

## PRESSEMITTEILUNG 01/2017:

### Neue Studie zeigt Wirksamkeit von Pitolisant (Wakix®) bei Narkolepsie-Patienten mit Kataplexie

# THE LANCET

## Neurology

Die Zeitschrift „The Lancet Neurology“ veröffentlichte am 24. Januar 2017 die Ergebnisse einer kontrollierten Phase-III-Studie mit Pitolisant (Wakix®), welche an Narkolepsie-Patienten mit sehr häufigen Kataplexien durchgeführt wurde ([http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(16\)30333-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(16)30333-7/fulltext)).

Narkolepsie ist eine seltene aber stark beeinträchtigende Krankheit; die Hauptsymptome sind exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS) und Kataplexie, ein plötzlicher Verlust des Muskeltonus, ausgelöst durch Emotionen. Auch wenn zahlreiche Psychostimulanzien verfügbar sind, die ein Wachbleiben fördern, gibt es für Kataplexie nur wenige sichere und effiziente Behandlungsoptionen.

Die Studie zeigte, dass Pitolisant das erste Medikament ist, welches Histamin-Neurotransmissionen im Gehirn fördert und dessen Wirksamkeit bei EDS zuvor ebenfalls nachgewiesen wurde. Bei einer einmal täglichen Verabreichung über zwei Monate hinweg konnte bei stark betroffenen Patienten die Kataplexie deutlich reduziert werden.

Kataplexieanfälle (in deren Verlauf Psychostimulanzien wie Amphetamine oder Modafinil nicht sehr aktiv sind) wurden dabei selbst bei stark betroffenen Patienten, die im Durchschnitt ca. zehn Anfälle pro Woche erlitten, **um bis zu 75 %** reduziert (50 % im Vergleich zu Placebo).

Die Anzahl der Patienten mit einem sehr hohen Kataplexieniveau (mehr als 15 Anfälle pro Woche) war gegen Ende der Behandlung mit Pitolisant ebenfalls um mehr als das Dreifache geringer als bei der Gabe eines Placebos.

Außer der Kataplexie verbesserte sich auch die EDS beträchtlich, wenn sie entweder mit einem subjektiven Test (ESS = Epworth Schläfrigkeits-Skala) oder einem objektiven Labortest (MWT = Multipler Wachbleibe-Test, der die zeitliche Verzögerung misst, mit der Patienten bei gedämpfter Beleuchtung einschlafen) untersucht wurde. Dieser Effekt der Förderung des Wachzustandes bestätigt die früheren Studien mit Pitolisant.

Die Behandlung mit Wakix® verbesserte auch andere Symptome der Krankheit (wie z.B. Halluzinationen) sowie die Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich ihrer Lebensqualität (verringertes „Leidensdruck“).

Wakix® wurde gut vertragen und es traten **keine ernsthaften unerwünschten Ereignisse** auf. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen mild (abgesehen von einer Episode schwerer Übelkeit) und reversibel; am häufigsten traten Kopfschmerzen, Übelkeit und Angstzustände auf.

Vor allen Dingen waren nach der abrupten Beendigung der Behandlung **keine Entzugerscheinungen** zu verzeichnen, was die Daten aus vorklinischen und klinischen Untersuchungen bestätigen, in denen sich bereits angedeutet hatte, dass diese neuartige Wirkstoffklasse gegen Narkolepsie keine Gefahr eines Drogenmissbrauchs mit sich bringt.

Insgesamt deuten die Daten darauf hin, dass **Pitolisant** als **Therapie der 1. Wahl für die Behandlung der Narkolepsie** eingesetzt werden kann – einer Krankheit, für die nur wenige gut verträgliche und effiziente Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen.

### **Über die Phase-III-Studie HARMONY CTP**

HARMONY CTP war eine randomisierte, multizentrische und Placebo-kontrollierte Doppelblind-Phase-III-Studie. Sie wurde in 16 Zentren in 8 Ländern an insgesamt 105 Narkolepsie-Patienten durchgeführt, die eine randomisierte Behandlung mit Wakix® (n=54) oder einem Placebo (n=51) erhielten.

Vor Behandlungsbeginn wiesen die beteiligten Patienten eine hohe Kataplexiefrequenz (7 bis 9 Anfälle pro Woche) und ein hohes Niveau an Tagesschläfrigkeit [Epworth-Skala von ca. 17, hohe Einschlafneigung bspw. laut MSLT (Multipler Schlaf-Latenz-Test) und MWT] auf. Ein großer Anteil von ihnen zeigte darüber hinaus Begleitsymptome wie Halluzinationen (64 %).

Nach einer einwöchigen Auswaschphase und zwei Wochen Voruntersuchung erhielten die Patienten einen Monat lang täglich eine orale Gabe Pitolisant bei individueller Dosistitrierung (von 5 mg bis 40 mg Pitolisanthydrochlorid, entspricht 1 Filmtablette Wakix® 4,5 mg bzw. 2 Filmtabletten Wakix® 18 mg).

Der primäre Endpunkt bestand in der Änderung der durchschnittlichen Anzahl an Kataplexieanfällen pro Woche, wie sie zwischen den zwei Wochen des Behandlungsbeginns und der vierwöchigen Periode der gleichbleibenden Dosierung in den Patiententagebüchern verzeichnet wurden. Die Auswertung erfolgte nach dem Intention-to-Treat-Prinzip.

Die Frequenz der Kataplexieanfälle pro Woche sank von 9,15 auf 2,27 mit Pitolisant und von 7,31 auf 4,52 mit dem Placebo ( $P < 0,0001$ ).

### **Über Narkolepsie**

Narkolepsie ist eine seltene neurologische Störung, die einen von 2.500 Menschen in Europa betrifft (und daher als seltene Krankheit oder „Orphan-Disease“ angesehen wird). Sie äußert sich in Tagesschläfrigkeit, einer eingeschränkten Fähigkeit zur fortgesetzten Konzentration und plötzlichem Schlafbedürfnis.

Darüber hinaus leidet ein großer Prozentsatz der Patienten an Kataplexieanfällen (einem plötzlichen und vorübergehenden Verlust des Muskeltonus, der zu gefährlichen Stürzen führen kann), welche das charakteristischste und zur Behinderung führende Symptom der Krankheit ist.

Die häufigste Form der Narkolepsie entsteht durch die Zerstörung einer Gruppe von Hypothalamusneuronen (oftmals in der Kindheit), welche kleine Peptide, sogenannte Hypocretine bzw. Orexine absondern, die den Wachzustand anregen. Diese Neurotransmitter spielen eine wesentliche Rolle dabei, den Wachzustand während des Tages aufrechtzuerhalten – in erster Linie durch die Aktivierung wachheitsfördernder histaminerger Neuronen.

Bei Narkolepsie wird deren Abwesenheit zum Teil durch eine größere Anzahl an Histaminneuronen kompensiert, was jedoch nicht ausreicht, um einen angemessenen Wachheitszustand aufrechtzuerhalten oder das Auftreten von gefährlichen Kataplexieanfällen zu verhindern.

Bislang bestanden die zugelassenen Behandlungsmethoden in der Gabe von Psychostimulanzien (Amphetamine, Modafinil) gegen die exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS) sowie von Natriumoxybat zur Linderung der Kataplexie und Minderung von EDS. Diese Behandlungsmethoden aktivieren Katecholamin- oder GABA-Bahnen. Es bestand jedoch nach wie vor ein Bedarf an Medikamenten mit besserer Sicherheit, Verträglichkeit und anwenderfreundlicheren Einnahmemöglichkeiten.

### **Über Wakix®**

Pitolisant (Wakix®) gehört zu einer neuer Therapiekategorie zur Behandlung von Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus.

Wakix® wurde von Bioprojet entwickelt, einem 1982 gegründeten europäischen Pharmaunternehmen. Dabei handelt es sich um einen hochselektiven inversen **Histamin-H3-Rezeptor-Agonisten/Antagonisten**, der zur Behandlung von Erwachsenen mit **Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie** indiziert ist.

Wakix® setzt an den präsynaptischen Histamin-H3-Rezeptoren an und steigert so die Histaminausschüttung des Gehirns, was zu einer gesteigerten Wachheit und Aufmerksamkeit führt.

Indem es die Aktivität der histaminergen Neuronen und die Histaminausschüttung verstärkt, wirkt Wakix® indirekt auch auf andere Neurotransmittersysteme und steigert die Ausschüttung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn.

Das Medikament ist in Form von Filmtabletten mit 4,5 mg oder 18 mg erhältlich (jede Tablette enthält 5 mg oder 20 mg Pitolisanthydrochlorid).

Am 19. November 2015 erteilte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur Wakix® die EU-weite Zulassung zur Behandlung von Narkolepsie bei Erwachsenen mit oder ohne Kataplexie.

Darüber hinaus hatte Wakix® bereits am 10. Juli 2007 vom Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (COMP) eine Zulassung für den Orphan-Drug-Status erhalten, der am 18. Februar 2016 erneuert wurde.

**Quelle:** Bioprojet Pharma

**Kontakt:** Bioprojet Deutschland GmbH, (030) 3465 5460-0, [info@bioprojet.de](mailto:info@bioprojet.de)