde ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten. *** EPAR van pitolisant rapporteert data betreffende MWT verschil pitolisant 40 mg vs. placebo. Dit komt uit de HARMONY I trial

Tabel 4: Gunstige effecten van pitolisant indirect vergeleken met natriumoxybaat bij patiënten met narcolepsie met en zonder kataplexie in Netwerk meta-analyse^[21].

	<i>pitolisant 40 mg</i> (<i>n= 341*</i>)	<i>natriumoxybaat 9 g</i> (<i>n =152*</i>)	<i>p**</i>
<i>primaire eindpunt</i>			
ESS	MD: -3,05 (-5,24; -0,85)	MD: -2,94 (-5,04; -0,85)	P=0,90
MWT	MD: 4,88 (0,57; 9,20)	MD: 3,27 (-0,79; 7,33)	P=0,59
Kataplexie ratio	SMD: -0,52 (-0,90; -0,13)	SMD: -0,41 (-0,79; -0,03)	P=0,70

* Totaal patiënten aantal opgenomen in NMA ongeacht dosering

** Pairwise comparison pitolisant-natriumoxybaat

Tabel 5. DIRECTE VERGELIJKING: pitolisant met modafinil: GRADE evidence profile

Kwaliteitsbeoordeling							Effect				Kwaliteit	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias*	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Pitolisant	Modafinil	Relatief	Absoluut		
Verlaging in Epworth Sleepiness Scale (ESS) in punten (schaal: 0-24 punten MCID: 3,0 punten, non-inferioriteit: 2,0 punten) (follow-up: 8 weken)												
1	RCT	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Ernstig ^a	Niet ernstig	Pitolisant: -5,8 (6,2) Placebo: -3,4 (4,3) MD** pitolisant vs. placebo (95% BI): -3,33 (-5,83 tot -0,83) ^b	Modafinil: -6,9 (6,2) Placebo: -3,4 (4,3) ^c	-	MD** pitolisant vs. modafinil (95% BI): 0,12 (-2,5; 2,7)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Verlenging van MWT in aantal minuten (een verhoging is positief, een verlaging negatief range: 0-40 minuten) (follow-up: 8 weken)												
1	RCT	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	MD** pitolisant 40 mg vs placebo: 5,7 minuten (0,9; 10,4) ^{d, e}	MD** Modafinil vs placebo: 3,1 minuten (2,3; 3,9) ^f	-	Geometrische MD: 0,77 (0,52; 1,13) p=0,173 pitolisant vs. modafinil: Conclusie EPAR: geen significant verschil ^g	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Vermindering in dagelijkse kataplexie ratio (DCR) (follow-up: 8 weken)												
1	RCT	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Zeer Ernstig ^h	Niet ernstig	RR** pitolisant vs. placebo (95% BI): 0,38 (0,16; 0,93) ⁱ	NB	RR 0,70** (0,297 tot 1,629)	NB	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Interventie-gerelateerde ongunstige effecten												
8	EPAR pitolisant***	Niet ernstig ^k	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Pitolisant: 179/342 (52,3%) Placebo: 65/158 (41,1%)	Modafinil: 54/98 (55,1%) placebo: 65/158 (41,1%)	RR 0,95 (0,77 tot 1,17)	28 minder per 1000 (van 127 minder tot 94 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Stakers als gevolg van ongunstige effecten												

Kwaliteitsbeoordeling							Effect				Kwaliteit	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias*	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Pitolisant	Modafinil	Relatief	Absoluut		
8	EPAR pitolisant***	Niet ernstig ^j	Niet ernstig	Niet ernstig	Zeer ernstig ^h	Niet ernstig	Pitolisant: 17/342 (5,97%) Placebo: 5/158 (3,2%)	Modafinil: 5/98 (5,1%) Placebo: 5/158 (3,2%)	RR 0,97 (0,37 tot 2,57)	2 minder per 1000 (van 32 minder tot 80 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

^a In deze non-inferioriteits studie wordt volgens de EPAR een non-inferioriteits marge van 2 punten aangehouden. Daar het 95% BI over deze marge (bovenlimiet 2,7) heen valt (non-inferioriteit studie), downgraden wij voor onnauwkeurigheid met 1 stap.

^b MD ESS-score pitolisant vs, placebo uit NMA^[21]: -3,05 (-5,24; -0,85)

^c MD: ESS-score modafinil vs, placebo uit NMA^[21]: -2,37 (-3,41; 1,32); p-waarde van verschil pitolisant vs. placebo p=0,57

^d MD in MWT (berekend als: MWTF/MWTB): pitolisant vs. placebo uit epar pitolisant^[22] (95% BI): 1,47 (1,01; 2,14);

^e MD in MWT pitolisant vs, placebo uit NMA^[21]: 4,88 (0,57; 9,20)

^f MD in MWT modafinil vs. placebo uit NMA^[21]: 1,85 (0,16; 3,55); ; p-waarde van verschil pitolisant vs. placebo p=0,17

^g MD in MWT (berekend als: MWTF/MWTB): pitolisant vs. modafinil uit epar pitolisant^[22]

^h Het 95% BI van het RR overschrijd de default grenswaardes van zowel 0,75 als 1,25 en dus dus beide klinische relevantiegrenzen, daarvoor downgraden wij met 2 stappen voor onnauwkeurigheid.

ⁱ SMD in kataplexie ratio pitolisant vs, placebo uit NMA^[24]: -0,52 (-0,90; -0,13)

^j SMD in kataplexie ratio modafinil vs. placebo uit NMA^[24]: -0,04 (-0,33; 0,26); p-waarde van verschil pitolisant vs. placebo p=0,03

^k In de gepoolde data in de EPAR zijn ook 2 pitolisant studies meegenomen met een follow-up van 36 en 52 weken, voor modafinil zijn alleen studies meegenomen met een follow-up van maximaal 8 weken. Hierdoor zou het aantal ongunstige effecten en het aantal stakers voor pitolisant tov combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil kunnen worden overschat. Echter, resultaten uit een afzonderlijke studie (HARMONY CTP) van pitolisant vs placebo met gegevens tot 8 weken bedroeg de RR 2,4 (1,00; 5,6) voor pitolisant t.o.v. placebo, veranderd de richting van het effect niet. Direct vergelijkende gegevens van pitolisant vs. modafinil betreffende deze uitkomstmaat zijn niet gerapporteerd.

^l In de publicaties van de kortdurende HARMONY I trial wordt niets gerapporteerd betreffende stakers als gevolg van ongunstige effecten.

* Zie bijlage 4 voor de Risk of Bias Tabel

** Gegevens van MD en RR uit EPAR pitolisant, resultaten van HARMONY I trial.

***Alle pitolisant studies in narcolepsie patiënten zijn in de EPAR gepooled voor de uitkomstmaten interventie gerelateerde ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten

3.3.4

Conclusie

Op basis van de NMA waarin pitolisant indirect is vergeleken met natriumoxybaat volgt een vergelijkbaar effect op ESS, MWT en het aantal kataplexieaanvallen, dit volgt echter uit korte termijn studies, de lange termijn effecten van pitolisant zijn nog niet bekend. De directe vergelijking van pitolisant vs. modafinil resulteert in een vergelijkbare effectiviteit op ESS en MWT. Uit de NMA blijkt dat pitolisant mogelijk effectiever is in het reduceren van het aantal kataplexie aanvallen dan modafinil. Op basis van de indirecte vergelijking van pitolisant vs. combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil is het effect van pitolisant op de uitkomstmaten ESS en MWT vergelijkbaar met die van combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil bij patiënten met narcolepsie met en zonder kataplexie. Op basis van de werking van monotherapie van natriumoxybaat is ook de werking op het aantal kataplexie aanvallen vergelijkbaar tussen pitolisant en de combinatietherapie.

3.4

Ongunstige effecten

Pitolisant (Wakix®) (SmPC)^[12]

De meest frequente bijwerkingen die zijn gemeld met pitolisant waren slaperigheid (8,4%), hoofdpijn (7,7%), misselijkheid (4,8%), angst (2,1%), prikkelbaarheid (1,8%), duizeligheid (1,4%), depressie (1,3%), tremor (1,2%), slaapstoornissen (1,1%), vermoeidheid (1,1%), braken (1,0%), vertigo (1,0%), dyspepsie (1,0%), gewichtstoename (0,9%), pijn in de bovenbuik (0,9%). De ernstigste bijwerkingen zijn een abnormale gewichtsafname (0,09%) en spontane abortus (0,09%).

Natriumoxybaat (SmPC)^[26]

De meest voorkomende bijwerkingen, na behandeling met natriumoxybaat, die bij 10% tot 20% van de patiënten werden gerapporteerd, zijn: duizeligheid, misselijkheid en hoofdpijn. Daarnaast heeft natriumoxybaat in tegenstelling tot pitolisant ook ernstige bijwerkingen die worden gerapporteerd, het gaat om: zelfmoordpoging, psychose, ademhalingsdepressie en convulsie

Modafinil (SmPC)^[27]

De meest gemelde bijwerking van modafinil is hoofdpijn, waarvan ongeveer 21 % van de patiënten last heeft. Deze is meestal licht of matig, dosisafhankelijk en verdwijnt binnen een paar dagen. Ernstige bijwerkingen die worden vermeld zijn voornamelijk overgevoelighedsreacties: Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyses (TEN), *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), multi-orgaanovergevoelighedsreacties.

In tabel 6. staat een overzicht van de meest frequente en ernstige effecten van pitolisant, natriumoxybaat en modafinil.

3.4.1

INDIRECTE VERGELIJKING: Pitolisant (HARMONY I^[18] en HARMONY CTP^[19]) vs. combinatietherapie natriumoxybaat en modafinil (Black et al. 2006^[20])

INTERVENTIE-GERELATEERDE ONGUNSTIGE EFFECTEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

De incidentiegraad voor interventie-gerelateerde ongunstige effecten van de placeboarm van de pitolisant vs. placebo vergelijking is niet vergelijkbaar met die van de placeboarm van de combinatietherapie vs. placebo (25,3% vs. 69,9%). Interventie-gerelateerde ongunstige effecten traden op bij 52,3% van de patiënten behandeld met pitolisant vs. 25,3% van de patiënten behandeld met placebo (RR: 2,07 95% BI: 1,64; 2,61). Wat neerkomt op 271 meer patiënten met interventie-gerelateerde ongunstige effecten per 1000 behandelde patiënten met pitolisant. Voor de combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil was dit 78,9% vs.

69,6% in de placebo arm (RR: 1,12 95% BI: 0,91; 1,41). Dit komt neer op 91 meer patiënten met interventie-gerelateerde ongunstige effecten per 1000 behandelde patiënten met natriumoxibaat en modafinil.

Conclusie: Behandeling met pitolisant resulteert t.o.v. placebo mogelijk tot 271 per 1000 patiënten meer in interventie-gerelateerde ongunstige effecten, en dit betreft bij combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil 91 per 1000 meer patiënten met interventie-gerelateerde ongunstige effecten. Bij patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie leidt mogelijk [lage kwaliteit van bewijs] zowel de behandeling met pitolisant als de behandeling met combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil tot een klinisch relevante verhoging van het risico op interventie-gerelateerde ongunstige effecten.

STAKERS ALS GEVOLG VAN ONGUNSTIGE EFFECTEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

Staken als gevolg van ongunstige effecten trad bij 5,97% van de patiënten behandeld met pitolisant op vs. 1,95% van de patiënten behandeld met placebo (RR: 2,55 95% BI: 0,96; 6,83. Dit komt neer op 30 meer patiënten die staken als gevolg van ongunstige effecten per 1000 behandelde patiënten met pitolisant. Voor de combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil was dit 10,5% vs. 1,79% in de placebo arm (RR: 5,89 95% BI: 0,73; 47,40). Dit komt neer op 89 meer patiënten die staken als gevolg van ongunstige effecten per 1000 behandelde patiënten.

Conclusie: Bij patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie leidt mogelijk [lage kwaliteit van bewijs] zowel de behandeling met pitolisant als de behandeling met combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil tot een klinisch relevante verhoging van het risico op staken als gevolg van ongunstige effecten.

Discussie:

Uit deze indirecte vergelijking waarin alle data van 8 verschillende narcolepsie studies in de EPAR met elkaar zijn gepooled volgt een mogelijk groter risico op interventie-gerelateerde ongunstige effecten bij behandeling met pitolisant (271 patiënten meer per 1000 t.o.v. placebo) in vergelijking met de behandeling met combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil (91 patiënten meer per 1000 t.o.v. placebo). Dit betreft echter bewijs van lage kwaliteit doordat de patiënten populaties in de Black et al. studie klein zijn, en derhalve ook het aantal events. Daarnaast is er een groot verschil van de incidentie van de interventie-gerelateerde ongunstige effecten in de placebo arm van de pitolisant studie (25,3%) vs. de placebo arm van de Black et al. studie (69,6%), waardoor de studies niet goed met elkaar te vergelijken zijn. Daarbij komt het mogelijke grotere risico op interventie-gerelateerde ongunstige effecten in de pitolisant arm vs. de combinatietherapie niet overeen met de resultaten voor de uitkomstmaat stakers als gevolg van ongunstige effecten. Wanneer er wordt gekeken naar het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten, zijn de incidentie cijfers in de placebo groepen van de pitolisant of de combinatietherapie arm vergelijkbaar (1,95% vs. 1,79%). Toch zijn er maar zeer weinig events wat de uitkomsten onzeker maakt (zeer breed betrouwbaarheidsinterval). Mogelijk leiden zowel pitolisant (30 patiënten meer per 1000) als combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil (87 patiënten meer per 1000) tot meer stakers als gevolg van ongunstige effecten. Daarnaast wijzen de ongunstige effecten en de frequenties die worden gerapporteerd in de SmPC's van pitolisant, natriumoxybaat ook op minder interventie-gerelateerde ongunstige effecten voor pitolisant t.o.v. natriumoxybaat, en waarschijnlijk dus ook voor de combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil.

3.4.2 **INDIRECTE VERGELIJKING: Pitolisant vs. natriumoxybaat (NMA^[21])**

INTERVENTIE-GERELATEERDE ONGUNSTIGE EFFECTEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

Geen gegevens uit NMA

STAKERS ALS GEVOLG VAN ONGUNSTIGE EFFECTEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

Geen gegevens uit NMA

In tabel 7. staat een overzicht van de in de NMA gerapporteerde gegevens betreffende ongunstige effecten. De RR's die worden gerapporteerd voor algemene ongunstige effecten (zoals hoofdpijn) is voor pitolisant vs. placebo 1,09 (95% BI: 0,42; 2,81). Voor natriumoxybaat vs. placebo is dit 1,36 (95% BI: 0,56; 3,29). Voor de ongunstige effecten die betrekking hebben op het centrale zenuwstelsel wordt een RR voor pitolisant gerapporteerd van 1,18 (95% BI: 0,54; 2,56) vs. 4,00 (95% BI: 2,40; 6,65) voor natriumoxybaat. Het RR voor ongunstige effecten die betrekking hebben op gastro-intestinale events betreft voor pitolisant 2,10 (95% BI: 0,74; 5,96) berekend. Voor behandeling met natriumoxybaat bedraagt deze RR 8,04 (95% BI: 3,58; 18,09).

Discussie:

Het RR voor de algemene ongunstige effecten (zoals hoofdpijn), welke is gepubliceerd in de NMA, verschilt niet significant voor pitolisant vs. natriumoxybaat. Wanneer alleen naar de ongunstige effecten die betrekking hebben op het CZS wordt gekeken is er een significant grotere kans op events bij de behandeling met natriumoxybaat in vergelijking met de behandeling met pitolisant. Dit komt overeen met de negatieve effecten die worden gerapporteerd in de SmPC van natriumoxybaat, waar ook ernstige bijwerkingen worden vermeld (zelfmoordpogingen, psychose, ademhalingsdepressie en convulsie). Er is dus te concluderen dat natriumoxybaat waarschijnlijk een significant groter risico geeft op ongunstige effecten die betrekking hebben op het CZS dan pitolisant. Uitgaande van een klinische relevantie grens voor het RR van 1,25 (default waarde), is dit tevens klinisch relevant. Ook voor het risico op gastro-intestinale events is er een significant verschil tussen pitolisant vs. natriumoxybaat aangetoond. Bovendien is er een hoog verslavingsrisico bij behandeling met natriumoxybaat (zie onder 3.6 toepasbaarheid: waarschuwingen en voorzorgen, voor een uiteenzetting van het misbruikpotentieel van de drie geneesmiddelen).

De bijwerkingen van middelen met een uitgebreide titreerfase zoals natriumoxybaat hangen af van de gebruikte titreerschema's. In de dagelijkse praktijk worden bij de behandeling met natriumoxybaat geoptimaliseerde titreerschema's gebruikt, welke verschillen met de titreerschema's in de trials. Hierbij is nogal eens sprake van voorbijgaande bijwerkingen. Het is aan de arts om te bepalen welk middel bij welke patiënt wordt ingezet.

3.4.3 **DIRECTE VERGELIJKING: Pitolisant vs. modafinil (HARMONY I^[18])**

INTERVENTIE-GERELATEERDE ONGUNSTIGE EFFECTEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

Interventie-gerelateerde ongunstige effecten traden op bij 52,3% van de patiënten behandeld met pitolisant vs. 55,1% van de patiënten behandeld met modafinil (RR: 0,95 95% BI: 0,77; 1,17). Wat neerkomt op 28 meer patiënten met interventie-gerelateerde ongunstige effecten per 1000 (127 minder tot 94 meer).

Conclusie: Bij patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie is het risico op interventie-gerelateerde ongunstige effecten bij behandeling met pitolisant gelijk [hoge kwaliteit van bewijs] aan de behandeling met modafinil.

STAKERS ALS GEVOLG VAN ONGUNSTIGE EFFECTEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

Staken als gevolg van ongunstige effecten trad op bij 5,97% van de patiënten behandeld met pitolisant vs. 5,1% van de patiënten behandeld met modafinil (RR: 0,97 95% BI: 0,37; 2,57). Dit komt neer op 2 minder stakers als gevolg van ongunstige effecten per 1000 behandelde patiënten (32 minder tot 80 meer). Conclusie: Door het zeer brede BI is het onduidelijk [lage kwaliteit van bewijs] of behandeling met pitolisant vs. modafinil kan resulteren op een groter of kleiner risico op het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Discussie:

Wanneer pitolisant wordt vergeleken met combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil binnen patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie lijkt pitolisant een hoger risico te geven op interventie-gerelateerde ongunstige effecten. Dit strookt echter niet met de in de SmPC gerapporteerde bijwerkingen en frequenties daarvan. De placebo armen uit de indirecte vergelijking laten een zeer verschillende maat van incidentie zien. Daarnaast zijn er weinig events waardoor de kwaliteit van bewijs laag is. Daarom zien wij deze uitkomst als zeer onbetrouwbaar. De indirecte vergelijking van pitolisant vs. natriumoxybaat laat dan ook een statistisch significant groter risico op de incidentie van CZS en gastro-intestinaal gerelateerde bijwerkingen zien voor behandeling met natriumoxybaat. De directe vergelijking van pitolisant vs. modafinil rapporteert een vergelijkbaar risico op interventie-gerelateerde bijwerkingen zien.

Voor het risico op het staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten wordt een RR van 0,97 gerapporteerd met een BI dat beide klinische relevantiegrenzen overschrijdt wat resulteert in een lage kwaliteit van bewijs. Het is niet bekend of pitolisant in vergelijking met modafinil het risico op staken van ongunstige effecten verhoogt of verlaagt.

Tabel 6: Ongunstige effecten van pitolisant vergeleken met modafinil of natriumoxybaat bij patiënten met narcolepsie met en zonder kataplexie

	<i>pitolisant</i> ^[12]	<i>natriumoxybaat</i> ^[26]	<i>modafinil</i> ^[27]
meest frequent	Slapeloosheid, angst, prikkelbare stemming, depressie, slaapstoornis, hoofdpijn, duizeligheid, tremor, draaiduizeligheid, nausea, braken, dyspepsie	Duizeligheid, misselijkheid, hoofdpijn, nasofaryngitis, sinusitis, anorexia, verminderde eetlust, depressie, kataplexie, angst, abnormale dromen, verwardheidstoestand, desorientatie, nachtmerries, slaapwandelen, slaapstoornis, slapeloosheid, doorslaapstoornis, nervositeit, slaapverlamming, somnolentie, tremor, evenwichtsstoornis, aandachtsstoornis, hypesthesie, paresthesie, sedatie, dysgeusie, wazig zien, vertigo, hartkloppingen, dyspneu, snurken, verstopte neus, braken, diarree, pijn in de bovenbeuk, hyperhidrose, huiduitslag, artralgie, spierspasmen, rugpijn, enuresis nocturna, urine-incontinentie, asthenie, vermoeidheid, dronken gevoel, perifeer oedeem, verhoogde bloeddruk, gewichtsverlies, vallen	Hoofdpijn, verminderde eetlust, zenuwachtigheid, slapeloosheid, angst, abnormaal denken, verwarring, prikkelbaarheid, duizeligheid, slaperigheid, paresthesie, wazig zien, tachycardie, hartkloppingen, vasodilatatie, buikpijn, misselijkheid, droge mond, diarree, dyspepsie, obstipatie, asthenie, pijn op de borst,
ernstig	-	Zelfmoordpoging, psychose, ademhalingsdepressie en convulsie.	Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyses (TEN), drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), multi-orgaanovergevoeligheidsreacties

Tabel 7: INDIRECTE VERGELIJKING UIT NMA^[21]: Ongunstige effecten van pitolisant vs. natriumoxybaat bij patiënten met narcolepsie met en zonder kataplexie, ter illustratie zijn de effecten van modafinil ook gepresenteerd.

	<i>pitolisant 40 mg</i>	<i>natriumoxybaat 9 g</i>	<i>p</i>	<i>Modafinil</i>	<i>p</i>
<i>Secundaire uitkomstmaat</i>					
Alle ongunstige effecten	IRR: 1,36 (0,74; 2,50)	IRR: 3,86 (2,33; 6,41)	P=0,01	IRR: 1,53 (1,13; 2,08)	P=0,72
Algemene ongunstige effecten	RR: 1,09 (0,42; 2,81)	RR: 1,36 (0,56; 3,29)	P=0,74	RR: 1,32 (0,81; 2,14)	P=0,71
Ongunstige effecten op CZS	RR: 1,18 (0,54; 2,56)	RR: 4,00 (2,40; 6,65)	P=0,01	RR: 1,76 (1,20; 2,59)	P=0,32
Ongunstige effecten op GI	RR: 2,10 (0,74; 5,96)	RR: 8,04 (3,58; 18,09)	P=0,04	RR: 1,65 (1,04; 2,61)	P=0,64

3.4.4

Conclusie

Pitolisant is binnen patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie geassocieerd met een significant lager risico op ongunstige effecten (klinisch relevant voor ongunstige effect van het CZS) wanneer er wordt vergeleken met natriumoxybaat. Bij vergelijking met modafinil wordt een gelijk risico op interventie-gerelateerde effecten gevonden. Het is daarom zeer aannemelijk dat pitolisant tevens in een significant lager risico op ongunstige effecten resulteert ten opzichte van combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil. Dit maakt dat pitolisant een gunstig effect heeft op de negatieve effecten ten opzichte van behandeling met zowel combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil als monotherapie met natriumoxybaat. Over het risico op staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten is geen uitspraak te doen.

Bij patiënten met narcolepsie met kataplexie leidt mogelijk zowel de behandeling met pitolisant als de behandeling met combinatietherapie van natriumoxybaat en modafinil tot een klinisch relevante verhoging van het risico op staken als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van placebo. Het is niet bekend of pitolisant in vergelijking met monotherapie van modafinil of natriumoxybaat het risico op staken van ongunstige effecten verhoogt of verlaagt.

Uit de NMA en de SmPC teksten van pitolisant, modafinil en natriumoxybaat komt naar voren dat natriumoxybaat meer en ernstigere bijwerkingen kent dan pitolisant en modafinil.

Deze conclusie is echter met onzekerheden omgeven en de langer termijn effecten van pitolisant moeten verder uitwijzen of patiënten die goed zijn ingesteld op natriumoxybaat of combinatietherapie daadwerkelijk kunnen worden overgezet op pitolisant. Het is aan de arts om te beslissen welk middel wordt ingezet bij welke patiënt.

3.5

Ervaring

De ervaring met Pitolisant, modafinil en natriumoxybaat is weergegeven in tabel 8. De ervaring met pitolisant is beperkt, de ervaring met modafinil en natriumoxybaat is ruim. Modafinil is sinds 1997 geregistreerd in Europa, natriumoxybaat sinds 2005.

Tabel 8: Ervaring met pitolisant vergeleken met modafinil of natriumoxybaat

	<i>pitolisant</i>	<i>natriumoxybaat</i>	<i>modafinil</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X	X

3.5.1

Conclusie

De ervaring met pitolisant is beperkt. De ervaring met modafinil en natriumoxybaat is ruim.

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC^[12, 27, 26]. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid.

Contra-indicaties^[12, 27, 26]

Pitolisant is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) en bij borstvoeding. Natriumoxybaat is gecontra-indiceerd bij ernstige depressie, bij succinaat semialdehyde dehydrogenase (SSADH-)deficiëntie en bij patiënten die worden behandeld met opiaten of barbituraten. Modafinil is gecontra-indiceerd bij ongecontroleerde matige tot ernstige hypertensie en bij cardiale aritmieën.

Specifieke groepen^[12, 27, 26]

Ouderen

Voor zowel pitolisant, als modafinil en natriumoxybaat zijn beperkte gegevens beschikbaar voor het gebruik bij ouderen. Bij pitolisant moet de dosering worden aangepast volgens de nier- en lever status. Voor natriumoxybaat geldt dat oudere patiënten nauwlettend dienen te worden gecontroleerd op tekenen van een gestoorde motorische en/of cognitieve functie bij het innemen van natriumoxybaat. Voor modafinil wordt aangeraden met een lagere dosering te beginnen bij patiënten ouder dan 65 jaar (vanwege de lagere klaring en een verhoogde systemische blootstelling).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens voor de veiligheid en werkzaamheid van pitolisant en natriumoxybaat in patiënten jonger dan 18 jaar. Modafinil mag niet worden gebruikt in deze groep vanwege bezorgdheid om de veiligheid en werkzaamheid

Borstvoeding en zwangerschap

Pitolisant mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan het potentiële risico voor de foetus. Natriumoxybaat en modafinil worden niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, de gegevens van het gebruik van deze middelen bij zwangere vrouwen is beperkt. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met zowel pitolisant, als natriumoxybaat als modafinil omdat deze geneesmiddelen en de metabolieten hiervan worden uitgescheiden in de moedermelk. Modafinil kan de werkzaamheid van orale anticonceptiva verminderen. Pitolisant kan de werkzaamheid van alle hormonale anticonceptie verminderen. Hierdoor moet een alternatieve methode van anticonceptie moeten worden getroffen.

Nierfunctiestoornis

Pitolisant bij patiënten met een verminderde nierfunctie liet een verhoging van de C_{max} en AUC met een factor van 2,5 zien. Doseringen moeten worden aangepast op nier-status. Bij gebruik van natriumoxybaat dienen alle patiënten met een gestoorde nierfunctie een dieetadvies te overwegen om hun inname van natrium te verminderen. Voor modafinil is er onvoldoende informatie beschikbaar om de veiligheid en werkzaamheid te bepalen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Leverfunctiestoornis

Bij zowel pitolisant als natriumoxybaat en modafinil dient de dosis te worden aangepast bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Cardiovasculaire comorbiditeit

Het risico profiel van pitolisant is bij patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit gunstiger dan voor de andere stimulantia waaronder modafinil. Voor modafinil geldt dat voorafgaand aan de behandeling bij alle patiënten een ECG wordt aanbevolen. Bij afwijkingen moet nader door een specialist worden onderzocht en behandeld voordat behandeling met modafinil wordt overwogen. Wanneer behandeling met modafinil wordt ingesteld, moet de bloeddruk en hartslag regelmatig worden gecontroleerd.

Interacties

De combinatie van pitolisant met substraten van CYP3A4 met een smalle therapeutische breedte moet worden vermeden. Daarnaast kunnen tri- of tetracyclische antidepressiva en antihistaminica die de bloed-hersenbarrière passeren de werkzaamheid van pitolisant verminderen. Daarnaast moet combinatie van pitolisant met QT-verlengende stoffen of stoffen waarvan bekend is dat ze het risico op repolarisatiestoornissen verhogen, nauwlettend opgevolgd worden. Voor natriumoxybaat geldt dat gelijktijdig gebruik met alcohol de CZS-depressieve werking van natriumoxybaat kan versterken en mag niet worden gebruikt in combinatie met kalmerende hypnotica of andere CZS-depressiva. Modafinil in combinatie met anticonvulsiva kan resulteren in een lagere plasmaconcentratie van modafinil, daarnaast kan de klaring van fenytoïne verminderd worden en moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen van fenytoïne toxiciteit. Daarnaast onderdrukt modafinil mogelijk CYP2D6 waardoor het nodig kan zijn de dosis van antidepressiva bij CYP2D6-deficiënte patiënten (ong. 10% van de blanke populatie) te moeten verlagen en moeten patiënten die warfarine gebruiken de eerste 2 maanden van gebruik met modafinil regelmatig worden gecontroleerd. Daarnaast kan het mogelijk zijn geneesmiddelen die via het CYP2C19-metabolisme worden geëlimineerd, mogelijk verminderd worden geklaard en dus een dosisverlaging behoeven.

De combinatie van pitolisant met modafinil of natriumoxybaat, gangbare behandelingen voor narcolepsie, werd geëvalueerd bij gezonde vrijwilligers in therapeutische doseringen. Er werd geen relevante farmacokinetische interactie tussen geneesmiddelen waargenomen met modafinil of met natriumoxybaat.

Waarschuwingen en voorzorgen

Misbruikpotentieel

In preklinische studies werden studies inzake de mogelijke afhankelijkheid en misbruik van pitolisant uitgevoerd bij muizen, apen en ratten. Er kon echter geen eindconclusie worden getrokken uit onderzoeken naar de verdraagbaarheid, afhankelijkheid en zelftoediening. [28, 12]

Voor modafinil is uit onderzoek gebleken dat het middel kan leiden tot afhankelijkheid, waardoor de mogelijkheid op afhankelijkheid bij langdurig gebruik niet kan worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van verslaving. [27]

Natriumoxybaat is zeer bekend met misbruikpotentieel. Natriumoxybaat is het natriumzout van GHB, wat een dempende werking op het CZ heeft. Er zijn gevallen van verslaving gerapporteerd na illegaal gebruik van GHB in frequent herhaalde doses die boven het therapeutische dosisbereik liggen. Patiënten dienen voorafgaand aan de behandeling te worden beoordeeld op een voorgeschiedenis of vatbaarheid voor drugsmisbruik. Routinematige controle moeten gevallen van

vermoedelijk misbruik opsporen en behandeling dient zodoende te worden gestaakt. Er is niet duidelijk aangetoond dat er verslaving kan optreden bij patiënten die natriumoxybaat in therapeutische doses nemen, deze mogelijkheid kan echter niet worden uitgesloten.^[26]

3.6.1 *Conclusie*

De toepasbaarheid van pitolisant, natriumoxybaat en modafinil is in grote lijnen overeenkomstig, maar bij het gebruik van natriumoxybaat zijn er risico's op misbruik, onjuist gebruik en verslaving. Voor modafinil is mogelijke afhankelijkheid niet uitgesloten, waardoor voorzichtigheid geboden is voor patiënten met een mogelijk verslavingsrisico. Afhankelijkheid of misbruik van pitolisant is in preklinisch onderzoek niet aangetoond, maar ook niet uitgesloten aangezien er geen eindconclusie kon worden getrokken uit de preklinische studies bij muizen, apen en ratten.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Pitolisant is weergegeven in tabel 4.

Tabel 9: Gebruiksgemak van pitolisant vergeleken met modafinil of natriumoxybaat

	<i>pitolisant</i>	<i>Natriumoxybaat</i>	<i>modafinil</i>
Toedieningswijze	Orale tablet	Drank	Orale tablet
Toedieningsfrequentie	1 maal daags	Tweemaal daags, waarvan 1 ^e dosering vlak voor het slapen en 2 ^e dosering 4 uur later	Een- of tweemaal daags

3.7.1 *Discussie*

Het gebruiksgemak van natriumoxybaat is minder dan die van pitolisant en modafinil omdat patiënten voor een 2^e dosering wakker moeten worden (wekker zetten) tijdens de nachtelijke slaap. Het gebruiksgemak van pitolisant en modafinil is vergelijkbaar.

3.7.2 *Conclusie*

Het gebruiksgemak van pitolisant is groter dan die van natriumoxybaat. Het gebruiksgemak van pitolisant is vergelijkbaar met dat van modafinil.

3.8 Eindconclusie therapeutische waarde

3.8.1 *Pitolisant vs. modafinil*

Uit een directe vergelijking tussen pitolisant en modafinil blijkt dat er sprake is van een vergelijkbare effectiviteit op ESS en MWT. Uit de NMA blijkt dat pitolisant mogelijk effectiever is in het reduceren van het aantal kataplexie aanvallen dan modafinil. Daarnaast is het risico op interventie-gerelateerde effecten van beide middelen gelijk. Pitolisant heeft een therapeutische gelijke waarde binnen patiënten met narcolepsie zonder kataplexie wanneer wordt vergeleken met modafinil monotherapie. Voor patiënten met narcolepsie met kataplexie heeft pitolisant mogelijk een gunstiger effect ten opzichte van modafinil.

3.8.2 *Pitolisant vs. natriumoxybaat*

Op basis van de NMA waarin pitolisant indirect is vergeleken met natriumoxybaat volgt een vergelijkbaar effect op ESS, MWT en het aantal kataplexieaanvallen. Pitolisant is geassocieerd met een significant lager risico op ongunstige effecten (klinisch relevant voor ongunstige effecten van het centrale zenuwstelsel) wanneer er wordt vergeleken met natriumoxybaat. Ook bestaat er een verhoogd risico op misbruik, verslaving en afhankelijkheid bij het gebruik van natriumoxybaat. Alles overwegende heeft pitolisant een therapeutische meerwaarde ten opzichte van natriumoxybaat bij patiënten met narcolepsie met kataplexie op basis van het gunstiger bijwerkingsprofiel van pitolisant.

3.8.3 *Pitolisant vs. combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil*

Uit de indirecte vergelijking tussen pitolisant vs. combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil, resulteert pitolisant in een vergelijkbare effectiviteit op ESS en MWT en een mogelijk verhoogde effectiviteit op het aantal kataplexie aanvallen. Natriumoxybaat heeft echter ook een positieve invloed op de nachtelijke slaap, of pitolisant daadwerkelijke een vergelijkbaar effect heeft ten opzichte van de combinatietherapie van natriumoxybaat met modafinil zal in de praktijk moeten

blijken. Door de kleine aantallen events is een harde uitspraak over het effect van de combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil t.o.v. placebo op interventie-gerelateerde ongunstige effecten niet mogelijk. Pitolisant is echter binnen patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie geassocieerd met een significant, en klinisch relevant, lager risico op ongunstige effecten van het centrale zenuwstelsel wanneer er wordt vergeleken met natriumoxybaat. Bij vergelijking met modafinil wordt een gelijk risico op interventie-gerelateerde effecten gevonden. Het is daarom zeer aannemelijk dat pitolisant tevens in een significant en klinisch relevant lager risico op ongunstige effecten resulteert ten opzichte van combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil. Ook bestaat er een verhoogd risico op misbruik, verslaving en afhankelijkheid bij het gebruik van natriumoxybaat. Alles overwegende heeft pitolisant een therapeutische meerwaarde ten opzichte van combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil binnen patiënten met narcolepsie met kataplexie, op basis van het gunstiger bijwerkingsprofiel van pitolisant.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

Advies is verouderd

4.2 Nieuw advies

Bij patiënten met narcolepsie waarbij slaperigheid overdag op de voorgrond staat wordt modafinil geadviseerd. Wanneer kataplexie op de voorgrond staat is natriumoxybaat de eerste keuze. Pitolisant is zowel werkzaam op de slaperigheid overdag als op de kataplexie. Natriumoxybaat heeft een ander werkingsmechanisme dan pitolisant en modafinil en heeft daardoor ook een positieve invloed op de nachtelijke slaap. De keuze voor de best passende therapie voor de individuele patiënt, is aan de arts.

5 Literatuur

1. NVN, NHG and VSOP. Huisartsenbrochure Narcolepsie. 2011.
2. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1035-48.
3. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146: 1387-94.
4. Kallweit U, Schmidt M and Bassetti CL. Patient-Reported Measures of Narcolepsy: The Need for Better Assessment. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 737-44.
5. Janssen. De epidemiologie van slaapstoornissen. *Bijblijven* 2011; 7.
6. MC E (2011). Richtlijn behandeling slaapstoornissen.
7. Wittchen H, Jacobi F, Rehm J et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. 2011; 21; 655-679.
8. Thorpy M, Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep Medicine* 2015;16;9-18.
9. Zorgverzekeringen Cv. CFH-rapport 06/07 gamma hydroxyboterzuur (Xyrem®). Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2006/03/09/gamma-hydroxyboterzuur-xyrem-bij-kataplexie-bij-narcolepsie>.
10. Zorginstituut (2015). Wetenschappelijk advies van 10 december 2015 met Bioprojet Pharma over pitolisant (Wakix) bij narcolepsie met en zonder kataplexie
11. Fronczek R. vdZWLM, van Dijk J.G., and G.J. OSL. Narcolepsie Diagnostiek en behandeling in nieuw perspectief. *NTVG* 2007; 151: 856-61.
12. EMA. SmPC pitolisant (Wakix). 2016.
13. EMA. List medicinal products under additional monitoring. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf.
14. EMA. Medicines under additional monitoring. Geraadpleegd via <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>.
15. MW J. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. *Journal of Sleep Research* 2000: 5-11.
16. MW J. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
17. Sangal R, Mitler M and Sangal J. Subjective sleepiness ratings (ESS) do not reflect the same parameter of sleepiness as objective sleepiness (MWT) in narcolepsy. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110: 2131-5.
18. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology* 2013; 12: 1068-75.
19. 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. *The Lancet Neurology* 2017; 16: 200-7.
20. Black J and Houghton W. Sodium Oxybate Improves Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. *Sleep* 2006; 29: 939-46.
21. Lehert P and Falissard B. Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis. *Sleep* 2018; 41.
22. CHMP. EPAR pitolisant (Wakix). 2016.
23. studygroup Xm. Effects of Three Doses of Orally Administered Sodium Oxybate with Placebo for the Treatment of Narcolepsy. *Sleep* 2002; 25: 42-9.

24. Scrima L, Hartman P, Johnson F, et al. The Effects of "1-Hydroxybutyrate on the Sleep of Narcolepsy Patients: A Double-Blind Study. *Sleep* 1990; 13: 479-90.
25. Group XIS. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med* 2005; 6: 415-21.
26. EMA. SmPC natriumoxybaat (Mylan) NL.
27. EMA. SmPC NL Modiodal.
28. Uguen M, Perrin D, Belliard S, et al. Preclinical evaluation of the abuse potential of Pitolisant, a histamine H(3) receptor inverse agonist/antagonist compared with Modafinil. *Br J Pharmacol* 2013; 169: 632-44.
29. Kollb-Sielecka M, Demolis P, Emmerich J, 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: 125-9.
30. NHG-standaard. NHG-standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen gedownload op 13 dec 2018.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Tabel 2. Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Pitolisant vergeleken met placebo en pitolisant vergeleken met modafinil bij patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie						
Dauvilliers, 2013 HARMONY I ^[18]	Fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en actieve behandeling gecontroleerde, multicenter studie Behandelduur: 8 weken	N=95 (ITT=94) n=31 pitolisant n=33 modafinil n=30 placebo (Screening: N=110)	Volwassenen met diagnose narcolepsie met of zonder kataplexie volgens ICSD-2. EDS score \geq 14 punten /24 bij baseline. 14 dagen voor baseline discontinuatie van psychostimulerende medicatie. Stabiele dosis van antikataplexie medicatie was toegestaan (natriumoxybaat, antidepressiva of SSRI's)	Pitolisant 10/20/40 mg Modafinil 100/200/400 mg Placebo	Primair: ESS Secundair: ESS responders rate, MWT, SART, slaap dagboek met o.a. aantal dagelijkse kataplexie aanvallen	Let op verschil superiority/inferiority
Szackacs, 2016 HARMONY CTP ^[19]	Fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde placebo gecontroleerde studie Behandelingsduur: 7 weken	N=106 (ITT=105) n=54 pitolisant n=51 placebo (Screening: N=117)	Volwassenen met narcolepsie met kataplexie (minimaal 3 aanvallen per week) met een baseline ESS score \geq 12	Pitolisant 10/20/40 mg Placebo	Primair: aantal kataplexie aanvallen per week Secundair: ESS change, veiligheid	

Natriumoxybaat bij patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie						
Black et al., 2006 ^[20]	Fase III gerandomiseerde dubbelblinde placebo gecontroleerde studie Behandelingsduur: 8 weken	N=231 (ITT=222) n=50 natriumoxybaat n=63 modafinil n=54 sodiumoxybaat+ modafinil n=55 placebo	Volwassenen met diagnose narcolepsie met of zonder kataplexie volgens ICSD. Welke voor tenminste 3 maanden voor de trial stabiele doseringen van stimulerende medicatie gebruikte voor EDS en voor ten minste 1 maand modafinil stabiele dosering	Natriumoxybaat vs. placebo Modafinil vs. placebo Natriumoxybaat + Modafinil vs. placebo	Primair: MWT20 Secundair: ESS, GCI-s, GCI-c, slaapdagboek met o.a. slaapaanvallen, ongunstige effecten	

ICSD-2: International Classification of Sleep Disorders ESS: Epworth Sleepiness Scale, MWT: Maintenance of Wakefulness Test, SART: Test of Sustained Attention to Response Task, CGI-C: Clinical Global Impression of Change, PSG: polysomnographic

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
HARMONY Ibis ^[29] (wel meegenomen in NMA)	Suboptimale dosering modafinil.
Laffont et al. 1988 (modafinil vs. placebo)	Alleen de abstract is gepubliceerd. Geen data voor de primaire uitkomstmaten
Boivin et al. 1993 (modafinil vs. placebo)	Geen data op de primaire uitkomstmaten
Beset et al. 1993 (modafinil vs. placebo)	Geen data op de primaire uitkomstmaten
Lammers et al. 1993 (natriumoxybaat vs. placebo)	Geen data voor de ESS en MWT
X-US-2004 Natriumoxybaat multicenter Study group 2004	Withdrawal studie design

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2016	Samenvatting van de productkenmerken pitolisant ^[12]
EMA / CBG	2015	European Public Assessment Report (EPAR) pitolisant ^[22]
Erasmus MC	2011	Richtlijn Behandeling Slaapstoornissen ^[6]
NHG		Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen ^[30]
EFNS	2006	Guidelines on management of narcolepsy ^[2]
NTVG	2007	Narcolepsie diagnostiek en behandeling in nieuw perspectief ^[11]

Bijlage 4: Baseline tabel

Variabele	Dauvilliers et al., 2013 HARMONY I			Szakacs et al., 2017 HARMONY CTP		Black et al., 2006			
	Pitolisant	Modafinil	Placebo	Pitolisant	Placebo	Natriumoxybaat +modafinil	Natriumoxybaat	Modafinil	placebo
ESS bij aanvang (score0-24)	18,9±2,5 ^a	17,8±2,5 ^a	18,5±2,7 ^a	17,3±3,3	17,1±3,4	15,0	15,0	14,0	16,0
				17,4	17,3				
MWT bij aanvang (min)	11,5±2,0	12,5±1,9	11,6±2,0						
MWT baseline (min) ITT	7,4±2,3	8,8±2,5	8,4±1,8	3,54 ^b	4,08 ^b	10,43±6,77	11,29±6,40	10,48±6,03	9,74±6,57
Kataplexie historie	80%	81%	82%	100% ^c	100% ^c				
Kataplexie episodes	0,92±0,87 ^d	1,2±1,8 ^d	1,1±1,9 ^d	11±8,9 ^a (-1,6/dag)	9,2±8,8 ^a (-1,3/dag)				
Kataplexie episodes ITT				9,15	7,31				
Slaap paralyse episodes	0,33±0,35	0,29±0,42	0,27±0,27	-	-				
Hallucinationie episodes	0,73±1,73	0,15±0,22	0,32±0,50	-	-				
Geassocieerde symptomen in historie									
Slaap paralyse	50%	48%	67%	59%	63%				
Hypnagoge hallucinaties	63%	58%	64%	67%	63%				
Automatisch gedrag	30%	48%	49%	30%	28%				
Slechte nachtelijke slaap	47%	58%	61%	69%	63%				
Patiënten met medicatie in de 3 maanden voor inclusie	43%	45%	50%	41%	80%				
Behandeld met modafinil voor baseline	43%	42%	33%	-	-	100% ^f			
Continueren van kataplexiemedicatie tijdens trial	35% ^h			7%	16%	0%			
Continueren psychostimulerende medicatie tijdens trial	0% ^g			0%	0%				
Duur van ziekte in jaren	14,9 (8,8-24,8)	10,6(7,8-17,9)	11,7 (5,3-19,8)						
Leeftijd in jaren	39,5 (30-53)	33,0 (21-49)	40,0 (25-48)	34 (18-64)	39 (18-66)	38,9±15,9	35,1±12,9	38,9±15,6	41,0±13,4
Man (%)	43%	65%	55%	48%	53%	46,3%	52,0%	50,8%	43,6%
Gewicht in kg	81,0±20,7	90,9±21,0	81,0±16,3	81,1±17,8	85±18,3	79,4±16,9	81,1±17,9	80,6±15,1	84,7±19,9
BMI	28,2±6,0	30,4±8,3	27,7±5,3	27,2±5,2	28,8±6				

^a (2^e visitatie + 3^e visitatie) / 2

^b geometrische gemiddelden van 1^e meting, baseline gegevens niet bekend.

^c >3 kataplexie episodes per week was een inclusie criterium.

^d episoden per dag

^e episoden per week

^f Stabiele dosering van modafinil vanaf 1 maand voor baseline was inclusiecriteria

^g natriumoxybaat: 4 patiënten in de placebogroep; 2 in de pitolisant groep, 2 in de modafinil groep. De 25 anderen gebruikten antidepressiva voor kataplexie.

^h 14 dagen voor randomisatie werden psychostimulerende middelen gestopt.

* Data zijn mediaan (IQR), mean±SD of procentueel. ESS: Epworth sleepiness scale, MWT: maintenance of wakefulness test

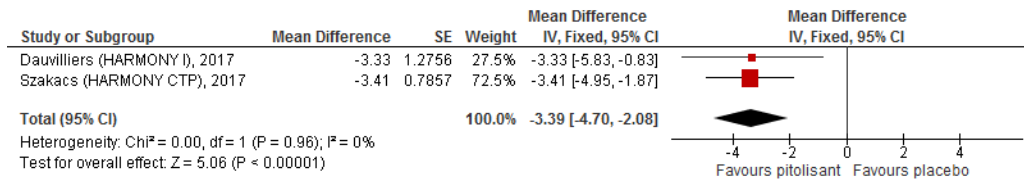
Bijlage 5. Risk of Bias (RoB) tabel pitolisant en combinatietherapie studies.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Black, 2006		+	+	+	+	+	-
Dauvilliers (HARMONY I), 2017	+	+	+	+	-	+	+
Szakacs HARMONY CTP, 2017	+	+	+	+	+	+	+

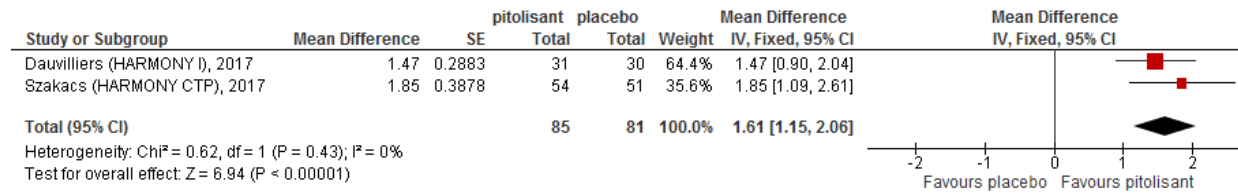
Risk of bias bij incomplete outcome data (attrition bias): In de HARMONY I studie zijn 3/32 patiënten uitgevallen ten gevolge van gebrek aan werkzaamheid. Dit kan bias veroorzaken en het effect van pitolisant overschatten.

Risk of bias bij Other bias: Ten minste 3 maanden behandeling met modafinil voorafgaand aan de Black 2006 studie was een inclusiecriteria. Wat inhoud dat patiënten die modafinil niet konden verdragen überhaupt al waren uitgesloten van deelname. Dit kan bias veroorzaken en daardoor het effect van modafinil op negatieve effecten onderschatten.

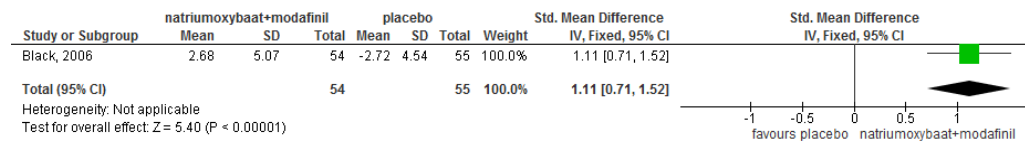
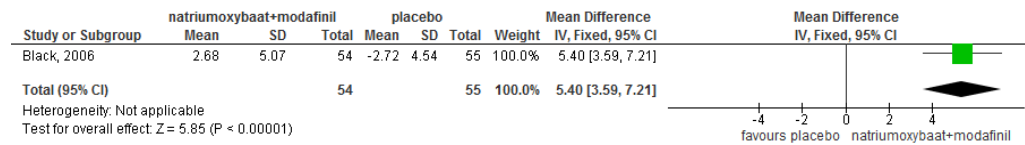
Bijlage 6: Forest plot MD ESS-score EPAR pitolisant^[12] HARMONY I en HARMONY CTP



Bijlage 7: Forest plot MD MWT EPAR pitolisant^[12] HARMONY I en HARMONY CTP



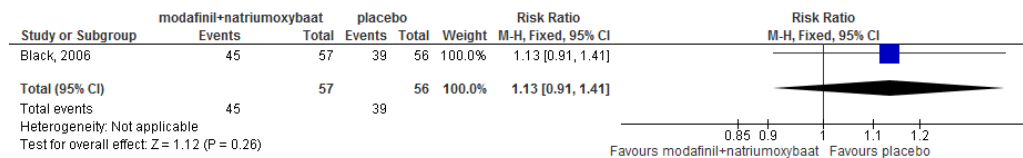
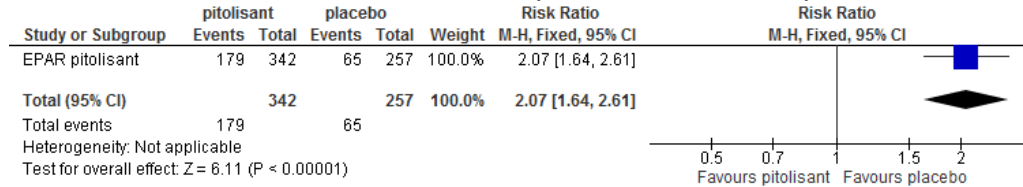
Bijlage 8: Forest plot MD en SMD MWT Black et al.^[20]



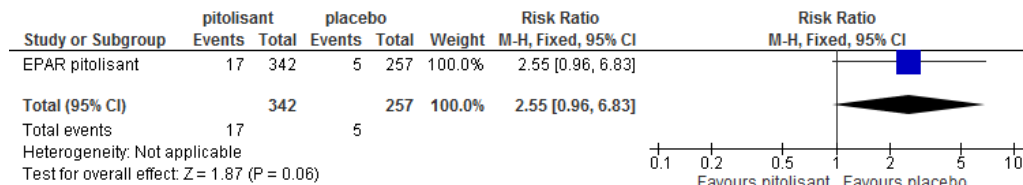
data uit Black et al. tabel 2

Bijlage 9: Forest plots met RR van ongunstige effecten pitolisant vs. combinatietherapie

INTERVENTIEGERELATEERDE ONGUNSTIGE EFFECTEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)



STAKERS ALS GEVOLG VAN ONGUNSTIGE EFFECTEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

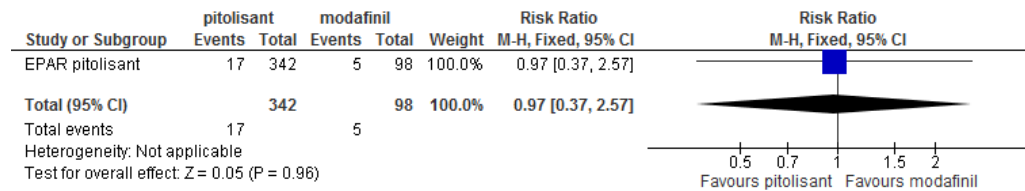


Bijlage 10: Forest plot met RR van ongunstige effecten pitolisant vs. modafinil

INTERVENTIEGERELATEERDE ONGUNSTIGE EFFECTEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)



STAKERS ALS GEVOLG VAN ONGUNSTIGE EFFECTEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)





Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van pitolisant (Wakix®) voor de indicatie narcolepsie met en zonder kataplexie

Voor beoordeling in het kader van opname op 1b van het
GVS

Datum 25 maart 2019
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2017012683
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	S. Vijgen
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Bioprojet Pharma

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—9
2.1	Aantal patiënten—9
2.2	Substitutie—11
2.3	Aannames—13
3	Budget impact analyse—15
3.1	Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—15
4	Conclusie—17
5	Referenties—19

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als pitolisant (Wakix®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke waarde en/of meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

Zorginstituut Nederland is tot de farmacotherapeutische eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van narcolepsie zonder kataplexie pitolisant een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van modafinil. Bij de behandeling van narcolepsie met kataplexie heeft pitolisant een therapeutische meerwaarde ten opzichte van combinatietherapie met natriumoxybaat en modafinil en ten opzichte van monotherapie met natriumoxybaat, op basis van een klinisch relevant verschil in ongunstige effecten.

1.1 Geregistreerde indicatie

Pitolisant (Wakix®) is geregistreerd voor 'narcolepsie met en zonder kataplexie'. Narcolepsie kent twee vormen: narcolepsie met overmatige slaperigheid (*Excessive Daytime Sleepiness; EDS*) en kataplexie (Type 1) en narcolepsie met overmatige slaperigheid (EDS) zonder kataplexie (Type 2).

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Ondanks het ontbreken van een Nederlandse narcolepsierichtlijn vanuit de beroepsgroep, zijn er meerdere richtlijnen die de behandeling van narcolepsie beschrijven. Het Erasmus Medisch Centrum heeft een narcolepsierichtlijn ontwikkeld¹, daarnaast is er in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG) een artikel gepubliceerd over de behandeling van narcolepsie². Bovendien is de richtlijn van de European Federation of Neurological Societies (EFNS) van belang bij de behandeling van narcolepsie³.

Huidige (inter-)nationale richtlijnen constateren dat medicamenteuze behandeling van narcolepsie symptomatisch en levenslang is^{1,3}. Zowel in de richtlijnen van het Erasmus Medisch Centrum als in de Europese EFNS richtlijn is aangegeven dat de keuze van de vergelijkende behandeling afhangt van de symptomen van narcolepsie waarvoor een effect wordt geclaimd:

- Eerste keus bij narcolepsie is modafinil (Modiodal®) indien overmatige slaperigheid overdag (*Excessive Daytime Sleep; EDS*) op de voorgrond staat. Tweede keus is methylfenidaat (Ritalin®).
- Indien kataplexie op de voorgrond staat is natriumoxybaat (Xyrem®) de eerste keus. Tweede keus zijn off-label antidepressiva zoals clomipramine (Anafranil®; tricyclisch antidepressivum) en fluvoxamine (Fevarin®; SSRI)^{1,3}.

De fabrikant heeft bij neurologen navraag gedaan over hun therapeutische keuzen in de praktijk. Hieruit blijkt dat narcolepsie met kataplexie patiënten (Type 1) vaak worden behandeld met combinatietherapie (bijvoorbeeld modafinil en natriumoxybaat) en dat monotherapie met bijvoorbeeld modafinil ook wordt ingezet. Bij Type 2 (narcolepsie zonder kataplexie) gaat de voorkeur uit naar monotherapie met bijvoorbeeld modafinil.

In deze BIA wordt daarom uitgegaan dat alle patiënten (Type 1 en 2) modafinil gebruiken. Een deel van de Type 1 patiënten (narcolepsie met kataplexie) worden daarnaast ook behandeld met natriumoxybaat.^{5,6}

In dit rapport zal daarom uitgegaan worden dat pitolisant (Wakix®) bij alle patiënten (narcolepsie patiënten met en zonder kataplexie) mogelijk plaats kan hebben naast monotherapie met modafinil (Modiodal®) en bij Type 1 patiënten die behandeld worden met combinatietherapie heeft pitolisant mogelijk een plek naast modafinil plus natriumoxybaat (Xyrem®).

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Incidentie en prevalentie:

Exacte getallen voor de incidentie en prevalentie van narcolepsie in Nederland ontbreken. Echter, eerdere studies hebben aangetoond dat de prevalentie bij volwassenen (18 jaar en ouder) in de Europese Unie tussen 0,02-0,05 procent van de bevolking ligt, met als beste schatting 0,02%⁸. Omgerekend naar de Nederlandse populatie (vooral volwassenen), geeft dit een prevalentie van 2.700-6.750 patiënten.

Narcolepsie is ondergediagnosticeerd in de Nederlandse praktijk onder andere door een gebrek aan herkenning van de symptomen door artsen, het ontbreken van een diagnostisch narcolepsie instrument en de aanwezigheid van fysieke en neuropsychiatrische comorbiditeiten⁹. Als gevolg hiervan wordt het aantal patiënten in de klinische praktijk geschat als substantieel lager dan 2.700, maar overeenstemming over het specifieke aantal ontbreekt. In een brochure over narcolepsie die door onder andere het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) werd ontwikkeld wordt het aantal patiënten op 1.000 ingeschat⁴. Echter, deze inschatting is niet gebaseerd op wetenschappelijke studies en er is mogelijk sprake van onderdiagnostiek. Anderzijds, heeft het Zorginstituut in de beoordeling van een vergelijkend middel, natriumoxybaat (Xyrem®) het aantal op 1.500 ingeschat¹⁰. Op basis van geneesmiddelengebruik in Nederland en België en gebaseerd op klinische opinie wordt het aantal gediagnosticeerde en behandelde patiënten in Nederland tussen de 900 en 1200 patiënten geschat.

Derhalve, zullen er in deze budget impact analyse twee verschillende scenario's gebruikt worden. In scenario 1 zal uitgegaan worden van een populatie van 1.000 narcolepsiepatiënten, op basis van de expert opinie en het gebruik van geneesmiddelen voor de indicatie narcolepsie. In scenario 2 zal uitgegaan worden van een populatie van 1.500 narcolepsiepatiënten, in overeenstemming met de kostenconsequentieraming van natriumoxybaat (Xyrem®) uit 2006. Het Zorginstituut wil hierbij benadrukken dat onduidelijkheid blijft omtrent het daadwerkelijke aantal patiënten met narcolepsie in Nederland.

Het percentage Type 1 narcolepsiepatiënten varieert van 60% tot 90%^{9,10,11,12}. Het CVZ heeft eerder geconstateerd dat Type 1 narcolepsie bij 75% van patiënten optreedt¹⁰.

Marktpenetratie en onderbouwing van de cijfers:

Het uitgangspunt dat 75% van de narcolepsiepatiënten Type 1 hebben (met zowel EDS als kataplexie), berust op het destijds door CVZ geconstateerde patiëntenaantal in de kostenconsequentieraming van natriumoxybaat (Xyrem®)¹⁰. In tabel 1 is een verdeling van de patiënten over type 1 en type 2 te zien. Dezelfde verhoudingen als in deze tabel zullen ook worden gebruikt voor scenario 2.

Er wordt aangenomen dat in de praktijk alle gediagnosticeerde narcolepsiepatiënten behandeld worden met modafinil en dat pitolisant de huidige voorkeursbehandelingen deels zal vervangen. Patiënten met Type 1 narcolepsie worden momenteel behandeld voor twee symptomen:

a) Indien overmatige slaperigheid overdag (*Excessive Daytime Sleep; EDS*) op de voorgrond staat is modafinil (Modiodal®) de eerste keus behandeling. Patiënten die alleen voor EDS met modafinil behandeld worden zullen deels overstappen op pitolisant. Er wordt aangenomen dat de substitutie van modafinil door pitolisant 35% in het eerste, 50% in het tweede en 75% in het derde jaar zal bedragen. De substitutie zal niet groter zijn omdat patiënten die momenteel baat hebben bij modafinil mogelijk niet willen switchen.

b) Indien kataplexie op de voorgrond staat is natriumoxybaat (Xyrem®) de eerste keus behandeling, hiermee worden momenteel 376 patiënten behandeld blijkt uit de GIPdatabank⁷. Dit komt neer op ongeveer 50% van patiënten met Type 1 narcolepsie in het lage scenario. In deze budget impact analyse wordt dus ervan uitgegaan dat 50% van patiënten met Type 1 narcolepsie met kataplexie behandeld worden met natriumoxybaat en dat de overige 50% van patiënten met Type 1 narcolepsie, niet voor het symptoom kataplexie behandeld worden. Echter, dit is een onderschatting, aangezien patiënten met kataplexie off-label met antidepressiva behandeld kunnen worden^{1,3}.

Er wordt aangenomen dat patiënten met zowel EDS als kataplexie met de combinatietherapie (modafinil + natriumoxybaat) worden behandeld en dat in het eerste jaar 35% van hen overstapt van de combinatietherapie op pitolisant, 50% in het tweede en 75% in het derde jaar. De eenvoudigere toediening van pitolisant in vergelijking met de combinatietherapie (1 in plaats van 4 toedieningen per dag) verklaart het relatief hoge percentage substitutie in het derde jaar. Echter, de substitutie zal niet groter zijn omdat een deel van de patiënten die baat hebben bij de combinatietherapie niet zullen overstappen.

Patiënten met Type 2 narcolepsie worden momenteel voor EDS met modafinil als eerste keus behandeld. De verwachting is dat pitolisant modafinil met 20% in het eerste jaar vervangt, 35% in het tweede jaar en 50% in het derde jaar. Vervanging is verwacht op basis van de makkelijker toedieningswijze van pitolisant in vergelijking met modafinil (1 keer per dag tegenover 2 à 4, respectievelijk). Anderzijds zal de substitutie niet hoger dan 50% zijn aangezien patiënten die baat hebben bij modafinil dit middel zullen blijven gebruiken.

Indicatieverbreding/ off-label gebruik:

De fabrikant heeft aangegeven een toekomstige uitbreiding voor narcolepsie bij kinderen jongeren dan 18 jaar te verwachten. Dit wordt echter niet meegenomen in de berekening van de budget impact in dit rapport.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met narcolepsie met en zonder kataplexie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met pitolisant (Wakix®) voor scenario 1. Voor scenario 2 worden dezelfde verhoudingen gebruikt

Jaar	1	2	3
Type 1 (EDS en kataplexie)			
Scenario 1 (= 0,75 * 1000)	750	750	750
Scenario 2 (= 0,75 * 1500)	1125	1125	1125
Type 2 (EDS)			
Scenario 1 (= 0,25 * 1000)	250	250	250
Scenario 2 (= 0,25 * 1500)	375	375	375
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor Pitolisant in aanmerking komt- scenario 1	1000	1000	1000
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor Pitolisant in aanmerking komt- scenario 2	1500	1500	1500

2.2

Substitutie

Er wordt aangenomen dat alle gediagnosticeerde narcolepsiepatiënten behandeld worden in de praktijk. Pitolisant zal deels middelen vervangen die momenteel in de eerste lijn gebruikt worden om de twee belangrijkste symptomen te behandelen: modafinil voor EDS en/of natriumoxybaat voor kataplexie.

Tabel 2 vat de substitutie door pitolisant samen van behandelingen bij narcolepsie met kataplexie (Type 1) en zonder kataplexie (Type 2) in de komende 3 jaar. De onderbouwing van de weergegeven percentages is reeds besproken in sectie 2.1.

Tabel 2: Substitutie van behandelingen bij narcolepsie met kataplexie (Type 1) en zonder kataplexie (Type 2) door pitolisant in de komende 3 jaar.

Narcolepsie Type	Behandeling	Substitutie door pitolisant (%)		
		Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Type 1	Modafinil	35%	50%	75%
	Modafinil + Natriumoxybaat	35%	50%	75%
Type 2	Modafinil	20%	35%	50%

Kosten voor behandeling met modafinil:

Volgens het Farmacotherapeutische Kompas, is de aanbevolen startdosering voor modafinil 200mg per patiënt¹³. Deze dosering kan vervolgens verhoogd worden tot maximaal 400mg per patiënt per dag. De fabrikant heeft aangegeven dat de standaarddosering van modafinil 300mg is op basis van de samenvatting van productkenmerken (SmPC). In de berekening wordt de dosering van 300mg gehandhaafd (3 tabletten van 100mg).

- Apotheek Inkoop Prijs (AIP) per tablet van 100mg: €0,16 tot €1,58 (via www.medicijnkosten.nl)
- Kosten per dag: €0,48 tot €4,74
- Kosten per verpakking: €4,80 tot €47,40
- Therapietrouw is 100%
- Jaarlijks 365 dagen * 3 = 1.095 tabletten
- Per jaar 36,5 verpakkingen van 30 stuks, in de berekening 37 verpakkingen

De fabrikant geeft aan dat modafinil voor de behandeling van EDS bij narcolepsie met of zonder kataplexie bij de meeste zorgverzekeraars op de preferentielijst staat. Daarom wordt aangenomen dat 90% van de voorschriften met het goedkoopste middel zijn en 10% met de duurste variant. De gemiddelde kosten per patiënt per jaar zijn in dit geval:

- Kosten per patiënt per jaar = 0.9 (37*4,80) + 0.1 (37*47,4) = €335,22

Kosten voor behandeling met natriumoxybaat:

Natriumoxybaat heeft een flexibel doseringsschema¹³. Zoals aangegeven in de kostenconsequentieraming van natriumoxybaat (Xyrem®)¹⁰, zal uitgegaan worden van een standaarddosering van 6,5 gram¹⁰. Uitgaand van een product met 500 milligram natriumoxybaat per milliliter, is per dag gemiddeld 13 milliliter nodig.

- AIP per milliliter: €2,26 (via www.medicijnkosten.nl)
- Kosten per dag: €29,38
- Kosten per verpakking van 180ml: €406,80

- Therapietrouw is 100%
- Jaarlijks 365 dagen * 13ml = 4.745 milliliters
- Per jaar 26 verpakkingen, in de berekening 27 verpakkingen
- Kosten per patiënt per jaar: €10.983,60

Kosten voor behandeling met combinatietherapie (modafinil en natriumoxybaat):

Kosten voor combinatietherapie bevatten de som van de jaarlijkse kosten per patiënt voor modafinil en natriumoxybaat.

- Kosten per patiënt per jaar modafinil: €335,22
- Kosten per patiënt per jaar natriumoxybaat: €10.983,60
- Kosten per patiënt per jaar combinatietherapie: €11.318,82

Kosten voor behandeling met pitolisant:

Er is momenteel geen standaarddosis voor pitolisant. De behandeling (conform de SPC) start met 9mg en afhankelijk van reactie en tolerantie van de individuele patiënt, wordt de dosering van pitolisant verhoogd volgens een opwaarts titratieschema met een maximale dosering van 36mg per dag¹⁴.

De fabrikant geeft aan dat data beschikbaar zijn uit compassionate use programma's in Nederland en Frankrijk. De patiëntenpopulatie waarvoor data beschikbaar zijn bevat patiënten die moeilijk behandeld kunnen worden met de huidige beschikbare middelen, aldus de fabrikant.

Van de 41 Nederlandse patiënten in het compassionate use programma, heeft 61% een dosering van 18 mg per dag gebruikt en 34% de maximale dosering van 36 mg per dag gebruikt. Van de 141 patiënten in het compassionate use programma in Frankrijk heeft ruim 60% van de patiënten de maximale dosering van 36 mg per dag gebruikt en 35,7% 18 mg per dag gebruikt.

Op basis van deze gegevens, en conform het voorstel van de fabrikant, zal in de berekening uitgegaan worden dat 50% van de patiënten een dosering van 18 mg heeft en 50% een dosering van 36 mg. Volgens de fabrikant is dit aannemelijk, omdat ook in de EPAR staat dat voor een significant deel van de patiënten de dosering van 18mg als klinisch relevant gezien kan worden¹⁵.

- AIP per tablet van 18 mg: €13,30
- Kosten per dag: €19,95 (50% heeft 1 tablet per dag nodig en 50% heeft 2 tabletten van 18 mg per dag nodig (13,30+26,60)/2=19,95).
- Kosten per verpakking: €399
- Therapietrouw is 100%
- Jaarlijks 365 dagen * 1,5 = 547,5 tabletten
- Per jaar 18,25 verpakkingen, in de berekening 19 verpakkingen
- Kosten per patiënt per jaar: €7.581

Tabel 3 vat de kosten samen voor het toepassen van modafinil, natriumoxybaat en pitolisant per patiënt per jaar.

Tabel 3: Kosten per patiënt per jaar voor het toepassen van modafinil, natriumoxybaat en pitolisant.

	<i>Modafinil</i>	<i>Natriumoxybaat</i>	<i>Pitolisant</i>
Dosering - unit	100mg	1ml	18mg
Dosering per dag	300mg	13ml	27mg
Behandelfrequentie	Dagelijks	Dagelijks	Dagelijks
AIP per verkoopeenheid	[(0,9*€4,80)+(0,1*€47,4)] = €9,06	€406,08	€399

Verkoopenheid	30 stuks	180ml	30 stuks
Eenheden per jaar	$(365*3)/30 = 36,5$ doosjes	$(365*6,5)/90 = 26,4$ flesjes	$(365*1,5)/30 = 18,2$ doosjes
Aantal verkoopenheden per jaar	37 doosjes	27 flesjes	19 doosjes
Kosten per jaar	$(9,06*37) = €335,22$	$(406,08*27) = €10.983,60$	$(399*19) = €7.581$
Totale kosten per patiënt per jaar	€335,22	€10.983,60	€7.581,00

2.3

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

1. Het aantal volwassen (18 jaar en ouder) narcolepsiepatiënten in Nederland bedraagt in scenario 1 1.000 patiënten en in scenario 2 1.500 patiënten. Het aantal Type 1 patiënten (met EDS en kataplexie) bedraagt 75% van de patiëntenpopulatie.
2. Modafinil is het voorkeursmiddel voor de behandeling van EDS en wordt aan 100% van Type 1 en Type 2 narcolepsiepatiënten toegediend.
3. Natriumoxybaat is het voorkeursmiddel voor de behandeling van kataplexie en hiermee worden momenteel 376 patiënten behandeld met Type 1 narcolepsiepatiënten⁷. Dit komt op ongeveer 50% van patiënten met Type 1 narcolepsie in het lage scenario. In deze budget impact analyse wordt dus ervan uitgegaan dat 50% van patiënten met Type 1 narcolepsie met kataplexie behandeld worden met natriumoxybaat en dat de overige 50% van patiënten met Type 1 narcolepsie niet behandeld worden voor kataplexie. Het gebruik van alternatieve middelen (bijvoorbeeld antidepressiva) voor het behandelen van kataplexie wordt niet meegenomen in de berekening.
4. De substitutie van modafinil of van de combinatietherapie (modafinil + natriumoxybaat) bij Type 1 narcolepsiepatiënten zal 35% in het eerste, 50% in het tweede en 75% in het derde jaar bedragen. Verder wordt aangenomen dat de substitutie niet groter zal zijn omdat patiënten die baat hebben bij de bestaande therapie mogelijk niet willen switchen.
5. Voor de behandeling van EDS bij Type 2 narcolepsiepatiënten zal pitolisant modafinil met 20% in het eerste jaar vervangen, 35% in het tweede jaar en 50% in het derde jaar.
6. Geen van de Type 1 en Type 2 patiënten die overstappen op pitolisant hebben een contra-indicatie voor behandeling met pitolisant.
7. Op basis van gegevens uit compassionate use programma's voor pitolisant in Nederland en Frankrijk, en conform het voorstel van de fabrikant, zal in de berekening uitgegaan worden dat 50% van de patiënten een dosering van 18 mg per dag krijgen en de overige 50% 36 mg per dag. Echter, als men het absolute aantal patiënten voor beide doseringen zou berekenen, zou de verhouding tussen de twee groepen op 47% en 53% uitkomen voor 18mg en 36mg per dag, respectievelijk. Dit verschil zou vervolgens de totale kosten en uiteindelijk de budget impact van pitolisant doen toenemen.

3 Budget impact analyse

Zoals reeds aangegeven in sectie 2.1 zijn twee scenario's berekend. Het eerste scenario is gebaseerd op een geschatte patiëntenpopulatie van 1.000 patiënten¹⁰. Het tweede scenario is gebaseerd op een patiëntenpopulatie van 1.500 patiënten⁴, berust op Europees onderzoek naar de prevalentie van narcolepsie⁸.

3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelenkosten

In Tabel 4 staat een overzicht van de budget impact van pitolisant op het geneesmiddelenbudget per jaar bij de indicatie narcolepsie met en zonder kataplexie (Type 1 & 2) voor scenario 1 (1.000 patiënten).

Tabel 4: Budget impact van pitolisant op het geneesmiddelenbudget per jaar bij de indicatie narcolepsie met kataplexie (Type 1) en zonder kataplexie (Type 2) voor scenario 1 (1.000 patiënten)

Jaar	Huidige behandeling	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar pitolisant	Totale kosten/jaar huidige behandelingen	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	Modafinil (type 1)	35%	131	€1.990.014	€ 43.880	€ 456.575
	modafinil + natriumoxybaat (type 1) ¹	35%	132		€ 1.489.557	
	modafinil (type 2)	20%	50	€379.050	€16.761	€362.289
Totale kosten voor farmaciebudget						€ 818.865
2	Modafinil (type 1)	50%	187	€2.842.875	€ 62.686	€ 652.251
	modafinil + natriumoxybaat (type 1) ¹	50%	188		€ 2.127.938	
	modafinil (type 2)	35%	88	€663.338	€29.332	€634.006
Totale kosten voor farmaciebudget						€ 1.286.256
3	Modafinil (type 1)	75%	281	€4.264.313,50	€ 94.029	€ 978.376
	modafinil + natriumoxybaat (type 1) ¹	75%	282		€ 3.191.907	
	modafinil (type 2)	50%	125	€947.625	€41.903	€905.723
Totale kosten voor farmaciebudget						€ 1.884.099

¹ Momenteel worden 376 patiënten met narcolepsie type 1 (circa 50%) behandeld met de combinatietherapie van modafinil en natriumoxybaat. Dit blijkt uit gegevens van de GIP databank.

In tabel 5 staat een overzicht van de budget impact van pitolisant op het geneesmiddelenbudget per jaar bij de indicatie narcolepsie met en zonder kataplexie (Type 1 & 2) voor scenario 2 (1.500 patiënten).

Tabel 5: Budget impact van pitolisant op het geneesmiddelenbudget per jaar bij de indicatie narcolepsie met kataplexie (Type 1) en zonder kataplexie (Type 2) voor scenario 2 (1500 patiënten)

Jaar	Behandeling	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar pitolisant	Totale kosten/jaar huidige behandelingen	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	Modafinil (type 1)	35%	196	€2.985.019	€ 65.820	€ 684.863
	modafinil + natriumoxybaat (type 1) ¹	35%	197		€ 2.234.335	
	modafinil (type 2)	20%	75	€568.575	€25.143	€543.432
Totale kosten voor farmaciebudget						€ 1.228.297
2	Modafinil (type 1)	50%	281	€4.264.313	€ 94.029	€ 978.376,05
	modafinil + natriumoxybaat (type 1) ¹	50%	282		€ 3.191.907	
	modafinil (type 2)	35%	132	€995.006	€43.998	€951.008
Totale kosten voor farmaciebudget						€ 1.929.385
3	Modafinil (type 1)	75%	421	€6.396.469	€ 141.044	€ 1.467.564
	modafinil + natriumoxybaat (type 1) ¹	75%	423		€ 4.787.861	
	modafinil (type 2)	50%	188	€1.421.438	€62.854	€1.358.584
Totale kosten voor farmaciebudget						€ 2.826.148

¹ Momenteel worden 376 patiënten met narcolepsie type 1 (circa 50%) behandeld met de combinatietherapie van modafinil en natriumoxybaat. Dit blijkt uit gegevens van de GIP databank.

4 Conclusie

Rekening houdend met een patiëntenpopulatie van 1.000 patiënten (scenario 1) en de voorspelde substitutie percentages voor pitolisant, zal opname op lijst 1B van het GVS van pitolisant (Wakix®) bij narcolepsie met en zonder kataplexie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €1,88 miljoen in het derde jaar van vergoeding.

Anderzijds, uitgaand van een patiëntenpopulatie van 1.500 patiënten (scenario 2) en de voorspelde substitutie percentages voor pitolisant, zal opname op lijst 1B van het GVS van pitolisant (Wakix®) bij narcolepsie met en zonder kataplexie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,83 miljoen in het derde jaar van vergoeding.

Hierbij bestaat onzekerheid over een aantal parameters. De belangrijkste onzekerheden hebben betrekking tot het aantal narcolepsiepatiënten in Nederland en de verdeling tussen type 1 en 2, de gebruikte doseringen van pitolisant in de Nederlandse praktijk, de substitutiepercentages van natriumoxybaat door pitolisant in de Nederlandse praktijk en de vraag welk deel van de patiënten waarbij kataplexie momenteel niet behandeld wordt na introductie van pitolisant wel behandeld zal worden.

5 Referenties

- 1 Erasmus MC, afdeling Neurologie. Richtlijn behandeling slaapstoornissen. Download 22 februari 2017 via:
www.erasmusmc.nl/47445/674532/2253326/Slaapstoornissen
- 2 NTVG. Narcolepsie: diagnostiek en behandeling in nieuw perspectief. Ned Tijdschr Geneeskd. 2007;151:856-61.
- 3 Billiard M, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L et al. Management of narcolepsy in adults. In: Gilhus N, Barnes M, Brainin B (eds): European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition. p. 513-5528. Download op 22 februari 2017 via: <https://www.eaneurology.org/Guideline-Archive-by-topic.1358.0.html>
- 4 NHG/VSOP. Informatie voor de huisarts over narcolepsie. Soest: Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP),2011 . Download op 22 februari 2017 van:
https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/huisartsenbrochure_narcolepsie.pdf
- 5 Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers G et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double blind randomised trial. Lancet Neurol 2013; 12; 1068-1075.
- 6 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.
- 7 GIP Databank (<https://www.gipdatabank.nl/>). Accessed 22 februari 2017.
- 8 Wittchen H, Jacobi F, Rehm J et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. European Neuropsychopharmacology. 2011; 21; 655-679.
- 9 Thorpy M, Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. Sleep Medicine 2015;16;9-18.
- 10 College voor Zorgverzekeringen. CFH-rapport 06/07 gamma hydroxyboterzuur (Xyrem®) Download op 22 februari 2017 van:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2006/0603-gamma-hydroxyboterzuur-xyrem/0603-gamma-hydroxyboterzuur-xyrem/gamma+hydroxyboterzuur+%28Xyrem%29.pdf>
- 11 Thorpy M. Cataplexy associated with narcolepsy. CNS Drugs 2006;20;1;43-50.
- 12 Narcolepsy Fact Sheet. US Department of Health and Human Services. Download op 22 februari 2017 van:
http://www.ninds.nih.gov/disorders/narcolepsy/detail_narcolepsy.htm
- 13 Het Farmacotherapeutisch Kompas (www.farmacotherapeutischkompas.nl). Accessed op 22 februari 2017.
- 14 SPC Wakix®. Download op 22 februari 2017 van:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf
- 15 EPAR Wakix®. Download op 22 februari 2017 van:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf