

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

WAKIX (PITOLISANT)

Tratamento de doentes adultos narcoléticos com cataplexia.

Avaliação prévia de acordo com Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

30 DE OUTUBRO DE 2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/10/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pitolisant

Nome do medicamento: Wakix

Apresentações:

- 30 Unidades, comprimidos revestidos por película, doseados a 4.5 mg, n.º registo 5784277;
- 30 unidades, comprimidos revestidos por película, doseados a 18 mg, n.º registo 5784301;

Titular da AIM: Bioprojet Pharma

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Wakix (Pitolisant) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para *Tratamento de doentes adultos narcoléticos com cataplexia*.

O medicamento pilosant apresenta valor terapêutico acrescentado *major* em relação a melhor terapêutica de suporte.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: O pedido de financiamento foi solicitado para tratamento de doentes adultos narcoléticos com cataplexia.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Wakix (Pitolisant) no arsenal terapêutico depois de negociadas melhores condições são dominantes, os resultados do impacto orçamental foram considerados aceitáveis. Foram acordadas melhores condições para o SNS.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A narcolepsia é uma doença neuro degenerativa caracterizada por sonolência diurna excessiva grave, incluindo episódios de sono irresistível. Embora haja 2 tipos de narcolepsia, apenas a tipo 1 inclui cataplexia que consiste em episódios transitórios de diminuição do tônus muscular voluntário apesar do estado de consciência inalterado, desencadeados por estímulos emocionais. Os outros sintomas típicos da narcolepsia são alterações durante o sono como fragmentação, alucinações hipnagógicas ou hipnopompicas e paralisia. A narcolepsia tipo 1 parece resultar da perda seletiva e irreversível de neurónios de hipocretina / orexina a nível hipotalâmico, dependente de fisiopatologia autoimune. A sonolência diurna excessiva resulta de deficiência de hipocretina que implica redução da transmissão excitatória de neurónios envolvidos na síntese de neurotransmissores promotores de vigília: noradrenalina, dopamina, serotonina e histamina. O mecanismo da doença associado à cataplexia está menos elucidado. A narcolepsia com cataplexia tem uma prevalência estimada de 0,02% na Europa. (Khatami R 2016). Embora a doença tenha início usualmente na segunda década de vida (mediana 16 anos), o diagnóstico pode frequentemente ser tardio (mediana 33 anos).

Crianças e adolescentes manifestam tendencialmente fraco desempenho escolar, tensão familiar aumentada, sintomas depressivos, vida social limitada e eventual isolamento. Os adultos apresentam menor qualidade de vida, maior dificuldade de empregabilidade, comorbilidade médica e psiquiátrica mais frequente, a par de propensão para acidentes e risco de mortalidade aumentada face à restante população.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Pitolant é um antagonista/ agonista inverso do recetor da Histamina H3. Além de bloquear os auto-recetores de histamina, modulando a atividade do sistema histaminérgico, aumenta a libertação de acetilcolina, noradrenalina e dopamina.

A terapêutica é sintomática, sendo o efeito dos medicamentos na sonolência diurna excessiva ou na cataplexia relacionado com o mecanismo de ação e respetivo efeito nos neurotransmissores: medicamentos que aumentam a noradrenalina ou dopamina (por aumento de libertação ou inibição de

recaptação) podem ser úteis na sonolência excessiva diurna (anfetaminas, estimulantes); a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina tem efeitos anticatapléticos; a modulação de recetores de ácido γ -aminobutírico (GABA) B (GABAB) (oxibato de sódio) ou recetores de histamina H3 tem efeitos quer na sonolência diurna excessiva quer na cataplexia.

O oxibato de sódio não está disponível em Portugal, não sendo habitualmente utilizado na prática clínica em Portugal.

Oxibato de sódio ou gama-hidroxitirato é um neurotransmissor/ neuromodulador natural que pode atuar através dos recetores GABA-B, com provável inibição de neurónios dopaminérgicos.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional de pitolisant “*para o tratamento de doentes adultos narcoléticos com cataplexia*”.

A Tabela 1 mostra a população e o comparador selecionado para avaliação do pitolisant.

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos narcoléticos com cataplexia	Pitolisant	Melhores cuidados de suporte

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Pitolisant</p> <p>Wakix 4,5 mg comprimido revestido por película. Cada comprimido contém 5 mg de cloridrato de pitolisant, equivalente a 4,45 mg de pitolisant.</p> <p>Wakix 18 mg comprimido revestido por película. Cada comprimido contém 20 mg de cloridrato de pitolisant, equivalente a 17,8 mg de pitolisant.</p> <p>Posologia: deve ser utilizado na dose efetiva mais baixa, até 36 mg/dia. A dose diária total deve ser administrada como uma dose única de manhã, ao pequeno-almoço.</p> <p>Duração: Longa duração. Uma vez que os dados sobre a eficácia a longo prazo são limitados (ver secção 5.1 do RCM), o médico deve avaliar periodicamente a eficácia contínua do tratamento.</p>
	Medicamento comparador	Melhores cuidados de suporte
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medidas de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Cataplexia	8	Crítica
Sonolência Excessiva Diurna	7	Crítica
Redução de outra medicação para tratamento sintomático	4	Importante
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítica
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu um estudo [estudo P11-05 (HARMONY CTP)²], para suportar o benefício adicional de pitolisant na indicação de interesse. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

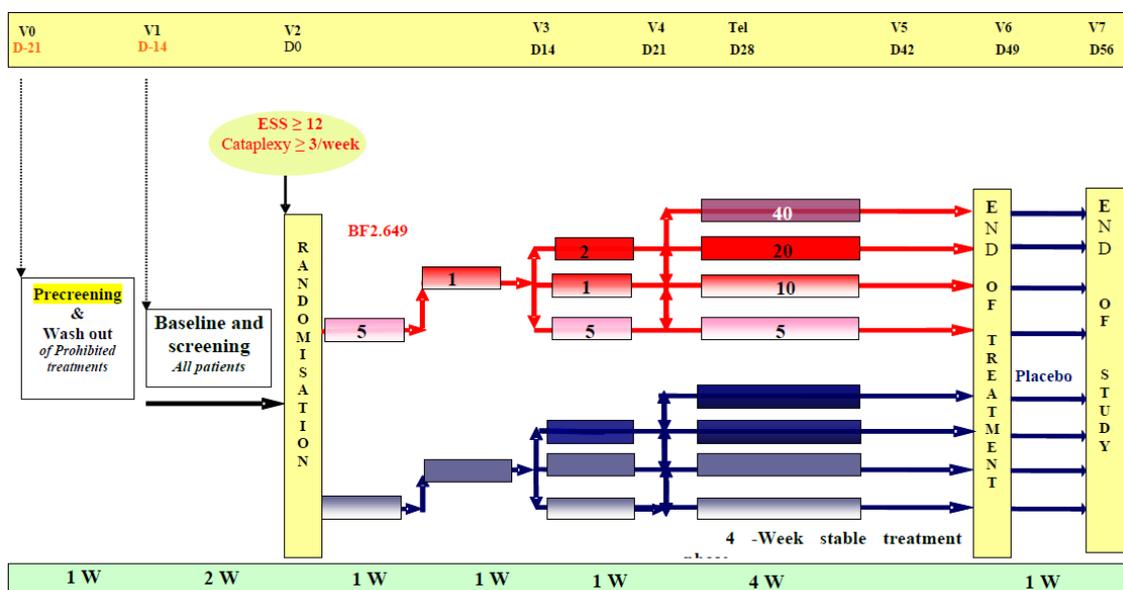
Estudo P11-05 (HARMONY CTP)²

Desenho do estudo

O estudo P11-05 (HARMONY CTP)² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 16 centros de 9 países (Portugal não incluído), com sete semanas de duração, que incluiu 106 doentes adultos narcoléticos com cataplexia, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pitolisant (n=54) ou placebo (n= 52), e avaliou a variação no número de ataques de cataplexia. O pitolisant foi iniciado na dose de 5 mg por dia PO, que era aumentado para 10 mg por dia PO ao fim de uma semana, e que, na terceira semana, podia ser aumentada para 20 mg por dia PO, mantida na mesma dose (10 mg/dia), ou reduzida (5 mg/dia) em função da resposta terapêutica. Na quarta semana podia ser feito um novo ajustamento de dose, podendo o doente ficar medicado com 5, 10, 20 ou 40 mg/dia PO.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo P11-05



Fonte: Extraído de referência 2

Crêterios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos os doentes tinham de ter pelo menos 18 anos, terem um diagnóstico de narcolepsia com cataplexia de acordo com os cr terios de *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2)*, serem doentes de novo ou tratados previamente com fármacos anti-catapl cticos (oxibato de sódio ou SSRIs - *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* [por exemplo, citalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina]) numa dose estável há pelo menos um mês, tendo mostrado uma incidência de pelo menos três episódios de cataplexia semanais, com uma pontua o ESS (*Epworth Sleepiness Scale*) igual ou superior a 12.

Foram excluídos os doentes com outras causas primárias de EDS, ou com outras doenças psiquiátricas e neurológicas que não narcolepsia/cataplexia, como psicose ou demência moderada a grave, doença bipolar, ansiedade aguda, depressão grave com risco suicida, ou história de epilepsia.

Foram ainda excluídos os doentes com insuficiência hepática ou renal grave, doentes com história de síndrome de QT longo, ou com outras doenças ativas clinicamente significativas (por exemplo, doença cardiovascular instável, ou doença neoplásica).

Aleatoriza o e aloca o aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, através de um sistema de voz/web interativo (IWRS/IVRS), numa rela o de 1:1, para receberem pitolisant (n=54) ou placebo (n= 52).

Os braços de tratamento a que os doentes estavam alocados eram ocultos dos doentes, investigadores e outros membros da equipa de investiga o até a data do encerramento da base de dados final, pelo uso de cápsulas de pitolisant e de placebo com aspeto idêntico.

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados, através de um sistema de voz/web interativo (IWRS/IVRS), numa rela o de 1:1, para receberem pitolisant (n=54) ou placebo (n= 52). O pitolisant ou placebo foram iniciados na dose de 5 mg por dia PO, que era aumentada para 10 mg por dia PO ao fim de uma semana, e que, na terceira semana, podia ser aumentada para 20 mg por dia PO, mantida na mesma dose (10 mg/dia), ou reduzida (5 mg/dia) em fun o da resposta terapêutica. Na quarta semana podia ser feito

um novo ajustamento de dose, podendo o doente ficar medicado com 5, 10, 20 ou 40 mg/dia PO. O fármaco de estudo era tomado com água antes do pequeno almoço.

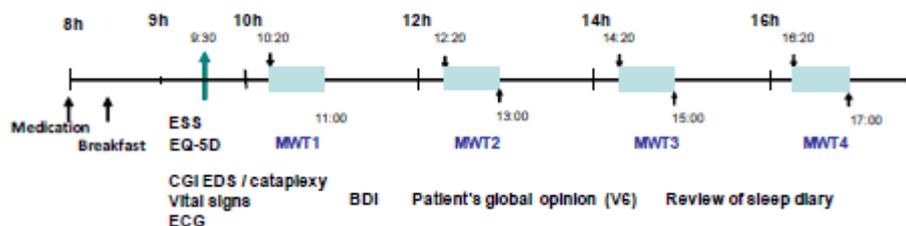
Em cada visita, o doente recebia um blister com 9 cápsulas (duas sobressalentes), sendo a adesão ao tratamento confirmada por contagem de cápsulas.

Os procedimentos incluíam a aplicação de um conjunto de testes, que incluíram Epworth Sleepiness Scale, Wakefulness Test 40-minute version (MWT), Clinical Global Impressions (CGI-Severity e CGI-Change), EQ-5D, Patient's Global Opinion on efficacy, e Beck Depression Inventory (BDI-13).

O ESS foi avaliado em cada visita de estudo e revisto pelo investigador. O ESS foi aplicado ao doente à mesma hora em cada visita.

A sequência de aplicação de testes durante uma visita é apresentada na Figura 2.

Figura 2: *Aplicação de testes durante uma visita*



Fonte: Extraído de referência 2

Os procedimentos de estudo estão descritos na Tabela 4

Tabela 4: *procedimentos do estudo P11-05*

Visit	V0 Prescreening & wash out period (Treated patients)	V1 Screening & Baseline visit	V2 ^a Treatment Start	V3	V4	Phone contact	V5	V6 ^b End of treatment (1)	V7 End of study
Study day	D-21	D-14	D0	D14 ± 2 days	D21 ± 2 days	D28	D42 ± 2 days	D49 ± 2 days	D56 ± 2 days
Informed consent	X								
Medical interview	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs ⁽²⁾		X	X	X	X		X	X	X
ECG		X	X	X	X		X	X	X
Physical examination		X						X	
Lab tests ⁽³⁾		X						X	X
Selection criteria		X	X						
ESS		X	X	X	X		X	X	X
MWT 40 mn (4 sessions)			X					X	
CGI-Severity on EDS and Cataplexy		X	X						
CGI-Change on EDS and Cataplexy				X	X		X	X	X
BDI		X	X		X			X	X
EQ-5D			X		X			X	
Patient's global opinion					X		X	X	X
Delivery of sleep diary		X	X	X	X		X	X	
Review of sleep diary			X	X	X		X	X	X
Adverse events			X	X	X	X	X	X	X
Dispensation of study drugs			X	X	X		X	X	
Drug accountability ⁽⁴⁾				X	X		X	X	X
Withdrawal symptoms questionnaire									X

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A variável de resultado primária foi a variação no número semanal de ataques de cataplexia, entre as 2 semanas basais (Dia -14 [V1] e Dia 0 [V2]) e as 4 semanas do período de tratamento estável (D21 [V4] a D49 [V6]).

A variável de resultado secundária foi baseada na variação, em relação ao basal, na pontuação *Epworth Sleepiness Scale* (ESS). O ESS é um questionário de auto-preenchimento com 8 questões relacionadas com a probabilidade de adormecer durante 8 atividades diferentes. Cada pergunta é pontuada entre 0 e 3, pelo que a pontuação total pode variar entre 0 e 24, com as pontuações mais altas associadas a maior propensão para adormecer durante o dia. Uma pontuação superior a 10 é considerada anormal. O valor basal foi a média das pontuações nas visitas 1 e 2 (ver desenho do estudo, Figura 1).

As outras variáveis de eficácia secundárias foram a sonolência excessiva diurna avaliada pelo *Wakefulness Test 40-minute version* (MWT), a melhoria do quadro clínico avaliada pelo *Clinical Global Impressions (CGI-Severity e CGI-Change)*, e qualidade de vida avaliada pelo EQ-5D e *Patient's Global*

Opinion on efficacy. O *Maintenance Wakefulness Test 40-minute version* mede a capacidade para permanecer acordado em condições suporíferas, e consistiu em 4 sessões de 40 minutos, 2 efetuadas no basal e 2 no final do estudo. Os valores estimados foram a média aritmética das 4 sessões.

Análise estatística

A população intenção de tratar incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo e foi usada na análise de eficácia. A população de segurança incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo.

Nos doentes que saíram precocemente do estudo, o valor final foi calculado pela média dos últimos dois valores conhecidos. Nos doentes sem valores de seguimento, o valor final utilizado foi o valor basal.

O estudo foi desenhado considerando apenas uma única medida de eficácia (primária) numa única amostra (população ITT). As medidas de eficácia secundárias não foram ajustadas para multiplicidade e foram consideradas como meramente de suporte ou geradoras de hipóteses. O estudo não teve análises de eficácia interinas.

Estimou-se que seriam necessários 47 doentes por grupo de tratamento, para ter um poder de 90%, para detetar uma redução de 25% no número de episódios de cataplexia, a um nível de significância de 5%. Foram assumidas as seguintes hipóteses: uma razão de taxas entre grupos de tratamento de 0,75; uma redução na taxa de cataplexias de 50% no braço placebo, ou seja, uma taxa de cataplexias semanais de 1,5. Assim, o correspondente número de episódios mensais no braço placebo será $N = 1,5 * 4 = 6$ episódios de cataplexia.

Resultados

Fluxo de doentes

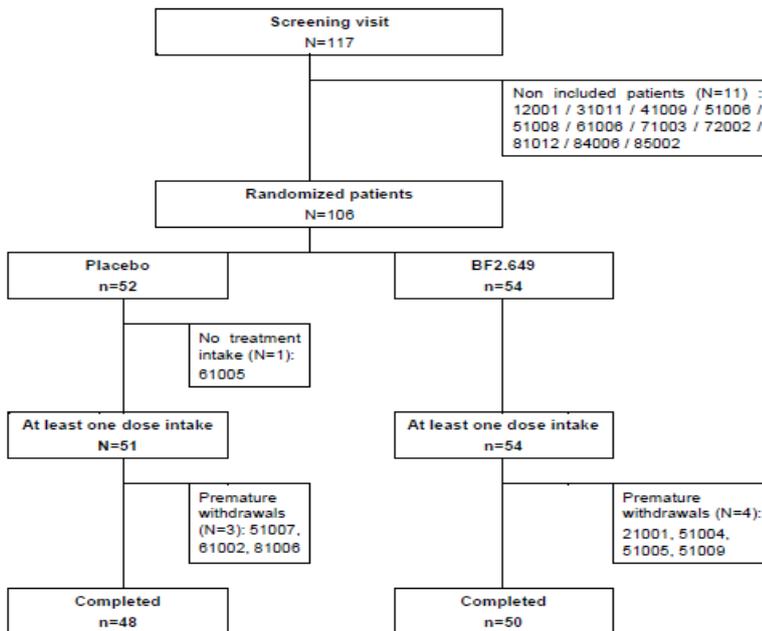
Estudo teve início em 9 de maio de 2013 e terminou a 28 de janeiro de 2015.

Foram incluídos 106 doentes, 54 doentes no braço pitolisant e 52 no braço placebo. Um doente no grupo placebo não recebeu a medicação do estudo e não foi incluído nas análises de eficácia.

No total, 98 doentes (92,4%) completaram a fase de dupla ocultação do estudo: 50 doentes (92,6%) no grupo pitolisant, e 48 doentes (92,3%) no grupo placebo.

O fluxo de doentes é apresentado na Figura 3.

Figura 3: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais de doentes

Nos grupos pitolisant e placebo, a idade média era de 39 e 34 anos, e eram do sexo masculino 52,9% e 48,1%.

As características demográficas e clínicas dos participantes encontram-se nas Tabelas 5.

Tabela 5: características da população do estudo

Parameter	PLACEBO (N=51)		BF2.649 (N=54)		P-value
	n	MN ± SD % (n/N)	n	MN ± SD % (n/N)	
Age	51	39 [18; 66]	54	34 [18; 64]	0.232
< 65 yrs	.	98.0 (50/51)	.	100.0 (54/54)	0.301
[65 – 74] yrs	.	2.0 (1/51)	.	0.0 (0/54)	
Gender					
Male	.	52.9 (27/51)	.	48.1 (26/54)	0.623
Female	.	47.1 (24/51)	.	51.9 (28/54)	
Weight (kg)	51	85 ± 18.3	54	80.1 ± 17.8	0.164
Height (cm)	51	172 ± 10.7	54	171.4 ± 9.1	0.738
BMI	51	28.8 ± 6	54	27.2 ± 5.2	0.144
Female					
Sterilized or 2-years post menopausal females	.	45.8 (11/24)	.	17.9 (5/28)	0.029
Mode of Contraception					
Oestrogenic	.	53.8 (7/13)	.	34.8 (8/23)	0.528
IUD	.	7.7 (1/13)	.	8.7 (2/23)	
Other method	.	38.5 (5/13)	.	56.5 (13/23)	
SBP @ V1	51	122.2 ± 10.9	54	122.1 ± 11.7	0.976
DBP @ V1	51	77.3 ± 7.5	54	77.6 ± 9.1	0.883
HR @ V1	51	72.3 ± 9.6	54	72.1 ± 10.2	0.902
ECG @ V1					
HR	51	68.3 ± 10.9	54	66.8 ± 11.3	0.507
PR	51	153.5 ± 33	54	164.2 ± 30.8	0.086
QRS	51	89.1 ± 14.3	54	86.6 ± 13.5	0.350
QT	51	387.5 ± 32.5	54	382.6 ± 35.9	0.464
QTcF	51	403.7 ± 29.7	54	395.9 ± 34.2	0.215
Rhythm sinus	.	0.0 (0/51)	.	1.9 (1/54)	0.329
Normal ECG	.	100.0 (51/51)	.	98.1 (53/54)	0.329

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 44,4% dos doentes no grupo pitolisant, e 58,8% no grupo placebo, apresentavam paralisia (cataplexia) atual.

As características basais da doença são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6: *Características basais da doença*

Parameter	PLACEBO (N=51)		BF2.649 (N=54)		P-value
	n	MN ± SD % (n/N)	n	MN ± SD % (n/N)	
Number of cataplexy episodes @ V0	51	9.2 ± 8.8	54	11 ± 8.9	0.314
History of Associated Symptoms					
Hallucinations	.	62.7 (32/51)	.	66.7 (36/54)	0.674
Ongoing Hallucinations	.	52.9 (27/51)	.	59.3 (32/54)	0.514
Automatic Behavior	.	27.5 (14/51)	.	29.6 (16/54)	0.805
Ongoing Automatic Behavior	.	25.5 (13/51)	.	24.1 (13/54)	0.867
Dyssomnia	.	62.7 (32/51)	.	68.5 (37/54)	0.533
Ongoing Dyssomnia	.	60.8 (31/51)	.	61.1 (33/54)	0.973
Sleep Paralysis	.	62.7 (32/51)	.	59.3 (32/54)	0.714
Ongoing Paralysis	.	58.8 (30/51)	.	44.4 (24/54)	0.141
ESS @ V1	51	17.1 ± 3.4	54	17.3 ± 3.3	0.716
CGI – EDS @ V1					
Mildly ill	.	2.0 (1/51)	.	1.9 (1/54)	0.885
Moderately ill	.	25.5 (13/51)	.	29.6 (16/54)	
Markedly ill	.	47.1 (24/51)	.	37.0 (20/54)	
Severely ill	.	23.5 (12/51)	.	29.6 (16/54)	
Among the most extremely ill patients	.	2.0 (1/51)	.	1.9 (1/54)	
CGI – Cataplexy @ V1					
Mildly ill	.	7.8 (4/51)	.	11.1 (6/54)	0.663
Moderately ill	.	29.4 (15/51)	.	37.0 (20/54)	
Markedly ill	.	39.2 (20/51)	.	38.9 (21/54)	
Severely ill	.	17.6 (9/51)	.	9.3 (5/54)	
Among the most extremely ill patients	.	5.9 (3/51)	.	3.7 (2/54)	
BDI – 13 Item Score @ V1	51	5.3 ± 4.3	54	5.3 ± 4.1	0.946
BDI – Item G @ V1	51	0 ± 0	54	0 ± 0	

Fonte: extraído de referência 2

No basal, mais doentes no grupo placebo tinham tido pelo menos um episódio de cataplexia nos últimos 3 meses (80,4% vs 40,7%).

Os investigadores podiam prescrever medicação concomitante durante o estudo se necessário. Durante o estudo, mais doentes no grupo placebo receberam medicação concomitante para a cataplexia (15,7% vs 7,4%).

Estes dados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: *Tratamentos prévios e concomitantes*

	PLACEBO (N=51)	BF2.649 (N=54)	TOTAL (N=105)	
Treatment Type	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)	P-value
Number of patients with at least one chronic medication taken during three months before inclusion	39.2 (20/51)	29.6 (16/54)	34.3 (36/105)	0.301
Number of patients with at least one cataplexy medication within last 3 months before inclusion	80.4 (41/51)	40.7 (22/54)	60.0 (63/105)	0.450
Number of patients treated with anticataplectics during study	15.7 (8/51)	7.4 (4/54)	11.4 (12/105)	0.183
Number of patients with at least one authorized medication taken during study	5.9 (3/51)	9.3 (5/54)	7.6 (8/105)	0.515
Number of patients with at least one unauthorized medication taken during study	0.0 (0/51)	0.0 (0/54)	0.0 (0/105)	.

Fonte: extraído de referência 2

Eficácia

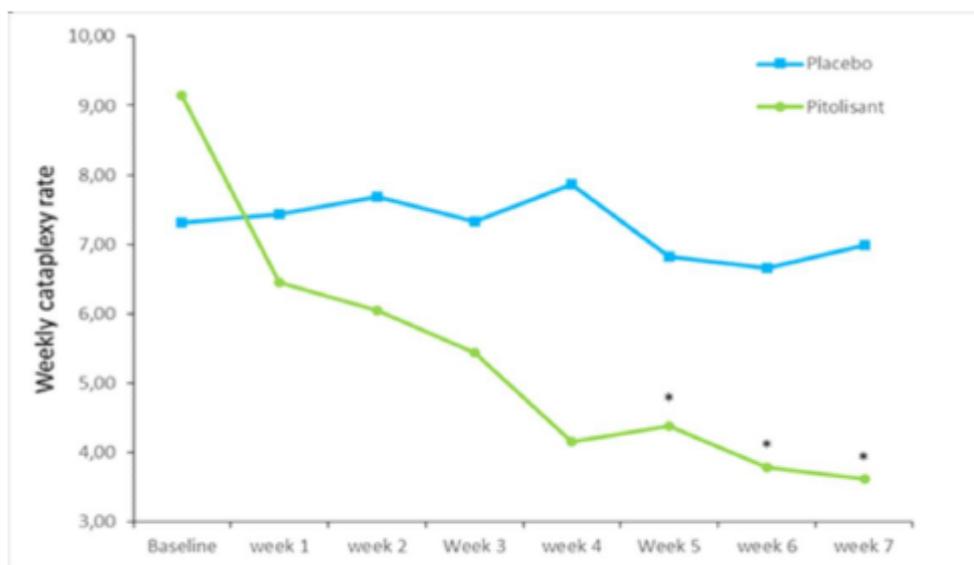
Episódios de cataplexia

No basal, o número médio semanal de episódios de cataplexia era de 9,2 no grupo pitolisant, e de 7,3 no grupo placebo. No final, durante o período de dose estável, o número médio semanal de episódios de cataplexia foi de 3,3 no grupo pitolisant, e de 6,8 no grupo placebo ($p < 0,001$).

A razão de taxas semanal de cataplexias foi de 0,512 (IC95% 0,435 a 0,603; $p < 0,0001$).

Estes dados são apresentados na Figura 4.

Figura 4: *Taxa semanal de episódios de cataplexia (média geométrica)*



Weeks are numbered from treatment start (e.g. week 1 is the first week of study treatment)

* $p < 0.0001$ versus placebo

Fonte: extraído de referência 2

Clinical Global Impression of Change (CGI-C) de cateplexia

Na visita 5, 20,5% dos doentes no grupo placebo e 51,0% no grupo pitolisant referiam estar muitíssimo melhorado ou muito melhorado. Na visita 6, 14% dos doentes no grupo placebo e 52,0% no grupo pitolisant referiam estar muitíssimo melhorado ou muito melhorado.

A redução média na pontuação CGI-C foi de $-3,5 \pm 1,1$ no grupo placebo, e de $-2,6 \pm 1,1$ no grupo pitolisant (diferença redução média $-0,95$; IC95% $-1,36$ a $-0,54$; p nominal $<0,0001$).

Pontuação de Epworth Sleepiness Scale (ESS)

A pontuação ESS reduziu-se de $17,3 \pm 3,2$ para $15,4 \pm 5$ (diferença: $1,9 \pm 4,3$) no grupo placebo, e de $17,4 \pm 3,3$ para $12 \pm 5,4$ (diferença: $5,4 \pm 4,3$) no grupo pitolisant (diferença entre grupos: $-3,41$; IC95% $-4,95$ a $-1,87$; p nominal $< 0,0001$).

Qualidade de vida (EQ-5D)

Nos grupos placebo e pitolisant, respetivamente, a pontuação média basal do EQ5D-VAS foi de $64,3 \pm 22,6$ e $60,6 \pm 25$, e a variação média foi de $7,3 \pm 18,9$ e $8,6 \pm 18,4$.

Maintenance Wakefulness Test 40-minute version (MWT)

Este teste mede a capacidade para permanecer acordado em condições suporíferas, e consistiu em 4 sessões de 40 minutos, efetuados no basal e no final do estudo. Os valores estimados foram a média aritmética das 4 sessões.

O valor do MWT aumentou de 4,08 minutos para 4,32 minutos no grupo placebo, e de 3,54 minutos para 6,91 minutos no grupo pitolisant (diferença entre grupos na razão final/basal: 1,8 (IC95% 1,196 a 2,709; p nominal = 0,005).

Estes dados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Maintenance Wakefulness Test

	Placebo (n= 51)	Pitolisant (n= 54)
--	-----------------	--------------------

Visita	N	Média geométrica	N	Média geométrica
Visita 2 (basal), minutos	51	4,08	54	3,54
Visita 6 (final), minutos	51	4,32	54	6,91
Razão final/basal	51	1,06	54	1,95
Diferença na razão final/basal (IC95%)	1,8 (1,196 a 2,709) p nominal =0,005			

Fonte: Extraído de referência 2

Número de dias de alucinações

O número de dias com alucinações diminuiu de 3,2 para 2,3 no grupo placebo (razão de médias geométricas 0,85), e de 2,22 para 0,64 no grupo pitolisant (razão de médias geométricas 0,79), sendo a razão de taxas entre grupos de 0,58 (IC95% 0,34 a 0,99; p nominal = 0,050).

Segurança

Apenas foram incluídos 99/106 doentes (93,4%) nas análises de segurança, por falta de dados em 6 doentes.

Observaram-se eventos adversos em 36/54 doentes (66,7%) no grupo pitolisant, e em 32/51 doentes (62,8%) no grupo placebo.

Não se observaram eventos adversos graves em nenhum dos grupos de tratamento.

Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 1/54 doentes (1,9%) no grupo pitolisant, e 0/51 doentes (0%) no grupo placebo.

Eventos adversos mais frequentes no grupo pitolisant incluíram irritabilidade (5,6% vs 2,0%), ansiedade (5,6% vs 0%), e náuseas (5,6% vs 0%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: *Eventos adversos mais frequentes*

Most frequent TEAE	PLACEBO (N=51)		BF2.649 (N=54)	
	NAE	% (n/N)	NAE	% (n/N)
HEADACHE	6	9.8 (5/51)	5	9.3 (5/54)
IRRITABILITY	1	2.0 (1/51)	4	5.6 (3/54)
ASTHENIA	2	3.9 (2/51)	2	3.7 (2/54)
SOMNOLENCE	3	5.9 (3/51)	1	1.9 (1/54)
ANXIETY	0	0.0 (0/51)	3	5.6 (3/54)
APATHY	2	3.9 (2/51)	1	1.9 (1/54)
DYSSOMNIA	1	2.0 (1/51)	2	3.7 (2/54)
NAUSEA	0	0.0 (0/51)	3	5.6 (3/54)
DIZZINESS	2	3.9 (2/51)	0	0.0 (0/54)
FATIGUE	1	2.0 (1/51)	1	1.9 (1/54)
HEART RATE INCREASED	0	0.0 (0/51)	2	3.7 (2/54)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0	0.0 (0/51)	2	3.7 (2/54)
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	1	2.0 (1/51)	0	0.0 (0/54)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREA	0	0.0 (0/51)	1	1.9 (1/54)
BLOOD GLUCOSE INCREASED	1	2.0 (1/51)	0	0.0 (0/54)
BLOOD TRIGLYCERIDES INCREASED	1	2.0 (1/51)	0	0.0 (0/54)
BUNDLE BRANCH BLOCK RIGHT	0	0.0 (0/51)	1	1.9 (1/54)
CHOLECYSTITIS CHRONIC	0	0.0 (0/51)	1	1.9 (1/54)
DEPRESSED MOOD	1	2.0 (1/51)	0	0.0 (0/54)
ELECTROCARDIOGRAM T WAVE INVERSION	0	0.0 (0/51)	1	1.9 (1/54)
HALLUCINATION	0	0.0 (0/51)	1	1.9 (1/54)
HYPERSOMNIA	1	2.0 (1/51)	0	0.0 (0/54)
HYPERTENSION	0	0.0 (0/51)	1	1.9 (1/54)
INSOMNIA	0	0.0 (0/51)	1	1.9 (1/54)
MIGRAINE	1	2.0 (1/51)	0	0.0 (0/54)
MONOCYTE COUNT INCREASED	1	2.0 (1/51)	0	0.0 (0/54)
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	1	2.0 (1/51)	0	0.0 (0/54)
PALPITATIONS	0	0.0 (0/51)	1	1.9 (1/54)
SCIATICA	1	2.0 (1/51)	0	0.0 (0/54)
SINUS TACHYCARDIA	0	0.0 (0/51)	1	1.9 (1/54)
SLEEP DISORDER	0	0.0 (0/51)	1	1.9 (1/54)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATIO	1	2.0 (1/51)	0	0.0 (0/54)
WHITE BLOOD CELL ANALYSIS ABNORMAL	1	2.0 (1/51)	0	0.0 (0/54)
WOUND	1	2.0 (1/51)	0	0.0 (0/54)

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do pitolisant foi analisado para cada *medida de resultado*. Como a evidência submetida incluiu apenas um estudo (P11-05 - HARMONY CTP)², e este estudo foi desenhado para avaliar o efeito do tratamento numa única medida de resultado (número de episódios de cataplexia), o efeito do tratamento nas outras medidas de resultado avaliadas no estudo, teve objetivos meramente exploratórios, não podendo ser usado para inferir o efeito do tratamento nessas medidas de resultado.

Em relação à medida de resultado primária, o pitolisant reduziu o número de episódios de cataplexia em 49%. No basal, o número médio semanal de episódios de cataplexia era de 9,2 no grupo pitolisant, e de 7,3 no grupo placebo. No final do estudo, durante o período de dose estável, o número médio semanal de episódios de cataplexia foi de 3,3 no grupo pitolisant, e de 6,8 no grupo placebo ($p < 0,001$). A razão de taxas semanal de cataplexias foi de 0,512 (IC95% 0,435 a 0,603; $p < 0,0001$).

O pitolisant pareceu reduzir a sonolência diurna excessiva, utilizando dois testes diferentes, não tendo apresentado efeito significativo na qualidade de vida.

Em relação à **sonolência diurna excessiva**, e utilizando o Maintenance Wakefulness Test 40-minute version (MWT), o valor do MWT aumentou de 4,08 minutos para 4,32 minutos no grupo placebo, e de 3,54 minutos para 6,91 minutos no grupo pitolisant (diferença entre grupos na razão final/basal: 1,8; IC95% 1,196 a 2,709; p nominal = 0,005). Utilizando o Epworth Sleepiness Scale (ESS), a pontuação ESS reduziu-se de $17,3 \pm 3,2$ para $15,4 \pm 5$ (diferença: $1,9 \pm 4,3$) no grupo placebo, e de $17,4 \pm 3,3$ para $12 \pm 5,4$ (diferença: $5,4 \pm 4,3$) no grupo pitolisant (diferença entre grupos: -3,41; IC95% -4,95 a -1,87; p nominal $< 0,0001$).

Em relação à **qualidade de vida**, avaliada pelo EQ-5D, não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento.

O pitolisant esteve associado a um maior número de eventos adversos (EA), mas os EA foram de grau ligeiro a moderado, tendo levado à descontinuação do tratamento em apenas um doente.

Não foi possível avaliar a mortalidade ou a redução de outra medicação para tratamento sintomático.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para a medida de resultado mortalidade relacionada com o tratamento, como alta para a medida de resultado sonolência excessiva diurna, e como moderada para todas as outras *medidas de resultado* (Tabela 10). A qualidade global da evidência foi classificada como moderada.

Esta classificação significa moderada certeza de resultados. Estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional de pitolisant “*para o tratamento de doentes adultos narcoléticos com cataplexia*”.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional do pitolisant numa única população (*doentes adultos narcoléticos com cataplexia*), em que a intervenção era pitolisant, e o comparador melhores cuidados de suporte.

O TAIM submeteu um único estudo [estudo P11-05 (HARMONY CTP)]. Trata-se de um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 16 centros de 9 países (Portugal não incluído), com sete semanas de duração, que incluiu 106 doentes adultos narcoléticos com cataplexia, que foram aleatorizados, através de um sistema de voz/web interativo (IWRS/IVRS), numa relação de 1:1, para receberem pitolisant (n=54) ou placebo (n= 52), e avaliou a variação no número de ataques de cataplexia. O pitolisant foi iniciado na dose de 5 mg por dia PO, que era aumentado para 10 mg por dia PO ao fim de uma semana, e que, na terceira semana, podia ser aumentada para 20 mg por dia PO, mantida na mesma dose (10 mg/dia), ou reduzida (5 mg/dia) em função da resposta terapêutica. Na quarta semana podia ser feito um novo ajustamento de dose, podendo o doente ficar medicado com 5, 10, 20 ou 40 mg/dia PO. Este estudo foi considerado como relevante para a presente avaliação.

O estudo indicou que pitolisant reduz o número de episódios de cataplexia e a sonolência excessiva diurna. Em relação aos episódios de cataplexia, no basal, o número médio semanal de episódios de cataplexia era de 9,2 no grupo pitolisant, e de 7,3 no grupo placebo, sendo que no final, durante o período de dose estável, o número médio semanal de episódios de cataplexia foi de 3,3 no grupo pitolisant, e de 6,8 no grupo placebo ($p < 0,001$). A razão de taxas semanal de cataplexias foi de 0,512 (IC95% 0,435 a 0,603; $p < 0,0001$). Simultaneamente, o pitolisant pareceu reduzir a sonolência diurna excessiva, utilizando dois testes diferentes, não tendo apresentado efeito significativo na qualidade de vida. Em relação à **sonolência diurna excessiva**, e utilizando o *Maintenance Wakefulness Test 40-minute version* (MWT), o valor do MWT aumentou de 4,08 minutos para 4,32 minutos no grupo placebo, e de 3,54 minutos para 6,91 minutos no grupo pitolisant (diferença entre grupos na razão final/basal: 1,8; IC95% 1,196 a 2,709; p nominal = 0,005). Utilizando a *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), a pontuação ESS reduziu-se de $17,3 \pm 3,2$ para $15,4 \pm 5$ (diferença: $1,9 \pm 4,3$) no grupo placebo, e de $17,4 \pm 3,3$ para $12 \pm 5,4$ (diferença: $5,4 \pm 4,3$) no grupo pitolisant (diferença entre grupos: -3,41; IC95% -4,95 a -1,87; p nominal $< 0,0001$). Contudo, o efeito do tratamento na sonolência diurna excessiva, teve objetivos meramente exploratórios, não podendo ser usado para inferir o efeito do tratamento nessa medida de resultado. O mesmo se aplica em relação às outras medidas de resultado definidas na matriz de avaliação (mortalidade, qualidade de vida).

Em geral, o estudo não apresentou problemas no desenho, condução ou análise estatística, que levantassem preocupações importantes. Contudo, verificaram-se alguns desequilíbrios nas características basais entre braços de tratamento, com potencial influência nos resultados. No basal, mais doentes no grupo placebo tinham tido pelo menos um episódio de cataplexia nos últimos 3 meses (80,4% vs 40,7%), e este facto pode ter favorecido o pitolisant. Os investigadores podiam prescrever medicação concomitante durante o estudo se necessário. Durante o estudo, mais doentes no grupo placebo receberam medicação concomitante para a cataplexia (15,7% vs 7,4%), e este facto pode ter diminuído a diferença no efeito de tratamento entre grupos, favorecendo o grupo placebo. Adicionalmente, e em termos de segurança, apenas foram incluídos 99/106 doentes (93,4%) nas análises de segurança, por falta de dados em 6 doentes. Esta questão levanta algumas preocupações, uma vez que existe a possibilidade de os doentes em falta poderem ser os que manifestaram eventos adversos mais graves. No entanto, o facto mais preocupante tem a ver com a duração do estudo, uma vez que o estudo teve uma duração de apenas 7 semanas, sendo os dados sobre a eficácia a longo prazo muito limitados.

Contudo, constatou-se que a evidência submetida é suficiente para demonstrar a existência de benefício adicional de pitolisant em relação a melhor terapêutica de suporte, pelo que recomenda a sua comparticipação.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de pitolisant “*para o tratamento de doentes adultos narcoléticos com cataplexia*”.

Concluiu-se que existe indicação de que pitolisant apresenta valor terapêutico acrescentado *major* em relação a melhor terapêutica de suporte, pelo que se recomenda a sua comparticipação.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- ✓ Um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 16 centros de 9 países (Portugal não incluído), com sete semanas de duração, que incluiu 106 doentes adultos narcoléticos com cataplexia, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pitolisant (n=54) ou placebo (n= 52), indicou que o pitolisant reduziu o número de episódios de cataplexia. O número médio semanal de episódios de cataplexia reduziu-se de 9,2 para 3,3 no grupo pitolisant, e de 7,3 para 6,8 no grupo placebo, tendo a razão de taxas semanal de cataplexias sido de 0,512 (IC95% 0,435 a 0,603; $p < 0,0001$).
- ✓ O pitolisant não parece levantar preocupações de segurança.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica através de uma análise custo-efetividade do medicamento pitolisant no tratamento da narcolepsia com cataplexia em doentes adultos, comparado com melhores cuidados de suporte (MCS).

Foi considerada a seguinte medicação para quantificar os custos dos MCS: psicostimulantes (modafinil e metilfenidato), atomoxetina (inibidor selectivo da recaptção da norepinefrina), clomipramina (antidepressivo tricíclico) e venlafaxina (antidepressivo inibidor seletivo da recaptção da serotonina e

norepinefrina). Foi assumido que o comparador no ensaio clínico HARMONY CTP utilizado para informar as estimativas de efetividade no modelo (placebo) é equivalente aos MCS na prática clínica em Portugal. No entanto, o comparador poderá não ter sido devidamente parametrizado em termos de efetividade clínica, já que alguns dos tratamentos da prática clínica portuguesa foram explicitamente excluídos do ensaio HARMONY CTP e outros permitidos no ensaio não estão comercializados em Portugal.

Foi desenvolvida uma árvore de decisão que quantifica o número de eventos de cataplexia por ciclo anual no modelo. De acordo com o modelo, a escolha da terapêutica influencia a frequência e a severidade dos sintomas sofridos por um doente (número de eventos de cataplexia, frequência de alucinações e pontuação ESS), o que influenciará o consumo de recursos de saúde. Contudo, o modelo não quantifica a frequência das alucinações, nem a ESS. O modelo também não considera explicitamente o impacto das alucinações e sonolência em quaisquer desfechos (custos ou qualidade de vida). De facto, apenas é modelado o impacto do tratamento na frequência de eventos de cataplexia, sendo que o TAIM refere que não há evidência suficiente para quantificar o efeito do tratamento na qualidade de vida dos doentes, nem na mortalidade. Não há também registo de efeitos adversos graves associados ao tratamento.

Foi utilizado o ensaio clínico HARMONY CTP, com uma duração de tratamento inferior a 2 meses, para informar a efetividade no modelo durante o horizonte temporal. Esta evidência é muito incerta e impõe pressupostos fortes em termos da duração do efeito de tratamento, bem como da segurança e tolerabilidade do pitolisant a longo prazo. Nomeadamente, o modelo assume que só os eventos de cataplexia resultam em assistência de emergência médica, que a esperança de vida dos indivíduos é igual à da população portuguesa no geral e não é afetada pela medicação, e que o efeito terapêutico do pitolisant é mantido ao longo do horizonte temporal. Note-se que não existe evidência comparativa para apoiar este pressuposto. Além disso, a população neste ensaio encontrava-se restrita a doentes de severidade alta em termos de severidade de cataplexia e sonolência diurna, não correspondendo à população avaliada.

Importantemente, os doentes no modelo são tratados concomitantemente com psicoestimulantes (em proporções diferentes para os doentes tratados com pitolisant e com melhores cuidados de suporte), enquanto estes tratamentos eram estritamente proibidos no ensaio clínico. O tratamento concomitante com um anticataléptico (oxibato de sódio) era permitido no ensaio clínico, mas este tratamento não se encontra autorizado para comercialização em Portugal. Assim considera-se que os tratamentos

concomitantes no ensaio clínico HARMONY CTP poderão não reflectir a prática clínica portuguesa e poderão comprometer a aplicabilidade dos efeitos terapêuticos nesta avaliação.

Foram consideradas as seguintes categorias de custos no modelo: aquisição de medicamentos; acompanhamento e monitorização dos doentes; eventos de cataplexia. Os custos de acompanhamento e monitorização dos doentes foram informados pelo painel de peritos. O tipo e frequência dos recursos associados a cada evento de cataplexia foram informados pelo painel de peritos. O número anual de eventos de cataplexia com pitolisant e comparador foi estimado a partir do número semanal médio de eventos de cataplexia com pitolisant e placebo, respectivamente, no período de dose estável do ensaio HARMONY CTP (assumindo a taxa de eventos é constante no tempo).

De notar que o impacto do maior controlo de sintomas de narcolepsia com pitolisant vs. MCS na redução de consumo de recursos de saúde é modelada em grande parte com base na opinião de peritos (a excepção é a redução do número de eventos de cataplexia). Os resultados de eficácia do ensaio HARMONY CTP foram apresentados ao painel e foi pedido aos peritos para considerarem qual a frequência de monitorização para vários tipos de recursos de saúde com MCS e com pitolisant. Deste modo, o proponente usou de um modo indirecto e não explícito os dados de efetividade do ensaio clínico para capturar benefícios adicionais do pitolisant em termos de controlo de sintomas quando apenas a efetividade em termos de cataplexia é formalmente modelada. Note-se também que sendo o pitolisant um medicamento novo, a experiência dos clínicos em termos da sua efetividade e como esta se traduz potencialmente numa redução dos consumos de saúde é provavelmente muito reduzida (se existente). Nestas circunstâncias, é muito incerto e potencialmente enviesado assumir que os consumos de saúde com a intervenção possam ser informados por opinião de clínicos.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do pitolisant em comparação com MCS

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

O medicamento Pitolisant *para o tratamento de doentes adultos narcoléticos com cataplexia* apresenta valor terapêutico acrescentado *major* em relação a melhor terapêutica de suporte.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental que é dominante e do impacto orçamental que foram considerados aceitáveis, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

- 12.1 Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Pitolisant)].
- 12.2 Clinical Study Report P11-05 (HARMONY CTP). A randomized, double-blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and excessive daytime sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy (“HARMONY CTP”). 15 September 2015. Version 1.0