

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

SUNOSI (SOLRIAMFETOL)

Sunosi é indicado para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva em doentes adultos com narcolepsia (com ou sem cataplexia).

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

30/10/2025

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 16/10/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Solriamfetol

Nome do medicamento: Sunosi

Apresentações:

Sunosi – 28 comprimidos revestidos por película, doseados a 75 mg, registo n.º 5879267

Sunosi – 28 comprimidos revestidos por película, doseados a 150 mg, registo n.º 5879275

Estatuto quanto à dispensa: MSRM restrita - Alínea b)

Titular da AIM: Atnahs Pharma Netherlands B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AS QUAIS FOI SOLICITADA AVALIAÇÃO: Sunosi é indicado para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva em doentes adultos com narcolepsia (com ou sem cataplexia).

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Não aplicável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Sunosi (Solriamfetol) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva em doentes adultos com narcolepsia (com ou sem cataplexia).*

Face ao comparador pitolisant, na população de doentes narcolépticos com cataplexia, o medicamento foi considerado equivalente. Face ao comparador modafinil, na população de doentes narcolépticos sem cataplexia, o medicamento foi, igualmente, considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi solicitada uma redução de preço face ao inicialmente apresentado em sede de avaliação económica. Não tendo o Titular de AIM aceite o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, procedeu-se ao indeferimento do pedido de avaliação prévia hospitalar, por decisão superior.

Por força do disposto no artigo 25.º, n.º 11 e 12, e 26.º, n.º 2 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, tendo em conta a avaliação acima resumida, este medicamento não pode ser adquirido pelos hospitais do SNS, constituindo a decisão fundamento para a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no incumprimento dos critérios definidos no n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual, foi comunicada ao requerente, às Comissões de Farmácia e Terapêutica dos hospitais e Administrações Regionais da Saúde, ao abrigo do disposto nos números 1 e 3 do artigo 14.º da Portaria 195-A/2015 de 30 de junho, com as alterações introduzidas pela Portaria, n.º 270/2017, de 12 de setembro.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A sonolência diurna excessiva (SDE) está associada a diferentes causas, nomeadamente, por exemplo, a apneia obstrutiva do sono, a narcolepsia e a síndrome das pernas inquietas. A SED apresenta um impacto negativo na atividade escolar, no trabalho, nas relações familiares e sociais, e está associada a um aumentando dos riscos de segurança ao conduzir ou operar outras máquinas.

A narcolepsia é uma perturbação do sono com sonolência excessiva durante o dia. A narcolepsia ocorre frequentemente em conjunto com cataplexia e outros sintomas, como sono perturbado durante a noite, paralisia do sono e alucinações.

A narcolepsia tipo 1 (anteriormente chamada narcolepsia com cataplexia) é caracterizada por cataplexia e baixos níveis de hipocretina 1 no líquido cefalorraquidiano (LCR). A narcolepsia tipo 2 (anteriormente chamada narcolepsia sem cataplexia) é caracterizada pela ausência de cataplexia e níveis normais de hipocretina 1 no LCR.

A prevalência global reportada é de 0,025%-0,05%. De forma semelhante a outros países europeus, a narcolepsia afeta 47/100.000 habitantes em Portugal.

As prevalências reportadas variam consoante a raça e a etnia:

- Judeus israelitas e pessoas da Arábia Saudita: < 10 casos por 100.000 indivíduos.
- Pessoas brancas da Europa ou América do Norte: 30 casos por 100.000 indivíduos.
- Afro-americanos: 42 casos por 100.000 indivíduos.
- Japoneses: 160 casos por 100.000 indivíduos.

Possíveis explicações para esta diferença incluem diferenças em fatores de risco genéticos e exposição a fatores ambientais.

A sonolência deve-se em parte à perda de neurónios produtores de hipocretina no hipotálamo, por este motivo, a patogénese da narcolepsia tipo 2 não é tão bem compreendida quanto a patogénese da narcolepsia tipo 1. Os neurónios produtores de hipocretina são mais ativos durante os períodos de vigília. As hipocretinas estimulam neurónios alvo no tronco cerebral e hipotálamo que produzem serotonina, dopamina, histamina e norepinefrina, e no córtex e prosencéfalo basal que promovem a

vigília. O desencadeador da perda de neurónios de hipocretina não é conhecido, mas pode envolver processos autoimunes que envolvem a interação entre predisposição genética e um estímulo imunitário, como uma infeção.

As manifestações iniciais ocorrem geralmente entre os 10 e os 20 anos (mas o início pode ocorrer em qualquer idade) e o tempo desde o início até ao diagnóstico geralmente de 5-15 anos. Também foi relatado um segundo pico de incidência de narcolepsia entre os 30 e os 39 anos. Mecanismos adicionais podem estar subjacentes à sonolência e outros sintomas.

As complicações potenciais incluem um risco aumentado de acidentes de viação (se não tratada), lesões, fraturas ósseas e quedas (possivelmente devido à cataplexia e/ou episódios de sono durante o dia). A narcolepsia também está associada a uma maior mortalidade.

A narcolepsia tem um impacto social significativo na vida dos doentes, afetando as suas funções diárias, relações pessoais e qualidade de vida. Os doentes frequentemente enfrentam dificuldades em contextos escolares e profissionais, sendo que muitos relatam interferências nas suas atividades quotidianas. Adicionalmente, a narcolepsia gera uma carga económica significativa, com muitos doentes a reportarem dificuldades em manter ou progredir na sua atividade laboral. Um estudo (Kapella *et al*, 2015) estimou que cerca de 30% percam ou deixem o emprego devido à sua patologia. A saúde mental também é afetada, com uma maior prevalência de ansiedade e depressão entre os narcolépticos. É de salientar que as consequências não se limitam ao doente, já que as famílias e cônjuges também enfrentam um aumento dos custos com saúde e potenciais reduções de rendimento.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Solriamfetol: Os mecanismos do solriamfetol para melhorar a vigília em doentes com sonolência diurna excessiva associada a narcolepsia ou a apneia obstrutiva do sono não foram completamente caracterizados. É um derivado de fenilalanina que inibe a recaptação de dopamina e norepinefrina através dos respetivos transportadores (DAT e NET). Este mecanismo de ação parece levar ao aumento de concentrações de dopamina e norepinefrina extracelular a nível do córtex pré-frontal e estriado. Não parece afetar os neurotransmissores clássicos do ciclo sono-vigília: histamina, orexina.

No tratamento da hipersónia, a abordagem terapêutica é fundamentalmente sintomática, focando-se na atenuação da sonolência diurna excessiva ou na cataplexia. Assim, o mecanismo da terapêutica farmacológica está relacionado com os neurotransmissores: medicamentos que promovem o aumento da noradrenalina ou dopamina, seja através da estimulação da sua libertação ou pela inibição da sua recaptação, têm demonstrado eficácia no combate à sonolência diurna excessiva. Neste âmbito, as anfetaminas e outros estimulantes representam alternativas úteis. A inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina revela-se eficaz no controlo da cataplexia; paralelamente, a modulação de recetores de ácido γ -aminobutírico (GABA) tipo B (GABA-B), como acontece com o oxibato de sódio, ou dos recetores de histamina H3, promovem uma melhoria sintomática, tanto da sonolência diurna excessiva, como da cataplexia.

O tratamento da narcolepsia pode envolver:

- Melhoria da vigília;
- Redução de cataplexia;
- Diminuição da disrupção do sono;
- Mitigar paralisia durante o sono;
- Limitar alucinações relacionada com o sono.

Alternativas terapêuticas: Do ponto de vista farmacológico, consideram-se úteis:

- Modafinil e armodafinil.
- Estimulantes:
 - Metilfenidato e dextetilfenidato.
 - Anfetamina (ex: dextroanfetamina).
 - Metanfetamina.

- Pitolisant.
- Oxibato de sódio.
- Antidepressivos (tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina/inibidores seletivos da recaptação da serotonina).

Em relação às alternativas terapêuticas dos doentes com narcolepsia com ou sem cataplexia, é de realçar os seguintes, nomeadamente:

- **Modafinil:** promove o estado de vigília, mas não são conhecidos quais os mecanismos exatos através dos quais o modafinil promove o estado de vigília (embora a inibição da recaptação de dopamina seja parte do seu mecanismo de ação, essa não é a única via. O modafinil tem múltiplos mecanismos de ação, tal como a modulação de coenzimas de astrócitos e astroglia). Este medicamento tem indicação terapêutica para o tratamento da sonolência excessiva associada a narcolepsia com ou sem cataplexia. Porém, em doentes adultos narcoléticos com cataplexia existe pouca evidência de que o modafinil possa melhorar a cataplexia. Deste modo, este medicamento não tem um impacto clinicamente relevante, não sendo recomendado para o tratamento deste subgrupo de doentes (relação benefícios e malefícios desfavorável). Em relação aos doentes com apneia do sono, totalmente otimizados com tratamento de modificação da doença, o CHUMP, após considerar o benefício-risco, considerou que este medicamento *“Não é positivo em condições normais de utilização no excesso de sonolência associado à apneia do sono obstrutiva”*.
- **Pitolisant:** antagonista e/ou agonista inverso de recetores de histamina H3, bloqueando efeito inibitório de libertação fisiológica de histamina. Acresce potencial aumento de libertação também de dopamina e acetilcolina cortical, sem efeito nigroestriado. Desde 20 de outubro de 2023, que este medicamento tem financiamento deferido para doentes narcoléticos com cataplexia.
- **Oxibato de sódio:** metabolito do neurotransmissor GABA cuja ação é agonista dos recetores GABA-B. Anatomicamente, o local de ação preferencial parece ser na transmissão talamocortical dopaminérgica e noradrenérgica. É de realçar que o oxibato de sódio medicamento não está disponível em Portugal, não sendo utilizado na prática clínica portuguesa. Atualmente, o financiamento está indeferido para o tratamento da narcolepsia com cataplexia em doentes adultos (desde 2009).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: Subpopulações, intervenção e comparadores selecionados

	População	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos narcoléticos com cataplexia	– Solriamfetol	– Pitolisant – Melhores cuidados de suporte
2	Doentes adultos narcoléticos sem cataplexia	– Solriamfetol	– Modafinil – Melhores cuidados de suporte

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Solriamfetol A dose inicial recomendada é de 37,5 mg uma vez por dia, ao acordar. Em função da resposta clínica, a dose pode ser titulada para um nível mais elevado duplicando a dose em intervalos de, pelo menos, 3 dias, com uma dose diária máxima recomendada de 150 mg uma vez por dia.
	Medicamento comparador	Pitolisant: deve ser usada a dose efetiva mais baixa, dependendo da resposta e da tolerância de cada doente, sem exceder a dose de 36 mg/dia. Regime de aumento/redução de dose: - Semana 1: dose inicial de 9mg - Semana 2: pode ser aumentado para 18mg/dia ou reduzida para 4,5mg/dia (dose mínima possível) - Semana 3: pode ser aumentada para 36mg/dia Modafinil: A dose diária inicial recomendada é de 200 mg. Podem ser utilizadas doses até 400 mg nos doentes com resposta insuficiente à dose inicial de 200 mg de modafinil.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sonolência excessiva diurna (Escala validadas, ex: Escalas ESS, CGI-S, MSLT, MWT e SART)	9	Crítica
Qualidade de vida	9	Crítica
Cataplexia (quando aplicável)	8	Crítica
Atividade funcional (condução, atividade de lazer, trabalho)	5	Importante
Mortalidade relacionada com a medicamento	9	Crítica
Eventos adversos graves (grau 3 e 4)	8	Crítica
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de solriamfetol em duas subpopulações: 1. doentes adultos narcoléticos com cataplexia, em que a intervenção era solriamfetol, e os comparadores eram pitolisant e melhores cuidados de suporte; 2. doentes adultos narcoléticos sem cataplexia, em que a intervenção era solriamfetol, e os comparadores eram modafinil e melhores cuidados de suporte.

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura (20 de março de 2020), para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos para a narcolepsia, com o objetivo de efetuar comparações entre os tratamentos de interesse.

Como a revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre solriamfetol e os comparadores de interesse, o TAIM procedeu a comparações indiretas através de uma meta-análise em rede¹. Esta meta-análise foi considerada relevante para a presente avaliação.

Revisão sistemática da literatura¹

A revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre solriamfetol e pitolisant ou modafinil. O TAIM procedeu então a comparações indiretas através de uma meta-análise em rede. Contudo, estas comparações foram efetuadas para uma submissão ao NICE de Inglaterra, onde o TAIM posicionou solriamfetol num contexto diferente da indicação aprovada e submetida em Portugal: para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva em doentes adultos com narcolepsia (com ou sem cataplexia), com fadiga, contra-indicação, ou que são intolerantes a modafinil, tendo assim excluído modafinil dos comparadores. Como apenas foi analisado este relatório, não foi possível comparar solriamfetol com modafinil em doentes adultos narcoléticos sem cataplexia (subpopulação 2, da matriz de avaliação).

A Tabela 4 resume os estudos identificados e incluídos na meta-análise em rede.

Tabela 4. Características gerais dos estudos incluídos na meta-análise em rede

References of trial [†]	Solriamfetol 75 mg qd	Solriamfetol 150 mg qd	Pitolisant S40 mg qd	Sodium Oxybate 3 g ad	Sodium Oxybate 4.5 g ad	Sodium Oxybate 6 g ad	Sodium Oxybate 9 g ad	Placebo
TONES 2 (76)	✓	✓						✓
TONES 1 (75)		✓						✓
Dauvillier, 2013 (107)			✓					✓
Szakacs, 2017 (108)			✓					✓
Xyrem, 2002 (109) (110)				✓		✓	✓	✓
Xyrem, 2005 (111- 114)					✓	✓	✓	✓
Black, 2006 (115)						✓	✓	✓

Abbreviations: qd, once daily; RCT, randomised controlled trial; TONES, Treatment of Obstructive sleep apnoea and Narcolepsy Excessive Sleepiness.

Fonte: Extraído de referência 1.

Estudo 14-002 (TONES 2)²

O estudo TONES 2² foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de fase 3, com 12 semanas de duração, realizado em 59 centros dos EUA e Europa, que incluiu 239 doentes com idades entre 18 e 75 anos, com o diagnóstico de narcolepsia, com um tempo de sono noturno de pelo menos 6 horas, e com uma pontuação da escala de sonolência de Epworth de pelo menos 10, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem solriamfetol, por via oral, nas doses de 75 mg/dia (n= 59), 150 mg/dia (n= 60), 300 mg/dia (n= 60), ou placebo (n= 60), e avaliou a variação na pontuação da escala de sonolência de Epworth e na latência média do sono avaliada pelo teste de manutenção da vigília (*maintenance of wakefulness test* - MWT), entre o basal e a semana 12.

O MWT é um procedimento que usa medidas eletrofisiológicas para determinar a capacidade para permanecer acordado sentado num quarto silencioso e escuro. O teste consiste em quatro períodos de 40 minutos conduzidos 4 vezes com intervalos de 2 horas, começando duas horas após acordar de um sono noturno. A escala de sonolência de Epworth (ESS) é um questionário de autopreenchimento com 8 questões, que avalia o grau de sonolência diurna, perguntando qual a probabilidade de adormecer [dormitar, “passar pelas brasas”] em diferentes situações (por exemplo, ver televisão). As respostas variam entre 0 (nunca adormecem) e 3 (alta probabilidade de adormecer). A pontuação total varia entre

0 e 24, com as pontuações mais altas associadas a maior probabilidade de adormecer, sendo pontuações de 10 ou mais consideradas sonolência diurna excessiva.

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1:1:1, para receberem solriamfetol 75 mg, 150 mg, 300 mg, ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada pela presença de cataplexia (sim vs. não), e gerada por computador.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

O estudo foi controlado para multiplicidade relacionada com as 3 doses de solriamfetol, duas medidas de resultado primárias (ESS e MWT), e medida de resultado secundária principal (PGI-C - *patient global impression of change*), através de uma sequência hierarquizada de testes: 1. MWT e ESS grupo 300 mg vs. placebo (alfa 0,05); 2. PGIc grupo 300 mg vs. placebo (alfa 0,05); 3. MWT e ESS grupo 150 mg vs. placebo (alfa 0,05); 4. PGIc grupo 150 mg vs. placebo (alfa 0,05); 5. MWT e ESS grupo 75 mg vs. placebo (alfa 0,05); 6. PGIc grupo 75 mg vs. placebo (alfa 0,05).

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar modificada que incluiu todos os doentes aleatorizados, que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, e tinham disponíveis uma avaliação basal e uma avaliação subsequente de MWT ou ESS. A população mITT incluiu 96,7% da população total, sem diferenças entre grupos de tratamento. As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Menos doentes no grupo solriamfetol 300 mg completaram o estudo (72,9% vs. 80,8% na população global vs. 88,1% no grupo placebo).

Os doentes tinham em média 36,3 anos; 32,8% eram do sexo masculino; 80,2% de raça branca; com algumas diferenças entre grupos de tratamento.

No basal, a pontuação total média ESS era de 17,1; o tempo médio de latência do sono era de 7,98 minutos; apresentavam cataplexia 51,4%; sem diferenças entre grupos de tratamento.

Teste de manutenção da vigília (MWT)

Em comparação com placebo, a variação entre o basal e a semana 12 no MWT, foi de 2,62 (IC95% -1,04 a 6,28; $p = 0,1595$) no grupo solriamfetol 75 mg; de 7,65 (IC95% 3,99 a 11,31; $p < 0,0001$) no grupo solriamfetol 150 mg; e de 10,14 (IC95% 6,93 a 13,90; $p < 0,0001$) no grupo solriamfetol 300 mg.

Sonolência diurna avaliada pela escala de sonolência de Epworth (ESS)

Em comparação com placebo, a variação entre o basal e a semana 12 na pontuação ESS, foi de -2,2 (IC95% -4,0 a -0,3; $p = 0,0211$) no grupo solriamfetol 75 mg; de -3,8 (IC95% -5,6 a -2,0; $p < 0,0001$) no grupo solriamfetol 150 mg; e de -4,7 (IC95% -6,6 a -2,9; $p < 0,0001$) no grupo solriamfetol 300 mg. Uma análise de subgrupos, em doentes com e sem cataplexia, mostrou resultados aparentemente consistentes (Tabela 5).

Tabela 5: Variação da pontuação ESS, entre o basal e a semana 12, em doentes com e sem cataplexia (estudo TONES 2)

Subgroup Parameter Estimate	Placebo N = 58	75 mg JZP-110 N = 59	150 mg JZP-110 N = 55	300 mg JZP-110 N = 59
Presence of Cataplexy				
n	29	31	27	30
LS Mean (SE)	-1.8 (0.93)	-3.1 (0.94)	-5.6 (0.95)	-6.3 (0.94)
LS Mean Difference	NA	-1.3	-3.7	-4.5
95% CI	NA	(-3.9, 1.3)	(-6.4, -1.1)	(-7.1, -1.9)
p-value	NA	0.3392	0.0057	0.0010
Absence of Cataplexy				
n	29	28	28	29
LS Mean (SE)	-1.5 (0.92)	-4.5 (0.94)	-5.2 (0.92)	-6.4 (1.00)
LS Mean Difference	NA	-3.0	-3.7	-4.9
95% CI	NA	(-5.6, -0.4)	(-6.3, -1.2)	(-7.6, -2.2)
p-value	NA	0.0241	0.0050	0.0005

Note: ESS total score is the sum of 8 item scores, if 6 or more of them are non-missing. If 1 or 2 ESS items are missing at specific time point, the mean of the remaining 7 or 6 non-missing ESS items at that time point will be used to impute the missing ESS items. ESS total score ranges from 0 to 24, with higher scores indicating greater chance of dozing; a negative change from baseline represents improvement in excessive sleepiness.

Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) with change from baseline as the response variable and fixed effect of treatment, visit, treatment by visit, randomization stratification factor (presence or absence of cataplexy), covariate of baseline, and UN variance-covariance structure. In subgroup analyses by randomization stratification factor, stratification factor variable is removed from the MMRM. Placebo estimates are based on primary analyses, instead of exploratory analyses (placebo vs. combined JZP-110).

CI = confidence interval; ESS = Epworth Sleepiness Scale; LS = Least squares; mITT = modified Intent-to-Treat; SE = standard error; UN = unstructured; NA = not applicable.

Fonte: Extraído de referência 2.

Impressão global de mudança avaliada pelo doente (PGIc)

Em comparação com placebo, a variação entre o basal e a semana 12 na PGIc, foi de 28,1 (IC95% 10,80 a 45,48; p nominal= 0,023) no grupo solriamfetol 75 mg; de 38,5 (IC95% 21,86 a 55,19; p nominal<0,0001) no grupo solriamfetol 150 mg; e de 45,1 (IC95% 29,51 a 60,67; p nominal<0,0001) no grupo solriamfetol 300 mg.

Episódios de cataplexia

O número de episódios de cataplexia foi uma medida de resultado exploratória. Nos doentes que reportaram episódios de cataplexia, o número semanal de episódios de cataplexia manteve-se constante ao longo do estudo, sugerindo que solriamfetol não apresenta atividade anticataplética: nos grupos solriamfetol e placebo, respetivamente, a variação no número de episódios semanais de cataplexia avaliado nas semanas 9 a 12, foi de -3,5 no grupo placebo, e de -5,2 no grupo solriamfetol 150 mg (p nominal =0,4761).

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida exploratória, e foi avaliada pelo *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version* (FOSQ-10). O FOSQ-10 é um questionário específico para avaliar os distúrbios da sonolência excessiva no estado funcional, que inclui 10 itens. O estado funcional é avaliado em 5 domínios (nível de atividade, produtividade geral, resultados sociais, intimidade e relações sexuais, e vigilância), sendo cada domínio pontuado entre 1 (sim, muita dificuldade), e 4 (nenhuma dificuldade), variando a pontuação total entre 5 e 20, com pontuações mais altas indicando melhor estado funcional.

Nas doses aprovadas de solriamfetol (até 150 mg), não se observaram variações na pontuação total do FOSQ-10 entre o basal e a semana 12 (Tabela 6).

Tabela 6: Variação da qualidade de vida (FOSQ-10) entre o basal e as semanas 1, 4, 8, e 12

Visit	Parameter Estimate	Placebo N = 58	75 mg JZP-110 N = 59	150 mg JZP-110 N = 55	300 mg JZP-110 N = 59
Week 1	LS Mean (SE)	1.78 (0.379)	1.79 (0.375)	2.98 (0.394)	3.27 (0.375)
	LS mean difference	NA	0.01	1.21	1.49
	p-value	NA	0.9854	0.0285	0.0057
Week 4	LS Mean (SE)	1.80 (0.395)	2.37 (0.398)	2.64 (0.403)	3.04 (0.395)
	LS mean difference	NA	0.56	0.83	1.23
	p-value	NA	0.3186	0.1407	0.0281
Week 8	LS Mean (SE)	1.68 (0.399)	2.23 (0.407)	3.10 (0.408)	3.33 (0.414)
	LS mean difference	NA	0.55	1.42	1.65
	p-value	NA	0.3353	0.0134	0.0045
Week 12	LS Mean (SE)	1.56 (0.400)	2.39 (0.407)	2.57 (0.408)	3.01 (0.416)
	LS mean difference	NA	0.84	1.01	1.45
	p-value	NA	0.1438	0.0776	0.0127

Fonte: Extraído de referência 2.

Estudo TONES 1³

O estudo TONES 1³ foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de fase 2b, com 12 semanas de duração, realizado em 28 centros dos EUA, que incluiu 93 doentes com idades entre 18 e 65 anos, com o diagnóstico de narcolepsia, com ou sem cataplexia (baseado na segunda edição da classificação internacional dos distúrbios do sono - *International Classification of Sleeping Disorders* [ICSD-2]), e com uma pontuação da escala de sonolência de Epworth de pelo menos 10, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem solriamfetol, por via oral, na dose de 150 mg/dia nas semanas 1-4, e 300 mg/dia nas semanas 5-12, (n= 44), ou placebo (n= 49), e avaliou a variação na latência média do sono avaliada pelo teste de manutenção da vigília (*maintenance of wakefulness test* - MWT), e o *Clinical Global Impression of Change* (CGI-C) entre o basal e a semana 12.

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

O estudo foi controlado para multiplicidade relacionada com as duas medidas de resultado primárias (MWT e CGI-C), através de uma sequência hierarquizada de testes: 1. MWT; 2. CGI-C.

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar modificada que incluiu todos os doentes aleatorizados, que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, e tinham disponíveis uma avaliação basal e uma avaliação subsequente de MWT ou CGI-C. As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Menos doentes no grupo controlo completaram o estudo (77,6% vs. 81,88%).

Os doentes tinham em média 38,7 anos; 35,5% eram do sexo masculino; 74,2% de raça branca; com algumas diferenças entre grupos de tratamento.

No basal, a pontuação total média ESS era de 17,3; o tempo médio de latência do sono era de 5,7 minutos; apresentavam cataplexia 64,5%; sem diferenças entre grupos de tratamento.

Teste de manutenção da vigília (MWT)

A variação entre o basal e a semana 12 no MWT, foi de 12,8 minutos no grupo solriamfetol, e de 2,1 minutos no grupo controlo ($p < 0,0001$).

Impressão global de mudança avaliada pelo doente (PGIc)

A variação entre o basal e a semana 12 na CGI-C, foi de 86,0% no grupo solriamfetol, e de 38,3% no grupo controlo ($p < 0,0001$).

As características basais das populações incluídas nos estudos de solriamfetol (TONES 1 e TONES 2) encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: Características basais das populações incluídas nos estudos de solriamfetol

	TONES 2			TONES 1	
Braço de tratamento	Placebo	Solriamfetol 75 mg/d	Solriamfetol 150 mg/d	Placebo	Solriamfetol 150/300 mg/d
N	59	59	59	49	44
Cataplexia, %	49	53	51	33	39
Idade (média), anos	36	36,5	38,1	36,7	41
Idade (mediana), anos	32	36	38	NR	NR
Idade (intervalo), anos	18-70	18-68	20-68	NR	NR
Sexo masculino, %	41	37	29	38,8	31,8
Raça branca, %	80	78	81	79,6	68,2
IMC (média), kg/m ²	29,1	27,9	27,9	26,4	26,8
ESS (média)	17,3	17,3	17,0	17,4	17,3
ESS (mediana)	17	18	17	NR	NR
MWT20	5,6	7,1	7,2	NR	NR
MWT40	6,2	7,5	7,9	5,7	5,7

Fonte: Extraído de referência 3.

Estudo de Dauvilliers *et al*, 2013⁴

O estudo de Dauvilliers *et al*, 2013⁴, foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com 8 semanas de duração, realizado em 32 centros de cinco países europeus (França, Alemanha, Holanda, Hungria, Suíça – Portugal não participou), que incluiu 95 doentes adultos, com o diagnóstico de narcolepsia, com ou sem catalepsia, com um tempo de sono noturno de pelo menos 6 horas, e com uma pontuação da escala de sonolência de Epworth de pelo menos 14, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem pitolisant, por via oral, em doses flexíveis (10 mg, 20 mg, ou 40 mg/dia) à decisão do investigador ao longo de 3 semanas (n= 31), seguido de doses estáveis; modafinil, por via oral, em doses flexíveis (100 mg, 200 mg, ou 400 mg/dia) à decisão do investigador ao longo de 3 semanas (n= 33), seguido de doses estáveis; ou placebo (n= 30); e avaliou a variação na pontuação da escala de sonolência de Epworth, entre o basal e a semana 8. O objetivo do

estudo era demonstrar a superioridade de pitolisant versus placebo, e a não-inferioridade versus modafinil (margem de não-inferioridade 2 pontos).

Para serem incluídos, os doentes não podiam ter recebido psicostimulantes nos 14 dias anteriores, mas podiam continuar a receber a sua medicação anticataleptica (oxibato de sódio ou antidepressivos), desde que em dose estável há pelo menos um mês, que deviam manter durante todo o estudo.

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1:1, para receberem pitolisant, modafinil, ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi gerada por computador.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

O estudo foi controlado para multiplicidade em relação à medida de resultado primária, através de uma sequência hierarquizada de testes, tendo sido primeiro testada a superioridade de pitolisant vs. placebo, e depois a não-inferioridade de pitolisant vs. modafinil.

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar modificada que incluiu todos os doentes aleatorizados, que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, e tinham disponíveis uma avaliação basal e uma avaliação subsequente de ESS. As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Nos grupos placebo, pitolisant, e modafinil, os doentes tinham em média 39,5 anos; 33,0 anos; e 40,0 anos; 43,0%; 65,0%; e 55,0% eram do sexo masculino.

Nos grupos placebo, pitolisant, e modafinil no basal, a pontuação total média ESS era de 18,9; 17,8; e 18,5; o tempo médio de latência do sono era de 5,4 minutos; 3,7 minutos; 4,9 minutos; apresentavam cataplexia 80%; 81%; e 82%.

Sonolência diurna avaliada pela escala de sonolência de Epworth (ESS)

Na comparação de pitolisant com placebo, a variação entre o basal e a semana 8 na pontuação ESS, foi de -3,0 (IC95% -5,6 a -0,4; $p= 0,024$), tendo sido demonstrada a superioridade. Na comparação de pitolisant com modafinil, a variação entre o basal e a semana 8 na pontuação ESS foi de 0,12 (IC95% -2,5 a 2,7), tendo sido demonstrada a não inferioridade.

Estudo de Szakacs *et al*, 2017⁵

O estudo de Szakacs *et al*, 2017⁵, foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com 7 semanas de duração, realizado em 16 centros de nove países europeus (Bulgária, República Checa, Hungria, Macedónia, Polónia, Rússia, Sérvia, Turquia, Ucrânia – Portugal não participou), que incluiu 106 doentes adultos, com o diagnóstico de narcolepsia, com cataplexia (episódios súbitos e transitórios de perda do tônus muscular desencadeados por fatores emocionais), com três ou mais episódios por semana de cataplexia, e com uma pontuação da escala de sonolência de Epworth de pelo menos 12, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pitolisant, por via oral, em doses flexíveis (5 mg, 10 mg, ou 20 mg/dia) à decisão do investigador ao longo de 3 semanas ($n= 54$), seguido de 4 semanas de doses estáveis; ou placebo ($n= 51$); e avaliou a variação no número médio de episódios de cataplexia por semana. O objetivo do estudo era demonstrar a superioridade de pitolisant versus placebo.

Para serem incluídos, os doentes não podiam ter recebido psicostimulantes nos 14 dias anteriores, mas podiam continuar a receber a sua medicação anticataleptica (oxibato de sódio ou antidepressivos), desde que em dose estável há pelo menos um mês, que deviam manter durante todo o estudo.

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem pitolisant, ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi gerada por computador.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar modificada que incluiu todos os doentes aleatorizados, que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. As análises

de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Nos grupos placebo e pitolisant, respetivamente, os doentes tinham uma mediana de 39 anos e 34 anos; 53,0% e 48,0% eram do sexo masculino.

Nos grupos placebo e pitolisant, no basal, a pontuação total média ESS era de 17,1 e 17,3; o tempo médio de latência do sono era de 4,7 minutos e 4,2 minutos; apresentavam cataplexia 100% e 100%, com um número de episódios de cataplexia de 9,2 e 11,0.

Episódios de cataplexia

Na comparação de pitolisant com placebo, a variação (rácio final/basal) entre o basal e a semana 7 no número de episódios de cataplexia, foi de 4,52 no grupo placebo, e de 0,25 no grupo pitolisant (risco relativo 0,51; IC95% 0,43 a 0,60; $p < 0,0001$), tendo sido demonstrada a superioridade.

Sonolência diurna avaliada pela escala de sonolência de Epworth (ESS)

Na comparação de pitolisant com placebo, a variação entre o basal e a semana 7 na pontuação ESS foi de -3,48 (IC95% -5,03 a -1,92; $p = 0,0001$).

As características basais das populações incluídas nos estudos de pitolisant encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: Características basais das populações incluídas nos estudos de pitolisant

	Dauvilliers, 2013			Szakacs, 2017	
Braço de tratamento	Placebo	Pitolisant 10-40 mg/d	Modafinil 100-400 mg/d	Placebo	Pitolisant 5-40 mg/d
N	30	31	33	51	54
Cataplexia, %	80	81	82	100	100
Idade (média), anos	NR	NR	NR	NR	NR
Idade (mediana), anos	39,5	33,0	40,0	39,0	34,0
Idade (intervalo), anos	NR	NR	NR	NR	NR
Sexo masculino, %	43	65	55	53	48
Raça branca, %	90	94	97	28,8	27,2
IMC (média), kg/m ²	28,2	30,4	27,7	17,4	17,3
ESS (média)	18,9	17,8	18,5	17,4	17,3
ESS (mediana)	NR	NR	NR	NR	NR
MWT20	NR	NR	NR	NR	NR
MWT40	8,4	7,4	8,8	4,1	3,5

Fonte: Extraído de referências 1, 4, 5.

As características dos estudos incluídos na meta-análise em rede encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: Características dos estudos incluídos na meta-análise em rede

	TONES 2			TONES 1		Dauvilliers, 2013			Szakacs, 2017		Xyrem, 2002				Xyrem, 2005				Black, 2006	
	Placebo	Solriamfetol 75 mg qd	Solriamfetol 150 mg qd	Placebo	Solriamfetol 150 / 300 mg qd	Placebo	Pitolisant 10-40 mg qd	Modafinil 100-400 mg qd	Placebo	Pitolisant 5-40 mg qd	Placebo	Sodium oxybate 3 g qd	Sodium oxybate 6 g qd	Sodium oxybate 9 g qd	Placebo	Sodium oxybate 4.5 g bd	Sodium oxybate 6 g bd	Sodium oxybate 9 g bd	Placebo	Sodium oxybate 6-9 g qd
Narcolepsy definition	Diagnosis of narcolepsy type 1 or 2 according to criteria in either the ICSD, 3 rd edition or DSM, 5 th edition			Diagnosis of narcolepsy type 1 or 2 according to the ICSD, 2 nd edition		Diagnosis of narcolepsy with or without cataplexy according to ICSD, 2 nd edition			Diagnosis of narcolepsy with cataplexy according to ICSD, 2 nd edition		Diagnosis of narcolepsy according to American Sleep Disorders association				Prior diagnosis of narcolepsy based on overnight PSG and MSLT within previous 5 years; current narcolepsy symptoms including EDS, cataplexy, and sleep attacks ~daily for ≥3 months				Diagnosis of narcolepsy according to criteria in the ICSD	
Cataplexy as inclusion	No			No		No			Yes. ≥3 cataplexies/wk		No				Yes				No	
Cataplexy, %	59	59	59	49	44	80	81	82	100	100	10	100	100	100	100	100	100	100	58	28
Cataplexy attacks per week, mean	NR			NR		6.4	8.4	7.7	9.2	11	NR				18.91	37.95	26.52	25.59	NR	
Cataplexy attacks per week, median	NR			NR		NR			NR		21				14.96	16.00	17.00	18.00	NR	
Sleep latency for inclusion	Baseline mean sleep latency <25 mins in MWT40			Baseline mean sleep latency <10 mins in MWT40		PSG and baseline mean sleep latency ≤8 mins with ≥2 sleep onset REM periods, done within previous 5 years			PSG and MSLT with ≥2 sleep onset REM periods, done within previous 1 year		NR				NR				NR	
MWT20	5.6	7.1	7.2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	9.7	11.3
MWT40	6.2	7.5	7.9	5.7	5.7	8.4	7.4	8.8	4.1	3.5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ESS for inclusion	BL ESS ≥10			BL ESS ≥10		BL ESS ≥14			BL ESS ≥12		NR				NR				NR	
ESS, mean	17.3	17.3	17.0	17.4	17.3	18.9	17.8	18.5	17.4	17.3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ESS, median	17.0	18.0	17.0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	19.0	17.0	17.6	17.1	17.5	18.0	19.0	19.0	16.0	15.0

Abbreviations: BL, baseline; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; EDS, Excessive daytime sleepiness; ESS, Epworth Sleepiness Scale; ICSD, International Classification of Sleep Disorders; MSLT, multiple sleep latency test; MWT, Maintenance of wakefulness test; NR, not reported; PSG, Polysomnography; REM, rapid eye movement; TONES, Treatment of Obstructive sleep apnoea and Narcolepsy Excessive Sleepiness.

Fonte: Extraído de referência 1.

Meta-análise em rede

Medidas de resultado

Relativamente às medidas de resultado, foram incluídos, para a extração e análise, as seguintes:

- ESS – *Epworth Sleepiness Scale*
- MWT20 – Teste de Manutenção da Vigília de 20 minutos (*20 minute Maintenance of Wakefulness Test*)
- MWT40 – Teste de Manutenção da Vigília de 40 minutos (*40 minute Maintenance of Wakefulness Test*)
- SF-36 PCS (resumo do componente físico)
- SF-36 MCS (resumo do componente mental)
- CGI-C (*clinician global impression of change*)
- PGI-C (*patient global impression of change*)

- AE (eventos adversos)
- *Serious* AE (eventos adversos graves)
- *AE leading to discontinuation* (descontinuação de tratamento por eventos adversos)

Os estudos identificados tinham disponíveis as medidas de resultado descritas na Tabela 10.

Tabela 10: Medidas de resultado reportadas nos estudos incluídos na rede de evidência

Outcome	Timepoint, week	Solriamfetol 75 mg qd	Solriamfetol 150 mg qd	Pitolisant 540 mg qd	Sodium Oxybate 3 g qd	Sodium Oxybate 4.5 g qd	Sodium Oxybate 6 g qd	Sodium Oxybate 9 g qd	Placebo
Efficacy outcomes									
ESS	4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	8	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
MWT20	8	✓	✓					✓	✓
MWT40	4	✓	✓			✓	✓	✓	✓
	8	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
SF-36 PCS	8	✓	✓			✓	✓	✓	✓
SF-36 MCS	8	✓	✓			✓	✓	✓	✓
CGI-C	8	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
PGI-C	8	✓	✓	✓					✓
Safety outcomes									
Any AE	NA	✓	✓	✓				✓	✓
Serious AE	NA	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
AE leading to discontinuation	NA	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓

Abbreviations: AEs, adverse events; CGI-c, clinician global impression of change; ESS, Epworth Sleepiness Scale; MCS, mental component summary; MWT20, 20 minute Maintenance of Wakefulness Test; MWT40, 40 minute Maintenance of Wakefulness Test; NA, not applicable; PCS, physical component summary; PGI-c, patient global impression of change; qd, once daily; SF-36, Short-form 36-item health survey; TONES, Treatment of Obstructive sleep apnoea and Narcolepsy Excessive Sleepiness.

Fonte: Extraído de referência 1.

Aspectos metodológicos: modelo de efeito fixo vs. modelo de efeitos aleatórios

A meta-análise em rede foi realizada segundo uma abordagem Bayesiana, com base numa simulação de Monte Carlo via Cadeias de Markov.

Foi usado o modelo de efeito fixo e modelo de efeitos aleatórios sendo selecionado o modelo com menor DIC.

Pontos temporais

As análises de eficácia foram efetuadas em pontos temporais padronizados (4, 8, e 12 semanas), tendo-se utilizado como pressuposto que medidas de resultado avaliadas no prazo de uma semana seriam

incluídas nesse ponto temporal. Assim, no estudo de Dauvilliers *et al*, 2013, o ESS avaliado nas semanas 3 e 7 foi considerado como referente às semanas 4 e 8; e no estudo de Szakacs, 2017, o ESS e MWT40 avaliados às 7 semanas foram considerados como referentes às 8 semanas.

Resultados

Doentes adultos narcoléticos com cataplexia (subpopulação 1)

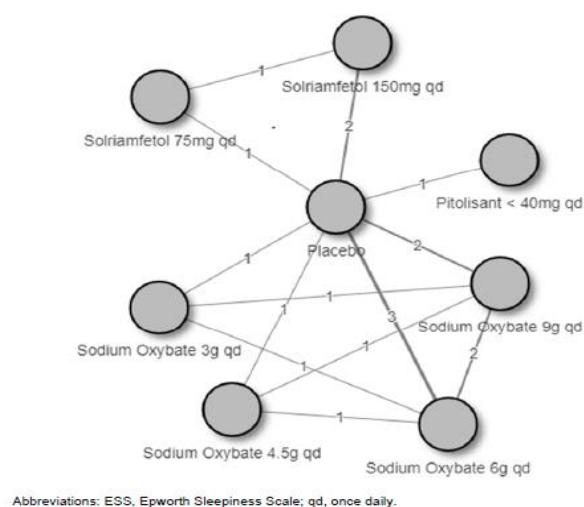
– Sonolência diurna avaliada pela escala de sonolência de Epworth

A escala de sonolência de Epworth (ESS) é um questionário de autopreenchimento com 8 questões, que avalia o grau de sonolência diurna, perguntando qual a probabilidade de adormecer [dormitar, “passar pelas brasas”] em diferentes situações (por exemplo, ver televisão). As respostas variam entre 0 (nunca adormecem) e 3 (alta probabilidade de adormecer). A pontuação total varia entre 0 e 24, com as pontuações mais altas associadas a maior probabilidade de adormecer, sendo pontuações de 10 ou mais consideradas sonolência diurna excessiva.

○ ESS na semana 4

A Figura 1 apresenta a rede de evidência ESS na semana 4, que incluía 6 estudos. Contudo, tendo em conta os comparadores selecionados para esta avaliação, apenas 3 estudos eram relevantes: dois estudos de solriamfetol (TONES 1; TONES 2), e um estudo de pitolisant (Dauvilliers *et al*, 2013).

Figura 1: Rede de evidência ESS na semana 4 (n=7)



Fonte: Extraído de referência 1.

A comparação de solriamfetol com pitolisant, e com melhores cuidados de suporte, estava prevista ser efetuada na população de doentes adultos narcoléticos com cataplexia. Os três estudos relevantes incluídos na rede de evidência com a variação do ESS às 4 semanas (TONES 1; TONES 2; estudo de Dauvilliers *et al*, 2013), incluíam uma percentagem variável de doentes com cataplexia (65,4% no TONES 1; 51,4% no TONES 2; 81,0% no estudo de Dauvilliers *et al*, 2013). De salientar, não existem dados de comparação entre solriamfetol e pitolisant, em relação ao efeito do tratamento na ESS às 4 semanas, na população com cataplexia.

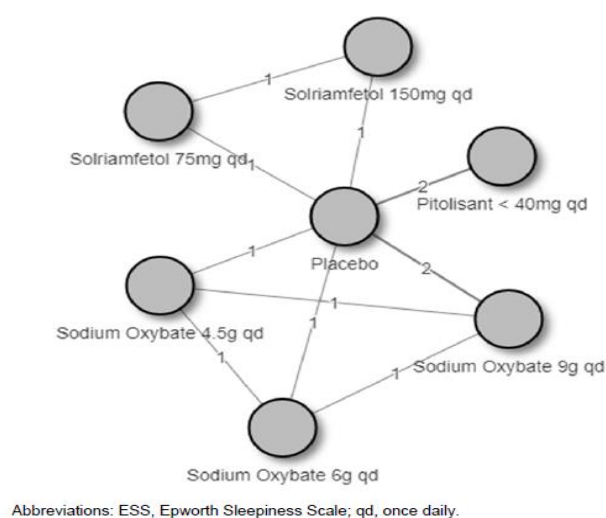
Para estas comparações descreve-se os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios (DIC: modelo de efeito fixo- 46,58; modelo de efeitos aleatórios- 47,93).

Em relação ao ESS, avaliado na semana 4, na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e melhores cuidados de suporte, observou-se uma diferença média de -3,28 (ICr95% -5,406 a -1,166), que teve significado estatístico, favorecendo solriamfetol; na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e pitolisant ≤ 40 mg/dia, observou-se uma diferença média de -0,48 (ICr95% -4,256 a 3,304), que não teve significado estatístico.

o ESS na semana 8

A Figura 2 apresenta a rede de evidência ESS na semana 8, que incluía 6 estudos. Contudo, tendo em conta os comparadores selecionados para esta avaliação, apenas 3 estudos eram relevantes: um estudo de solriamfetol (TONES 2), e dois estudos de pitolisant (Dauvilliers *et al*, 2013; Szakacs *et al*, 2017).

Figura 2: Rede de evidência ESS na semana 8 (n=6)



Fonte: Extraído de referência 1.

A comparação de solriamfetol com pitolisant, e com melhores cuidados de suporte, estava prevista ser efetuada na população de doentes adultos narcoléticos com cataplexia. Os três estudos relevantes incluídos na rede de evidência com a variação do ESS às 8 semanas (TONES 2; Dauvilliers *et al*, 2013; Szakacs *et al*, 2017), incluíam uma percentagem variável de doentes com cataplexia (51,4% no TONES 2; 81,0% no estudo de Dauvilliers *et al*, 2013; 100% no estudo de Szakacs *et al*, 2017). De salientar, não existem dados de comparação entre solriamfetol e pitolisant, em relação ao efeito do tratamento na ESS às 8 semanas, na população com cataplexia.

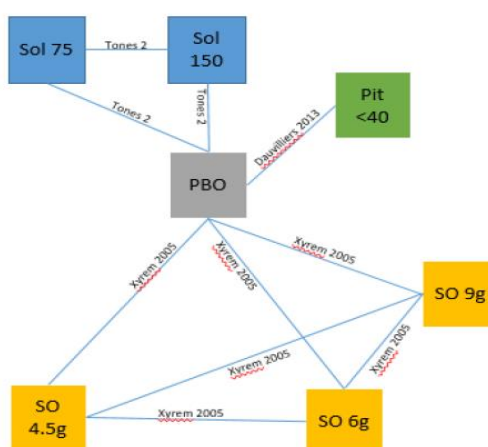
Para estas comparações descreve-se os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios (DIC: modelo de efeito fixo- 39,10; modelo de efeitos aleatórios- 40,20).

Em relação ao ESS, avaliado na semana 8, na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e melhores cuidados de suporte, observou-se uma diferença média de -3,11 (ICr95% -7,589 a 1,365), que não teve significado estatístico, tendo-se observado uma diferença com significado estatístico utilizando o modelo de efeito fixo; na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e pitolisant ≤ 40 mg/dia, observou-se uma diferença média de -0,038 (ICr95% -5,704 a 5,47), que não teve significado estatístico.

– Eventos adversos graves

A Figura 3 apresenta a rede de evidência eventos adversos graves, que incluía 3 estudos. Contudo, tendo em conta os comparadores selecionados para esta avaliação, apenas 2 estudos eram relevantes: um estudo de solriamfetol (TONES 2), e um estudo de pitolisant (Dauvilliers *et al*, 2013).

Figura 3: Rede de evidência eventos adversos graves 4 (n=3)



Fonte: Extraído de referência 1.

A comparação de solriamfetol com pitolisant, e com melhores cuidados de suporte, estava prevista ser efetuada na população de doentes adultos narcoléticos com cataplexia. Os dois estudos relevantes incluídos na rede de evidência com eventos adversos graves (TONES 2; estudo de Dauvilliers *et al*, 2013), incluíam uma percentagem variável de doentes com cataplexia (51,4% no TONES 2; 81,0% no estudo de Dauvilliers *et al*, 2013). De salientar, não existem dados de comparação entre solriamfetol e pitolisant, em relação ao efeito do tratamento nos eventos adversos graves, na população com cataplexia.

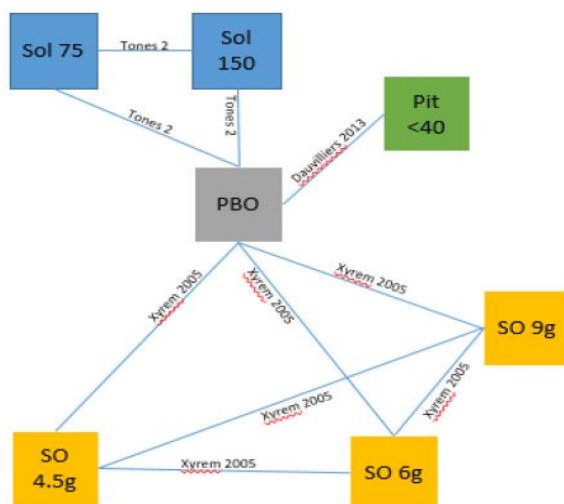
Para estas comparações descreve-se os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

Em relação aos eventos adversos graves, na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e melhores cuidados de suporte, observou-se um risco relativo de 3,00 (ICr95% 0,12 a 72,18), que não teve significado estatístico; na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e pitolisant ≤ 40 mg/dia, observou-se um risco relativo de 3,10 (ICr95% 0,08 a 125,65), que não teve significado estatístico.

– Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A Figura 4 apresenta a rede de evidência descontinuação de tratamento por eventos adversos, que incluía 3 estudos. Contudo, tendo em conta os comparadores selecionados para esta avaliação, apenas 2 estudos eram relevantes: um estudo de solriamfetol (TONES 2), e um estudo de pitolisant (Dauvilliers *et al*, 2013).

Figura 4: Rede de evidência descontinuação de tratamento por eventos adversos (n=3)



Fonte: Extraído de referência 1.

A comparação de solriamfetol com pitolisant, e com melhores cuidados de suporte, estava prevista ser efetuada na população de doentes adultos narcoléticos com cataplexia. Os dois estudos relevantes incluídos na rede de evidência com descontinuação de tratamento por eventos adversos (TONES 2; estudo de Dauvilliers *et al*, 2013), incluíam uma percentagem variável de doentes com cataplexia (51,4% no TONES 2; 81,0% no estudo de Dauvilliers *et al*, 2013). De salientar, não existem dados de comparação entre solriamfetol e pitolisant, em relação ao efeito do tratamento nas descontinuações de tratamento por eventos adversos, na população com cataplexia.

Para estas comparações descreve-se os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e melhores cuidados de suporte, observou-se um risco relativo de 3,00 (ICr95% 0,26 a 34,17), que não teve significado estatístico; na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e pitolisant ≤ 40 mg/dia, observou-se um risco relativo de 4,35 (ICr95% 0,15 a 122,43), que não teve significado estatístico.

– Doentes adultos narcoléticos sem cataplexia (subpopulação 2)

Como regra geral, nesta avaliação, foram apenas considerados os resultados da meta-análise em rede, por ser a análise que inclui de forma integrada toda a evidência disponível. Contudo, as comparações indiretas (meta-análise em rede) foram efetuadas para uma submissão ao NICE de Inglaterra, onde o TAIM posicionou solriamfetol num contexto diferente da indicação aprovada e submetida em Portugal: para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva em doentes adultos com narcolepsia (com ou sem cataplexia), com fadiga, contraindicação, ou que são intolerantes a modafinil, tendo assim excluído modafinil dos comparadores. Como apenas foi analisado este relatório, não foi possível avaliar como é que solriamfetol se compara com modafinil em doentes adultos narcoléticos sem cataplexia (subpopulação 2, da matriz de avaliação).

No entanto, a título excecional, em relação à comparação de solriamfetol com melhores cuidados de suporte, na população sem cataplexia (subpopulação 2), considerou-se a comparação de solriamfetol com melhores cuidados de suporte, em relação à sonolência diurna, recorrendo a uma análise de subgrupos do estudo TONES 2. Estes dados encontram-se abaixo.

- Sonolência diurna avaliada pela escala de sonolência de Epworth

No estudo TONES 2, a comparação entre solriamfetol e melhores cuidados de suporte, mostrou que solriamfetol 150 mg/dia apresentou resultados consistentes, em relação ao efeito do tratamento na sonolência diurna avaliada pela ESS, tanto em doentes com cataplexia (diferença média -3,7; IC95% -6,4 a -1,1; p nominal =0,0057), como em doentes sem cataplexia (diferença média -3,7; IC95% -6,3 a -1,3; p nominal =0,0050).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Tabela 11: Benefício adicional por medida de resultado (doentes narcoléticos com cataplexia – subpopulação 1)

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Sonolência excessiva diurna (Escala validada, ex: Escalas ESS, CGI-S, MSLT, MWT e SART)	9	Solriamfetol	Pitolisant	Não provado	Sem diferença estatística	
Qualidade de vida	9	Solriamfetol	Pitolisant	Não provado	Não avaliado	Não claro
Cataplexia (quando aplicável)	8	Solriamfetol	Pitolisant	Não provado	Não avaliado	Não claro
Atividade funcional (condução, atividade de lazer, trabalho)	5	Solriamfetol	Pitolisant	Não provado	Não avaliado	Não claro
Mortalidade relacionada com a medicação	9	Solriamfetol	Pitolisant	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos graves (grau 3 e 4)	8	Solriamfetol	Pitolisant	Não provado	Sem diferença estatística	
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	8	Solriamfetol	Pitolisant	Não provado	Sem diferença estatística	
Eventos adversos	6	Solriamfetol	Pitolisant	Não provado	Não avaliado	Não claro

Tabela 12: Benefício adicional por medida de resultado (doentes narcoléticos com cataplexia – subpopulação 1)

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Sonolência excessiva diurna (Escala validada, ex: Escalas ESS, CGI-S, MSLT, MWT e SART)	9	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Sugerido		
Qualidade de vida	9	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não avaliado	Não claro
Cataplexia (quando aplicável)	8	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não avaliado	Não claro
Atividade funcional (condução, atividade de lazer, trabalho)	5	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não avaliado	Não claro
Mortalidade relacionada com a medicação	9	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos graves (grau 3 e 4)	8	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem diferença estatística	
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	8	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem diferença estatística	
Eventos adversos	6	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não avaliado	Não claro

Tabela 13: Benefício adicional por medida de resultado (doentes narcoléticos sem cataplexia – subpopulação 2)

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Sonolência excessiva diurna (Escala validadas, ex: Escalas ESS, CGI-S, MSLT, MWT e SART)	9	Solriamfetol	Modafinil	Não provado	Não avaliado	Não claro
Qualidade de vida	9	Solriamfetol	Modafinil	Não provado	Não avaliado	Não claro
Cataplexia (quando aplicável)	8	Solriamfetol	Modafinil	Não provado	Não avaliado	Não claro
Atividade funcional (condução, atividade de lazer, trabalho)	5	Solriamfetol	Modafinil	Não provado	Não avaliado	Não claro
Mortalidade relacionada com a medicamento	9	Solriamfetol	Modafinil	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos graves (grau 3 e 4)	8	Solriamfetol	Modafinil	Não provado	Não avaliado	Não claro
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	8	Solriamfetol	Modafinil	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos	6	Solriamfetol	Modafinil	Não provado	Não avaliado	Não claro

Tabela 14: Benefício adicional por medida de resultado (doentes narcoléticos sem cataplexia – subpopulação 2)

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Sonolência excessiva diurna (Escala validadas, ex: Escalas ESS, CGI-S, MSLT, MWT e SART)	9	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Sugerido*		
Qualidade de vida	9	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não avaliado	Não claro
Cataplexia (quando aplicável)	8	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não avaliado	Não claro
Atividade funcional (condução, atividade de lazer, trabalho)	5	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não avaliado	Não claro
Mortalidade relacionada com a medicamento	9	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos graves (grau 3 e 4)	8	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não avaliado	Não claro
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	8	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos	6	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Não avaliado	Não claro

7. Qualidade da evidência submetida

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

Na população de doentes narcolépticos com cataplexia, a certeza da evidência foi classificada como baixa para as medidas de resultado sonolência diurna excessiva e para as medidas de segurança, tanto na comparação solriamfetol vs. pitolisant, como solriamfetol vs. melhores cuidados de suporte. Não foram submetidos dados comparativos em relação a qualidade de vida, cataplexia (quando aplicável), e atividade funcional (Tabelas 15-16).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa, tanto na comparação solriamfetol vs. pitolisant, como solriamfetol vs. melhores cuidados de suporte. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 15: Avaliação da certeza de resultados (solriamfetol vs. pitolisant) na subpopulação 1

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de resultado incompletos	Reporte seletivo de resultados	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sonolência excessiva diurna (Escala validada, ex: Escalas ESS, CGI-S, MSLT, MWT e SART)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	NA	Baixa	3
Qualidade de vida	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		
Cataplexia (quando aplicável)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		
Atividade funcional (condução, atividade de lazer, trabalho)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		
Mortalidade relacionada com a medicação	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		
Eventos adversos graves (grau 3 e 4)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	NA	Baixa	2
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	NA	Baixa	2
Eventos adversos	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		

Nota: 'sim' significa ausência de problema no domínio respetivo

* A população dos estudos não coincide com a população de interesse (com narcolepsia e cataplexia), tendo a percentagem de doentes com cataplexia variado nos diferentes estudos: 51,4% no TONES 2; 81,0% no estudo de Dauvilliers *et al*, 2013; 100% no estudo de Szakacs *et al*, 2017; **Intervalo de confiança a 95% inclui o valor nulo;

Tabela 16: Avaliação da certeza de resultados (solriamfetol vs. melhores cuidados de suporte) na subpopulação 1

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de resultado incompletos	Reporte seletivo de resultados	Outros	Comparaçã o indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sonolência excessiva diurna (Escala validadas, ex: Escalas ESS, CGI-S, MSLT, MWT e SART)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	NA	Baixa	3
Qualidade de vida	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		
Cataplexia (quando aplicável)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		
Atividade funcional (condução, atividade de lazer, trabalho)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		
Mortalidade relacionada com a medicação	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		
Eventos adversos graves (grau 3 e 4)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	NA	Baixa	2
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	NA	Baixa	2
Eventos adversos	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		

Nota: 'sim' significa ausência de problema no domínio respetivo

* A população dos estudos não coincide com a população de interesse (com narcolepsia e cataplexia), tendo a percentagem de doentes com cataplexia variado nos diferentes estudos: 51,4% no TONES 2; 81,0% no estudo de Dauvilliers *et al*, 2013; 100% no estudo de Szakacs *et al*, 2017; **Intervalo de confiança a 95% inclui o valor nulo;

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Indicação

Foi avaliado o benefício adicional de solriamfetol “para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva em doentes adultos com narcolepsia (com ou sem cataplexia)”.

Matriz de avaliação

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de solriamfetol em duas subpopulações: 1. doentes adultos narcoléticos com cataplexia, em que a intervenção era solriamfetol, e os comparadores eram pitolisant e melhores cuidados de suporte; 2. doentes adultos narcoléticos sem cataplexia, em que a intervenção era solriamfetol, e os comparadores eram modafinil e melhores cuidados de suporte.

Evidência submetida

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura (20 de março de 2020), para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos para a narcolepsia, com o objetivo de efetuar comparações entre os tratamentos de interesse.

A revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre solriamfetol e pitolisant ou modafinil. O TAIM procedeu então a comparações indiretas através de uma meta-análise em rede. Contudo, estas comparações foram efetuadas para uma submissão ao NICE de Inglaterra, onde o TAIM posicionou solriamfetol num contexto diferente da indicação aprovada e submetida em Portugal: para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva em doentes adultos com narcolepsia (com ou sem cataplexia), com falência, contraindicação, ou que são intolerantes a modafinil, tendo assim excluído modafinil dos comparadores. Como apenas foi analisado este relatório, não foi possível comparar solriamfetol com modafinil em doentes adultos narcoléticos sem cataplexia (subpopulação 2, da matriz de avaliação).

A revisão sistemática da literatura identificou 7 estudos, dos quais 4 estudos incluíam os comparadores de interesse: dois estudos comparando solriamfetol com placebo (TONES 1 e TONES 2), e dois estudos comparando pitolisant com placebo (Dauvilliers *et al*, 2013; Szakacs *et al*, 2017). Estes estudos foram considerados relevantes para a presente avaliação.

Validade externa

Nos 7 estudos incluídos na rede de evidência, a maioria da população era de raça branca (TONES 1 68-80%; TONES 2 78-81%; Dauvilliers *et al*, 2013 90-97%), o que é consistente com a população portuguesa. A maioria dos doentes eram do sexo feminino, podendo significar que a população masculina estava sub-representada nos estudos incluídos na rede de evidência. No estudo TONES 2 muitos doentes tinham recebido tratamentos psicostimulantes prévios, com 48,6% tendo recebido previamente modafinil.

A comparação de solriamfetol com pitolisant, e com melhores cuidados de suporte, estava prevista ser efetuada na população de doentes adultos narcoléticos com cataplexia. Os quatro estudos relevantes incluídos na rede de evidência (TONES 1; TONES 2; Dauvilliers *et al*, 2013; Szakacs *et al*, 2017), incluíam uma percentagem variável de doentes com cataplexia (65,4% no TONES 1; 51,4% no TONES 2; 81,0% no estudo de Dauvilliers *et al*, 2013; 100% no estudo de Szakacs *et al*, 2017). Como não existem resultados separadamente para os doentes com e sem cataplexia, não existem dados que permitam uma comparação entre solriamfetol e pitolisant, na população com cataplexia.

De acordo com o RCM, a dose inicial recomendada de solriamfetol é de 37,5 mg uma vez por dia, ao acordar. Em função da resposta clínica, a dose pode ser titulada para um nível mais elevado duplicando a dose em intervalos de, pelo menos, 3 dias, com uma dose diária máxima recomendada de 150 mg uma vez por dia. O pitolisant: deve ser usada a dose efetiva mais baixa, dependendo da resposta e da tolerância de cada doente, sem exceder a dose de 36 mg/dia. Regime de aumento/redução de dose: semana 1: dose inicial de 9mg; semana 2: pode ser aumentado para 18mg/dia ou reduzida para 4,5mg/dia (dose mínima possível); semana 3: pode ser aumentada para 36mg/dia. Assim, as doses de solriamfetol (75 mg/d e 150 mg/d), e de pitolisant (<40 mg/d) utilizadas nos estudos incluídos na rede de evidência, estão de acordo com o RCM, e com as doses utilizadas em Portugal.

Assim, foi considerado que as populações incluídas nos estudos da meta-análise em rede são razoavelmente representativas da população portuguesa de doentes com narcolepsia, mas pouco representativas da população portuguesa de doentes com narcolepsia e cataplexia (subpopulação 1 da matriz de avaliação).

Risco de viés

Os estudos incluídos na rede de evidência implementaram medidas de mitigação do risco de viés que, foram consideradas adequadas: todos os 4 estudos foram estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

A alocação aos braços de tratamento foi feita através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi gerada por computador.

Contudo, as análises de pitolisant tiveram de ser efetuadas agrupando as diferentes doses utilizadas (10 mg, 20 mg, ou 40 mg/dia), por ausência de dados separados para cada uma das doses utilizadas. Adicionalmente, os estudos de pitolisant permitiam a continuação do uso de medicação concomitante (podiam continuar a receber a sua medicação anticataléptica, oxibato de sódio ou antidepressivos), enquanto os estudos de solriamfetol não permitiam o uso de medicação concomitante. Este facto pode sobrestimar o efeito do tratamento com pitolisant, e enviesar o resultado das comparações indiretas, favorecendo o grupo comparador em relação a solriamfetol.

De salientar, não é claro se a cataplexia é um modificador de efeito na avaliação da eficácia de agentes promotores da vigília. O solriamfetol não parece afetar a cataplexia, enquanto pitolisant pode ser usado para o tratamento da cataplexia. Assim, as incertezas sobre o efeito da cataplexia na gravidade da narcolepsia e as proporções diferentes de doentes com cataplexia nos diferentes estudos, dificultam a interpretação dos resultados de comparações entre fármacos anticatalépticos (pitolisant) e fármacos aparentemente não anticatalépticos (solriamfetol), e aumenta a incerteza associada aos resultados.

Modelo de efeito fixo vs. modelo de efeitos aleatórios

Foi usado o modelo de efeito fixo e modelo de efeitos aleatórios sendo selecionado o modelo com menor DIC.

Uma vez que se observaram apenas pequenas diferenças na DIC entre os dois modelos (<5), o modelo de efeitos aleatórios será mais adequado tendo em conta a heterogeneidade clínica (proporções de doentes com cataplexia, proporção de doentes com terapêutica concomitante, tratamento prévio com modafinil). Assim, os dados descritos neste relatório referem-se aos resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

Resultados

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de solriamfetol em duas subpopulações: 1. doentes adultos narcoléticos com cataplexia, em que a intervenção era solriamfetol, e os comparadores eram pitolisant e melhores cuidados de suporte; 2. doentes adultos narcoléticos sem cataplexia, em que a intervenção era solriamfetol, e os comparadores eram modafinil e melhores cuidados de suporte.

O TAIM não submeteu dados de comparação entre solriamfetol e modafinil, ou entre solriamfetol e melhores cuidados de suporte, na população de doentes narcolépticos sem cataplexia, pelo que não foi possível avaliar como é que solriamfetol se compara com modafinil, ou com melhores cuidados de suporte, nesta população.

A comparação de solriamfetol com pitolisant, e com melhores cuidados de suporte, estava prevista ser efetuada na população de doentes adultos narcoléticos com cataplexia. Os três estudos relevantes incluídos na rede de evidência com a variação do ESS às 8 semanas (TONES 2; Dauvilliers *et al*, 2013; Szakacs *et al*, 2017), incluíam uma percentagem variável de doentes com cataplexia (51,4% no TONES 2; 81,0% no estudo de Dauvilliers *et al*, 2013; 100% no estudo de Szakacs *et al*, 2017), não existindo dados de comparação entre solriamfetol e pitolisant, em relação ao efeito do tratamento na ESS, na população com cataplexia. Os resultados do modelo de efeitos aleatórios mostraram que os intervalos credíveis a 95% da variação da ESS apresentaram um intervalo alargado que incluiu zero para a comparação entre solriamfetol e pitolisant, na população com narcolepsia e cataplexia. Isto significa

que a comparação da variação na ESS entre solriamfetol e pitolisant não mostrou diferença com significado estatístico, utilizando o modelo de efeitos aleatórios. Em relação ao ESS, avaliado na semana 8, na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e pitolisant ≤ 40 mg/dia, observou-se uma diferença média de -0,038 (ICr95% -5,704 a 5,47), que não teve significado estatístico. Os resultados do modelo de efeitos aleatórios mostraram que os intervalos credíveis a 95% da variação da ESS apresentaram um intervalo alargado que incluiu zero para a comparação entre solriamfetol e melhores cuidados de suporte, na população com narcolepsia e cataplexia. Isto significa que a comparação da variação na ESS entre solriamfetol e melhores cuidados de suporte não mostrou diferença com significado estatístico, utilizando o modelo de efeitos aleatórios. Em relação ao ESS, avaliado na semana 8, na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e melhores cuidados de suporte, observou-se uma diferença média de -3,11 (ICr95% -7,589 a 1,365), que não teve significado estatístico, tendo-se observado uma diferença com significado estatístico utilizando o modelo de efeito fixo.

Salienta-se que a meta-análise em rede apresentou limitações importantes devido ao pequeno número de estudos incluídos, e à elevada heterogeneidade observada entre os diferentes estudos. Uma outra limitação importante resultou do facto de as comparações entre estudos terem sido efetuadas no ponto temporal de 8 semanas, devido à duração dos estudos comparadores, quando os estudos de solriamfetol tiveram uma duração de 12 semanas.

Em termos de segurança (eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos), não se observaram diferenças entre solriamfetol e pitolisant, ou melhores cuidados de suporte.

Valor terapêutico acrescentado

Na determinação de existência ou não de valor terapêutico acrescentado e para cada comparação, o efeito relativo global de tratamento é avaliado pela estimativa de efeito relativo de tratamento observada sobre as medidas de resultado às quais foi atribuída maior importância, neste caso, sonolência excessiva diurna, qualidade de vida, e presença de cataplexia (quando aplicável).

– Doentes narcolépticos sem cataplexia

O TAIM não submeteu dados na população de doentes narcolépticos sem cataplexia (subpopulação 2), pelo que não foi possível avaliar como é que solriamfetol se compara com modafinil ou com melhores cuidados de suporte nesta subpopulação. Assim, utilizando a meta-análise em rede, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de solriamfetol em comparação com modafinil, ou melhores cuidados de suporte nesta subpopulação. Como regra geral, nesta avaliação, foram apenas considerados os resultados da meta-análise em rede, por ser a análise que inclui de forma integrada toda a evidência disponível. No entanto, a título excecional, em relação à comparação de solriamfetol com melhores cuidados de suporte, na população sem cataplexia (subpopulação 2), a considerou-se a comparação de solriamfetol com melhores cuidados de suporte, em relação à sonolência diurna, recorrendo a uma análise de subgrupos do estudo TONES 2. Esta análise sugeriu que, a comparação entre solriamfetol e melhores cuidados de suporte, mostrou que solriamfetol 150 mg/dia apresentou resultados consistentes, em relação ao efeito do tratamento na sonolência diurna avaliada pela ESS, tanto em doentes com cataplexia (diferença média -3,7; IC95% -6,4 a -1,1; p nominal =0,0057), como em doentes sem cataplexia (diferença média -3,7; IC95% -6,3 a -1,3; p nominal =0,0050). Assim, considera-se que foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de solriamfetol em comparação com melhores cuidados de suporte nesta subpopulação.

– Doentes narcolépticos com cataplexia

Na população de doentes narcolépticos com cataplexia, a meta-análise em rede não mostrou diferenças com significado estatístico, entre solriamfetol e pitolisant, em relação sonolência diurna excessiva, não tendo sido avaliado o efeito do tratamento em relação a qualidade de vida, ou cataplexia (quando aplicável); deste modo, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de solriamfetol em comparação com pitolisant nesta subpopulação. Simultaneamente, a meta-análise em rede mostrou uma diferença com significado estatístico, entre solriamfetol e melhores cuidados de suporte, favorecendo solriamfetol, em relação sonolência diurna excessiva, não tendo sido avaliado o efeito do tratamento em relação a qualidade de vida, ou cataplexia (quando aplicável); assim, foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de solriamfetol em comparação com melhores cuidados de suporte nesta subpopulação.

Magnitude do efeito do tratamento

De acordo com a Metodologia de avaliação farmacoterapêutica da CATS, no caso de o efeito do tratamento ser uma razão (por exemplo, razão de riscos), a magnitude do valor terapêutico acrescentado é quantificada utilizando o intervalo de confiança a 95% à volta da estimativa pontual do efeito global do tratamento, definido este como o efeito do tratamento sobre as medidas de resultado mais pontuadas (neste caso, sonolência diurna excessiva, qualidade de vida, e presença de cataplexia [quando aplicável]). Contudo, como o resultado do efeito comparativo do tratamento sobre a sonolência diurna excessiva foi reportada como uma diferença, não foi possível quantificar a magnitude do efeito do tratamento.

Certeza da evidência

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado.

Assim, a qualidade global da evidência, que é definida como a qualidade da evidência sobre o efeito do tratamento nas medidas de resultado mais pontuadas (neste caso, sonolência diurna excessiva, qualidade de vida, e presença de cataplexia [quando aplicável]), foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito. Por este motivo, as conclusões sobre valor terapêutico acrescentado são referidas como “sugestivas”.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de solriamfetol “para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva em doentes adultos com narcolepsia (com ou sem cataplexia)”.

Concluiu-se que:

- Na população de doentes narcolépticos com cataplexia:
 - o Existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável, de solriamfetol em comparação com melhores cuidados de suporte.
 - o Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado, de solriamfetol em comparação com pitolisant.
- Na população de doentes narcolépticos sem cataplexia:
 - o Existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de solriamfetol, em relação a melhores cuidados de suporte.
 - o Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado, de solriamfetol em comparação com modafinil.

Desta forma, recomenda-se que solriamfetol seja financiado à luz da legislação em vigor.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Na população de doentes narcolépticos com cataplexia:
 - o Uma meta-análise em rede, utilizando comparações diretas e indiretas, utilizando o modelo de efeitos aleatórios, que incluiu 4 estudos, e que comparou solriamfetol com pitolisant, e com melhores cuidados de suporte, em doentes narcolépticos maioritariamente com cataplexia, não mostrou diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento em relação à sonolência diurna excessiva avaliada pela ESS. Em relação à sonolência diurna excessiva avaliada pela ESS, avaliada na semana 8, a comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e melhores cuidados de suporte, mostrou uma diferença média de -3,11 (ICr95% -7,589 a 1,365), que não teve significado estatístico, tendo-se observado uma diferença com significado estatístico utilizando o modelo de efeito fixo, favorecendo solriamfetol. Em relação à sonolência diurna excessiva avaliada pela ESS, avaliada na semana 8, a comparação entre solriamfetol 150

- mg/dia e pitolisant <40 mg/dia, mostrou uma diferença média de -0,038 (ICr95% -5,704 a 5,47), que não teve significado estatístico.
- Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento em relação a segurança (eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos), tanto na comparação solriamfetol vs. melhores cuidados de suporte, como na comparação solriamfetol vs. pitolisant. Em relação aos eventos adversos graves, na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e melhores cuidados de suporte, observou-se um risco relativo de 3,00 (ICr95% 0,12 a 72,18), que não teve significado estatístico; na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e pitolisant ≤40 mg/dia, observou-se um risco relativo de 3,10 (ICr95% 0,08 a 125,65), que também não teve significado estatístico. Igualmente, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e melhores cuidados de suporte, observou-se um risco relativo de 3,00 (ICr95% 0,26 a 34,17), que não teve significado estatístico; na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e pitolisant ≤40 mg/dia, observou-se um risco relativo de 4,35 (ICr95% 0,15 a 122,43), que também não teve significado estatístico.
 - Não existem dados comparativos do tratamento em relação a qualidade de vida, cataplexia (quando aplicável), e atividade funcional, tanto para a comparação solriamfetol vs. melhores cuidados de suporte, como para a comparação solriamfetol vs. pitolisant.
- Na população de doentes narcolépticos sem cataplexia:
- Não foram submetidos dados (meta-análise em rede) na população de doentes narcolépticos sem cataplexia (subpopulação 2), pelo que não foi possível avaliar como é que solriamfetol se compara com modafinil ou com melhores cuidados de suporte nesta subpopulação.
 - Uma análise de subgrupos do estudo TONES 2, na comparação entre solriamfetol e melhores cuidados de suporte, sugeriu que solriamfetol 150 mg/dia apresenta resultados consistentes, em relação ao efeito do tratamento na sonolência diurna avaliada pela ESS, tanto em doentes com cataplexia (diferença média -3,7; IC95% -6,4 a -1,1; p nominal =0,0057), como em doentes sem cataplexia (diferença média -3,7; IC95% -6,3 a -1,3; p nominal =0,0050).

O resumo da avaliação global sobre o valor terapêutico acrescentado de solriamfetol, encontra-se sintetizado na Tabela 17.

Tabela 17: Resumo da avaliação global de benefício

Pergunta de investigação	População	Intervenção	Comparador	Valor Terapêutico Acrescentado	Magnitude do efeito do tratamento
1-2	Doentes adultos narcolépticos com cataplexia	– Solriamfetol	– Melhores cuidados de suporte	– Sugestivo	– Não quantificável
			– Pitolisant	– Não provado	– NA
3-4	Doentes adultos narcolépticos sem cataplexia	– Solriamfetol	– Melhores cuidados de suporte	– Sugestivo	– Não quantificável
			– Modafinil	– Não provado	– NA

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise comparativa de preços, entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica, tendo sido solicitado uma demonstração de vantagem económica face ao comparador selecionado. Em sede de avaliação económica, foi comunicado um pedido de redução de preço em relação ao inicialmente proposto. O Titular da AIM não aceitou o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, pelo que se procedeu ao indeferimento do pedido de avaliação prévia hospitalar, por decisão superior.

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de solriamfetol “para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva em doentes adultos com narcolepsia (com ou sem cataplexia)”.

Concluiu-se que:

- Na população de doentes narcolépticos com cataplexia:
 - Existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável, de solriamfetol em comparação com melhores cuidados de suporte.
 - Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado, de solriamfetol em comparação com pitolisant.
- Na população de doentes narcolépticos sem cataplexia:
 - Existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de solriamfetol, em relação a melhores cuidados de suporte.
 - Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado, de solriamfetol em comparação com modafinil.

Desta forma, recomenda-se que solriamfetol seja financiado à luz da legislação em vigor.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Na população de doentes narcolépticos com cataplexia:
 - Uma meta-análise em rede, utilizando comparações diretas e indiretas, utilizando o modelo de efeitos aleatórios, que incluiu 4 estudos, e que comparou solriamfetol com pitolisant, e com melhores cuidados de suporte, em doentes narcolépticos maioritariamente com cataplexia, não mostrou diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento em relação à sonolência diurna excessiva avaliada pela ESS. Em relação à sonolência diurna excessiva avaliada pela ESS, avaliada na semana 8, a comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e melhores cuidados de suporte, mostrou uma diferença média de -3,11 (ICr95% -7,589 a 1,365), que não teve significado estatístico, tendo-se observado uma diferença com significado estatístico utilizando o modelo de efeito fixo, favorecendo solriamfetol. Em relação à sonolência diurna excessiva avaliada pela ESS, avaliada na semana 8, a comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e pitolisant<40 mg/dia, mostrou uma diferença média de -0,038 (ICr95% -5,704 a 5,47), que não teve significado estatístico.

- Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento em relação a segurança (eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos), tanto na comparação solriamfetol vs. melhores cuidados de suporte, como na comparação solriamfetol vs. pitolisant. Em relação aos eventos adversos graves, na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e melhores cuidados de suporte, observou-se um risco relativo de 3,00 (ICr95% 0,12 a 72,18), que não teve significado estatístico; na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e pitolisant ≤ 40 mg/dia, observou-se um risco relativo de 3,10 (ICr95% 0,08 a 125,65), que também não teve significado estatístico. Igualmente, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e melhores cuidados de suporte, observou-se um risco relativo de 3,00 (ICr95% 0,26 a 34,17), que não teve significado estatístico; na comparação entre solriamfetol 150 mg/dia e pitolisant ≤ 40 mg/dia, observou-se um risco relativo de 4,35 (ICr95% 0,15 a 122,43), que também não teve significado estatístico.
- Não existem dados comparativos do tratamento em relação a qualidade de vida, cataplexia (quando aplicável), e atividade funcional, tanto para a comparação solriamfetol vs. melhores cuidados de suporte, como para a comparação solriamfetol vs. pitolisant.
- Na população de doentes narcolépticos sem cataplexia:
 - Não foram submetidos dados (meta-análise em rede) na população de doentes narcolépticos sem cataplexia (subpopulação 2), pelo que não foi possível avaliar como é que solriamfetol se compara com modafinil ou com melhores cuidados de suporte nesta subpopulação.
 - Uma análise de subgrupos do estudo TONES 2, na comparação entre solriamfetol e melhores cuidados de suporte, sugeriu que solriamfetol 150 mg/dia apresenta resultados consistentes, em relação ao efeito do tratamento na sonolência diurna avaliada pela ESS, tanto em doentes com cataplexia (diferença média -3,7; IC95% -6,4 a -1,1; p nominal =0,0057), como em doentes sem cataplexia (diferença média -3,7; IC95% -6,3 a -1,3; p nominal =0,0050).

No entanto, em sede de avaliação económica, e após não ter demonstrado vantagem económica, o processo foi indeferido, por decisão superior.

12. Referências bibliográficas

1. Phamerit international. NICE submission content for indirect treatment comparisons of solriamfetol in narcolepsy. 19 June 2020
2. Clinical Study Report 14-002. A twelve-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group, multicenter study of the safety and efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the treatment of excessive sleepiness in subjects with narcolepsy. 31 October 2017
3. Ruoff C et al. Effect of oral JZP-110 (ADX-N05) on wakefulness and sleepiness in adults with narcolepsy: a phase 2b study (TONES 1). SLEEP 2016; 39: 1379-1387
4. Dauvilliers Y et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomized trial. Lancet Neurol 2013; 12: 1068-1075
5. Szakacs Z et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2017; 16: 200-207