

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-132/V1/25042023/V2/31072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pitolisant (Ozawade®) para la mejora del estado de vigilia y la reducción de la somnolencia diurna excesiva (SDE) en pacientes adultos con apnea obstructiva del sueño (AOS) cuya SDE no se ha tratado de forma satisfactoria mediante la terapia primaria para la AOS, como la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o en pacientes que no han tolerado la terapia

Fecha de publicación: 31 de julio de 2024

Índice

Introducción	1
Pitolisant (Ozawade®).....	3
Farmacología	4
Eficacia (23)	4
P09-08 (HAROSA I) (23,24,28)	4
P09-09 HAROSA II (23,24,29)	6
Análisis conjuntos HAROSA I y HAROSA II (23, 24)	7
P15-13 HAROSA III (23,24)	7
Seguridad (23,24)	7
Discusión	9
Conclusión	13
Grupo de expertos	15
Anexo.....	16
Referencias.....	17

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es el principal trastorno respiratorio asociado al sueño, y se caracteriza por la presencia de apneas, hipopneas y/o despertares asociados a esfuerzos respiratorios originados por el colapso repetitivo de la vía respiratoria superior durante el sueño. Como consecuencia de estos episodios de obstrucción de la vía aérea superior (VAS), se produce un descenso de la saturación de oxígeno en la sangre y una fragmentación del sueño relacionada con los esfuerzos respiratorios, lo que conlleva una importante disminución de la calidad del sueño



(1). Los síntomas más comunes de esta patología son la hipersomnia diurna o somnolencia diurna excesiva (SDE), los ronquidos, crisis asfícticas y jadeos durante el sueño, y la cefalea matutina, siendo menos específicos los síntomas neuropsiquiátricos, el insomnio de mantenimiento, la nicturia y los síntomas cardiovasculares como la angina o las palpitaciones (2).

Los principales factores de riesgo asociados a la AOS son la edad, la obesidad, el sexo masculino (al menos hasta la edad en que se inicia la menopausia) y las anomalías craneofaciales o de la VAS (3), mientras que la congestión nasal, el tabaquismo, la historia familiar de AOS o la exposición a la contaminación ambiental podrían constituir también factores de riesgo, si bien su asociación es menos evidente (4-6).

El diagnóstico de AOS se realiza en función de la presencia o ausencia de síntomas característicos de la enfermedad, junto con el índice de eventos respiratorios durante el sueño (apneas, hipoapneas o esfuerzo respiratorio asociado a microdespertar [ERAM]), medidos mediante polisomnografía nocturna completa (PSG), o dispositivos de diagnóstico domiciliario (7). Una vez que se cumplen los criterios diagnósticos de la AOS, se clasifica a los pacientes en diferentes categorías de gravedad: leve, moderado, grave o muy grave, en función del índice de apneas/hipoapneas (IAH) y la sintomatología (8). Los pacientes en un estadio leve se caracterizan por presentar un IAH de entre 5 y 14 eventos respiratorios por hora de sueño y una sintomatología leve o incluso encontrarse asintomáticos, mientras que los estadios moderados y graves se caracterizan por presentar un IAH de entre 15 y 30 en el primer caso, o mayor a 30 en el segundo, junto con una sintomatología más severa, que interfiere con sus actividades habituales de la vida diaria; por último los pacientes en estadio muy grave presentan un IAH mayor a 50 (8).

La AOS tiene un importante impacto en la salud global de los pacientes, habiéndose relacionado con un aumento en el riesgo de presentar accidentes de tráfico, trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos, alteraciones cardiovasculares, ictus, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, síndrome metabólico, diabetes y alteraciones hepáticas (2). Todo ello conlleva un exceso de riesgo de mortalidad en estos pacientes, provocado tanto por la presencia de las comorbilidades mencionadas, como por la excesiva somnolencia diurna (9).

En España, se estima que existe una prevalencia de AOS grave de entre un 4,7 y un 7,8% de la población general mayor de 40 años, la cual puede llegar a ser de hasta el 26% en los hombres y del 21% en las mujeres en la población mayor de 65 años (10,11). A nivel mundial, se calcula que existen alrededor de 936 millones de personas afectadas por AOS, con aproximadamente 425 millones de casos con AOS moderado-severo entre los 30 y los 69 años (12).

El tratamiento de elección de la AOS es la presión positiva continua sobre vía aérea (CPAP), pudiendo emplearse también las técnicas quirúrgicas y los dispositivos de avance mandibular en los casos indicados, así como las medidas higiénico-dietéticas, que incluyen la pérdida de peso, el abandono del consumo de alcohol y tabaco, medidas posturales y una correcta higiene del sueño.

En cuanto a la somnolencia residual de la AOS, se define como la persistencia de las quejas subjetivas en torno a una somnolencia diurna excesiva (SDE) a pesar de un tratamiento eficaz y adecuado de la AOS. A su vez, la SDE se define como la incapacidad para mantener un nivel de vigilia y alerta adecuados durante los principales periodos de vigilia del día, presentando somnolencia en situaciones inapropiadas o de forma involuntaria (13). Se trata de una entidad en discusión, dado su carácter subjetivo, así como la alta prevalencia de SDE en la población general (14).

La etiología de la somnolencia residual de la AOS es multifactorial, habiéndose descrito una serie de factores de riesgo probablemente asociados con su presencia. Estos factores de riesgo son: una puntuación más elevada en la escala de somnolencia de Epworth (ESE), un IAH bajo en el momento del diagnóstico, una edad menor a 55 años, menor duración del tratamiento con CPAP durante la noche, efectos adversos de la CPAP, otras alteraciones del sueño asociadas y depresión (15).

Se cree que la gravedad de la SDE en pacientes con AOS correctamente tratados sería globalmente inferior a la de pacientes con otros trastornos del sueño como la narcolepsia o el AOS no tratado (16).

Hasta la fecha, no existen estudios en España que analicen la prevalencia de la somnolencia residual en pacientes con AOS correctamente tratados con CPAP u otras terapias de primera línea. Sin embargo, estudios realizados en países del entorno, con condiciones sociodemográficas similares, muestran una prevalencia del 6 al 14% de los pacientes adecuadamente tratados con CPAP. Esta prevalencia disminuiría con el incremento del uso de la CPAP durante la noche (17,18).

El diagnóstico de la somnolencia residual en pacientes con AOS correctamente tratados se basa en tres pilares: 1) confirmación del diagnóstico de AOS, 2) exclusión de otras causas alternativas para la SDE (mala calidad de sueño, mala higiene del sueño, privación crónica de sueño, uso de fármacos que producen somnolencia, trastornos del estado de ánimo) y 3) asegurar una adecuada adherencia al tratamiento elegido para la AOS. Una vez que se han confirmado estos tres puntos, se debe llevar a cabo una estimación de la gravedad de la SDE con el objetivo de valorar las opciones de tratamiento. En la práctica clínica, la medición de la SDE se suele realizar a través de cuestionarios y escalas validadas, siendo la más habitual la escala de somnolencia de Epworth (ESE) (19), que está formada por 8 preguntas, haciendo referencia a diversas situaciones cotidianas, sobre las que el paciente debe puntuar la posibilidad de quedarse dormido. En general, una puntuación >10 se estima indicativo de somnolencia durante el día, considerándose grave si es >16. Valores más elevados se relacionan con una menor calidad de vida y con una mayor probabilidad de dormirse al volante. También existen otros métodos objetivos de medición de la SDE, como lo son el Test de Latencias Múltiples de Sueño (TLMS), que permite la evaluación objetiva de la tendencia al sueño durante el día en ausencia de factores de alerta. Con esta prueba se determina una latencia media de sueño sobre 4-5 siestas, a intervalos de 2 horas, que se realizan 1,5-3 horas tras una noche de sueño suficiente (al menos 6 horas registradas en polisomnografía). Es la principal prueba objetiva para valorar somnolencia. Se valora la latencia media de sueño (es claramente anormal si ésta es inferior a 8 minutos); o el Test de Mantenimiento de la Vigilia (TMV), que a diferencia del TLMS, valora la capacidad de mantenerse despierto, permitiendo dar información relevante sobre la capacidad funcional diurna. Las aplicaciones prácticas más frecuentes del TMV son a la hora de valorar la capacidad de un individuo de estar despierto en situaciones de riesgo, y en pacientes con narcolepsia o AOS en tratamiento que necesitan de un TMV para documentar su capacidad de estar despierto.

En Europa, la única opción farmacológica aprobada hasta la fecha, junto al pitolisant, para el tratamiento de la SDE en pacientes correctamente tratados con una terapia de primera línea para la AOS es el solriamfetol (20). Los ensayos clínicos realizados con este y otros productos, como el modafinilo y el armodafinilo, utilizan la disminución en la puntuación de la ESE y el aumento de la latencia de sueño medida con el TMV, como los objetivos principales a la hora de evaluar su eficacia, considerando clínicamente significativa una disminución en la escala ESE de 3 puntos. Los valores clínicamente significativos en cuanto a la medición del aumento de la latencia al sueño en el TMV no están definidos, sirviendo de referencia un valor de entre 2 y 3 minutos (21,22).

Pitolisant (Ozawade®)

Pitolisant es un medicamento autorizado el 20 de mayo de 2021 para mejorar el estado de alerta y disminuir la excesiva somnolencia diurna (SDE), en pacientes adultos con apnea obstructiva del sueño (AOS) cuya SDE no ha sido satisfactoriamente tratada o en pacientes que no han tolerado una terapia de primera línea para la AOS, como la presión positiva continua en la vía respiratoria o CPAP (por sus siglas en inglés) (23,24). Previamente, en marzo de 2016, fue autorizado como medicamento huérfano para el tratamiento de la narcolepsia en adultos, con o sin cataplejía, con el nombre comercial de Wakix® (25-27).

Pitolisant se encuentra disponible en comprimidos recubiertos con película de 4,5 mg (5 mg de hidrocloreuro de pitolisant que equivale a 4,45 mg de pitolisant) y 18 mg (20 mg de hidrocloreuro de pitolisant que equivale a 17,8 mg de pitolisant). Se debe administrar la dosis mínima eficaz en función de la respuesta y tolerancia individual de cada paciente, con incrementos semanales comenzando con 4,5 mg/día y sin superar la dosis máxima de 18 mg diarios. Los

ajustes de dosis se realizan en función del criterio del facultativo, la tolerancia y la respuesta clínica del paciente, a razón de 4,5 mg al día, tanto para aumento como para disminución de dosis. La dosis diaria total se debe administrar en toma única por la mañana, durante el desayuno (23,24).

Dada la ausencia de datos de eficacia a largo plazo, se deberá reevaluar la eficacia del fármaco de forma regular (23,24).

El tratamiento con pitolisant debe ser indicado por un profesional con experiencia en el tratamiento de la AOS y del riesgo cardiovascular, debiendo reevaluarse anualmente (23,24). Pitolisant no es un tratamiento dirigido a la obstrucción de la vía aérea de la AOS, por lo que se debe mantener el tratamiento de primera línea o bien valorar nuevas opciones de tratamiento en el caso de que el paciente presente mala tolerancia (23,24).

Farmacología

Pitolisant es un antagonista/agonista inverso de los receptores H3 de la histamina que, mediante el bloqueo de dichos autorreceptores, aumenta la actividad de las neuronas histaminérgicas cerebrales, las cuales constituyen uno de los principales sistemas de alerta y mantenimiento de la vigilia. Pitolisant también modula varios sistemas de neurotransmisión, aumentando la liberación de acetilcolina, norepinefrina y dopamina en el cerebro (24).

Con respecto a la farmacocinética, además de los estudios aportados previamente para la aprobación de Wakix®, en noviembre de 2015 se realizaron 5 estudios más en voluntarios sanos y 2 en pacientes con SDE, si bien la farmacocinética en el grupo de pacientes no se pudo comparar con el de voluntarios sanos. En cualquier caso, no se esperan diferencias significativas al considerar que la enfermedad no afecta a la absorción, metabolismo o excreción de pitolisant (23).

Eficacia (23)

El programa de desarrollo clínico de pitolisant para el tratamiento de la SDE en pacientes con AOS y somnolencia residual incluyó 5 ensayos clínicos fases II/III con un total de 661 pacientes, destacando los dos ensayos clínicos fase III, HAROSA I y HAROSA II, en los cuales se fundamentó la aprobación del producto para la indicación mencionada. Ambos estudios, HAROSA I y II, son casi idénticos, siendo la única diferencia la población de estudio. En el HAROSA I se incluyeron sujetos con AOS moderada o severa, que presentaban SDE a pesar del tratamiento habitual con CPAP, mientras que en el caso del HAROSA II los sujetos incluidos fueron pacientes que rechazaron el tratamiento con CPAP.

P09-08 (HAROSA I) (23,24,28)

Se trata de un ensayo clínico fase III, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado y multicéntrico, en pacientes adultos con AOS moderada-severa, que presentan SDE residual a pesar del tratamiento con CPAP nocturna. El estudio se dividió en dos fases. La primera consistió en un periodo de 12 semanas de tratamiento, comenzando con un periodo de escalada de dosis (3 semanas), seguido de una etapa de mantenimiento con la dosis seleccionada durante 9 semanas más. La segunda parte del estudio consistió en una fase opcional de extensión abierta, con un periodo de escalada de dosis, seguida de 40 semanas de tratamiento. Tanto los pacientes que habían recibido tratamiento con pitolisant como los del grupo placebo podían acceder a esta fase del estudio, realizando la escalada de dosis en función de la dosis de tratamiento previa en la que se encontraran. Los pacientes que no desearon continuar en esta segunda fase del estudio, realizaron la visita de fin del estudio después de una semana de lavado con placebo. El tratamiento se administraba por la mañana, antes del desayuno, en dosis única, comenzando con 5 mg al día e incrementos semanales de dosis hasta un máximo de 20 mg al día, si el paciente presentaba una buena tolerancia.

El objetivo primario de eficacia fue la demostración de superioridad de pitolisant comparado con placebo en el cambio en la puntuación de la ESE, entre la basal y el final del tratamiento (12 semanas). Los objetivos secundarios

fueron la valoración de respuesta a través de la ESE, definida por una puntuación total inferior a 10 (R1) o bien una mejoría de al menos 3 puntos con respecto a la puntuación basal (R2), cuantificando las diferencias entre grupos de tratamiento con respecto a los diarios de sueño, el test de resistencia al sueño de Oxford (OSleR), la escala de impresión clínica global (CGIc), la valoración de la fatiga según la escala de Pichot y la escala de opinión global del paciente sobre la eficacia (PGOE).

La población por intención de tratar (IT) incluyó un total de 244 pacientes (183 en el grupo del pitolisant y 61 en el grupo placebo). Se asignó a los pacientes de acuerdo con una secuencia de aleatorización establecida sobre una base equilibrada 3:1 (pitolisant o placebo), realizándose la aleatorización a uno u otro grupo a través de un servidor web electrónico de aleatorización (Arone eWRS).

Todos ellos presentaban una puntuación igual o mayor a 12 en la ESE y habían estado en tratamiento con CPAP durante al menos 3 meses, persistiendo las quejas en torno a la SDE a pesar de los intentos previos para lograr una adecuada eficiencia de la CPAP. Se definió como una adecuada adherencia a la CPAP, el uso nocturno >4 horas. Completaron el estudio 148 pacientes en el grupo de pitolisant y 52 en el grupo placebo, para una población por protocolo de 200. En la fase de extensión abierta se analizaron un total de 199 sujetos (IT), 151 del grupo del pitolisant y 48 sujetos del grupo placebo.

Las características basales de los grupos no presentaban diferencias estadísticas ni clínicamente relevantes. La edad media de los pacientes incluidos fue de 53,1 años, siendo el 82,8 % varones. La duración media desde el diagnóstico de la AOS se situaba en los 45,9 meses, con una puntuación basal en la ESE de 14,7 y un índice medio de apnea hipopnea con CPAP de 4,2/h, lo que indica una buena respuesta al tratamiento con CPAP. La duración basal media de sueño se estableció en 7,1 horas.

Al finalizar la fase de titulación (de 5 a 20 mg al día), en el grupo de pitolisant más del 70% de los pacientes habían alcanzado la dosis estable de 20 mg/día y un 21% la de 10 mg/día, mientras que el 8,6% se mantuvo en la de 5 mg al día. En el grupo placebo, se alcanzaron unos porcentajes de 81,4%, 10,2% y 8,5% para las dosis mencionadas. En la fase de extensión abierta, los sujetos que estaban en tratamiento con pitolisant alcanzaron dosis estables de 20 mg en un 77,4%, de 10 mg en un 17,3% y de 5 mg en un 5,3%, mientras que en los pacientes que habían estado en tratamiento con placebo los porcentajes fueron de 78,6%, 19% y 2,4 % respectivamente.

Durante la primera fase se registraron un total de 12 abandonos en el grupo de pitolisant (3 por decisión propia), mientras que en el grupo placebo se produjeron 4 abandonos (1 por decisión propia). Los resultados en cuanto a la variable principal de eficacia, medida por el valor final de la ESE, mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los brazos de tratamiento, a favor de pitolisant, en el cambio en la ESE tras 12 semanas de tratamiento de -2,6, IC 95% [-3,9 a -1,4]; p <0,001) (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio HAROSA I tras 12 semanas de tratamiento

Parámetro	Grupo de tratamiento (n)	Puntuación basal (V2)	Puntuación final (V6)	Cambio	Diferencias con grupo placebo 95% CI	P-valor
ESE	Placebo (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	-2,6 (-3,9; -1,4)	p <0,001
	Pitolisant (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	-5,52		

En cuanto a las variables secundarias de eficacia, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respondedores en la puntuación de la ESE, tanto en la R1 como en la R2 (p=0,028 y 0,013 respectivamente), mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros reflejados en los



diarios de sueño entre ambos grupos, ni en el OSleR. Sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en las escalas CG1c ($p < 0,001$) y PGOE ($p = 0,005$).

P09-09 HAROSA II (23,24,29)

Se trata de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, dirigido a evaluar la eficacia y seguridad de pitolisant en el tratamiento de la SDE en pacientes con AOS que rechazan el tratamiento con CPAP. La única diferencia en el diseño de este estudio con respecto al HAROSA I es la población seleccionada (pacientes que rechazan el tratamiento con CPAP frente a pacientes en tratamiento con CPAP). El resto del diseño fue idéntico al HAROSA I, así como los objetivos y variables (véase apartado anterior).

La población por intención de tratar (IT) incluyó un total de 268 pacientes (201 en el grupo del pitolisant y 67 en el de placebo), siendo el 75% de ellos varones, con una media de 52 años, situándose el 12% por encima de los 65 años. Todos los sujetos presentaban una puntuación igual o mayor a 12 en la ESE y rechazaban el tratamiento con CPAP, persistiendo las quejas en torno a la SDE. Los pacientes tenían que tener un índice medio de apnea/hipopnea ≥ 15 eventos/hora durante el sueño. En la fase de extensión abierta se analizaron 236 sujetos (IT), 181 provenientes del grupo del pitolisant y 55 del grupo placebo. Completaron el estudio 181 pacientes en el grupo de pitolisant y 61 en el grupo placebo, para una población por protocolo de 242.

Las características basales de los grupos tampoco presentaban diferencias estadísticas ni clínicamente relevantes. La edad media de los pacientes incluidos fue de 52,0 años, siendo el 75% varones. La duración media desde el diagnóstico de AOS se situaba en 11,9 meses, con una puntuación en la ESE basal de 15. La duración media de sueño se situó en 7,2 horas, con un IAH medio de 49,3.

Al finalizar la fase de titulación en el grupo de pitolisant, más del 75% de los pacientes habían alcanzado la dosis estable de 20 mg/día y el 15% la de 10 mg/día, mientras que el 8,9% se mantuvo en la de 5 mg al día. En el grupo placebo, se alcanzaron unos porcentajes de 81,5%, 10,8% y 7,7% para las dosis mencionadas. En la fase de extensión abierta, los sujetos que estaban en tratamiento con pitolisant alcanzaron dosis estables de 20 mg en un 76,3%, de 10 mg en un 12,2% y de 5 mg en un 11,5%, mientras que en los pacientes que habían estado en tratamiento con placebo los porcentajes fueron de 78,3%, 15,2% y 6,5% respectivamente.

Durante la primera fase se registraron un total de 11 abandonos en el grupo de pitolisant (6 de ellos por decisión propia), mientras que en el grupo placebo se produjeron 3 abandonos (2 por decisión propia). En este estudio no se especificaron los motivos de abandono. Los resultados en cuanto a la variable principal de eficacia, medida por el valor final de la ESE, mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los brazos de tratamiento en el cambio en la ESE tras 12 semanas de tratamiento, siendo este cambio mayor en el grupo de pitolisant, con una diferencia de -2,8; IC 95% [-4,0 a -1,5]; $p < 0,001$ (tabla 2).

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio HAROSA II tras 12 semanas de tratamiento

Parámetro	Grupo de tratamiento (n)	Puntuación basal (V2)	Puntuación final (V6)	Cambio	Diferencias con grupo placebo 95% CI	P-valor
ESE	Placebo (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	-3,6	-2,8 (-4,0; -1,5)	$p < 0,001$
	Pitolisant (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	-6,3		

Los objetivos secundarios de eficacia mostraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respondedores en la puntuación de la ESE, tanto R1 como R2 ($p < 0,001$), mientras que tampoco se observaron



diferencias estadísticamente significativas en los diarios de sueño ni en el OSleR. Sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en las escalas CGIc ($p < 0,001$) y PGOE ($p < 0,001$).

Análisis conjuntos HAROSA I y HAROSA II (23, 24)

Se realizaron tres modelos estadísticos de metaanálisis entre los dos estudios para valorar la eficacia de pitolisant en intención de tratar (IT). En cuanto a la puntuación ESE, en el primero de los modelos, se objetivó un efecto estadísticamente significativo a favor de pitolisant cuando se comparaba con placebo, con un valor medio de -2,66 [IC 95% -3,8,-1,73], $p < 0,001$). Se observaron resultados similares en los otros dos modelos estadísticos, con un resultado medio agrupado en cuanto a la puntuación en la ESE de -2,74 ([-3,82,-1,66], $p < 0,001$), homogéneo entre los estudios (Q-test=0,04, $p = 0,841$, $I^2 \approx 0$), a favor de pitolisant.

En cuanto al test de OSleR, se observó también un efecto significativo final/basal entre pitolisant/placebo de 1,16 [IC 95% 1,02, 1,32], $p = 0,018$) en el modelo principal de comparación, con resultados también similares en los otros dos modelos, y un resultado medio final entre los tres modelos en cuanto al efecto del tratamiento de 1,19 ([1,05,1,35], $p = 0,008$), homogéneo entre los estudios (Q-test=0,09, $p = 0,76$, $I^2 \approx 0$). También se mostraron mejorías significativas con pitolisant en comparación con placebo en la escala de fatiga de Pichot -1,27 ([2,30, -0,23], $p = 0,017$) y en el CGI -0,63 ([-0,84,-0,47], $p < 0,001$).

No obstante, a pesar de estos análisis sobre los datos agrupados entre ambos estudios, los resultados del metaanálisis no se incluyeron en la ficha técnica del producto, basándose la decisión para su aprobación en los estudios pivotaes por separado.

P15-13 HAROSA III (23,24)

Finalmente, hay que mencionar que en abril de 2020 se finalizó otro ensayo clínico con pitolisant, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de pitolisant en dosis de 40 mg al día en el tratamiento de la SDE en pacientes con AOS, en tratamiento con CPAP o bien que renunciaban a ella. Los resultados de este estudio aún no están disponibles.

Seguridad (23,24)

La valoración de la seguridad se basa en los datos agregados de los estudios de AOS, incluyendo los 2 estudios fase III que comparan pitolisant con placebo. También se han incluido datos de ensayos clínicos con pitolisant en otras indicaciones, de forma que se analizaron un total de 603 sujetos con AOS que habían estado expuestos al tratamiento con pitolisant en los diferentes ensayos clínicos, lo que incluía 284 (47,1%) pacientes tratados durante al menos 6 meses, y 108 (17,9%) sujetos tratados durante al menos un año, así como 151 pacientes tratados con placebo. La mayoría de los pacientes (74,8% y 70,7%) recibieron dosis de 20 mg al día. El uso de CPAP no se tuvo en cuenta para el análisis de seguridad.

En el grupo total de pacientes tratados con pitolisant se analizaron 1.513 sujetos. La mayoría de ellos recibieron una dosis máxima de 20 mg diarios durante más de un mes (79,2%, 1.198/1.513) frente a la de 40 mg que normalmente se empleó en pacientes con narcolepsia (61,1% frente al 23,5%). Un total de 334 pacientes (22,1%) recibió una dosis máxima de pitolisant durante al menos 1 año.

La mayoría de los pacientes con el diagnóstico de AOS se encontraba entre los 50 y los 64 años de edad (51,6%), con un 11,9% de sujetos mayores de 65 años, un 30,3% entre 35 y 49 años y sólo un 6,1% menores de 34 años, a diferencia de lo que ocurre con otras indicaciones como la narcolepsia, donde los pacientes suelen ser más jóvenes (un 46,2% entre 18 y 34 años). En total, los sujetos mayores de 65 años, suponían un 4,6% del total de la población tratada con pitolisant

en narcolepsia. Además, en el caso de los pacientes con narcolepsia, tanto la población joven como la anciana recibió entre 1 y 3 meses de tratamiento con pitolisant.

En todos los estudios con AOS, la mayoría de pacientes eran varones (80% frente al 20% de mujeres), sin diferencias significativas entre el grupo de tratamiento y el placebo. También fueron comparables los porcentajes del grupo tratado con CPAP en cuanto a la proporción de pacientes que rechazaban o no lo toleraban. Al analizar el conjunto total de indicaciones de tratamiento, la diferencia entre el porcentaje de varones y mujeres fue menor (70,9% frente al 29,1%).

Entre todos los estudios con AOS, el peso medio fue aproximadamente de 98 Kg y el índice de masa corporal (IMC) de 32,5 kg/m², siendo mayor de 30 kg/m² en más del 70% de pacientes con AOS (únicamente un 7% de los pacientes con AOS tenían un IMC normal). En el análisis de acontecimientos adversos (AA) por subgrupos se observó una relación inversa entre el IMC y la presencia de AA estadísticamente significativa.

Finalmente, el uso de medicación concomitante fue similar en el grupo tratado con pitolisant y en el grupo placebo (73,9% y 72,8%), tanto en los estudios doble ciego como en los abiertos. Los tipos de tratamiento más empleados fueron los IECA (20,7%), betabloqueantes (15,8%), hipolipemiantes (14,4%), bloqueantes de canales de calcio (13,6%) y ARA II (12,9%). El paracetamol fue el único tratamiento empleado por más del 10% de los sujetos en el grupo total de tratamiento con pitolisant.

La mayoría de AA en los estudios de AOS se clasificaron en leves o moderados, sin evidencia de una tendencia relacionada con la dosis máxima de pitolisant o la dosis del fármaco al inicio del EA. La incidencia de efectos adversos causantes de discontinuación de los pacientes en los estudios fue baja (27 de 603 pacientes, 4,5%).

Los AA más frecuentemente relacionados con la retirada del tratamiento en todos los grupos analizados fueron cefalea, insomnio, náuseas, ansiedad y depresión.

Los AA más frecuentes relacionados con el tratamiento durante la fase de doble ciego controlada con placebo en los estudios con pacientes con AOS fue la cefalea (10,6% placebo frente a 9,6% pitolisant), insomnio (4% placebo, 9,6% pitolisant), náuseas (1,3% placebo, 3,2% pitolisant), dolor abdominal (0,7% placebo, 2,3% pitolisant), vértigo (1,3% placebo, 1,5% pitolisant), ansiedad (0% placebo, 1,3% pitolisant) y diarrea (0,7% placebo, 1,3% pitolisant).

En la fase abierta de los estudios, donde todos los sujetos recibieron tratamiento con pitolisant, los AA se reportaron con una incidencia similar a la fase de doble ciego. El efecto adverso más frecuente fue también la cefalea (12,4%), seguido del insomnio (8,9%), náuseas (3,3%), dolor abdominal (2,8%) y ansiedad (2,2%), entre todos los pacientes con AOS.

Con respecto a los AA graves, durante la fase de doble ciego en el grupo de pitolisant, al menos 4 pacientes de 468 (0,9%) experimentaron un AA grave (fallo cardiopulmonar, síndrome de colon irritable, QT prolongado en el ECG y dolor musculoesquelético). No se notificaron AA graves en el grupo placebo (0/151). Ningún AA grave se consideró relacionado con el tratamiento. En la fase abierta de los estudios aumentó la incidencia de AA graves, de forma que entre los 603 pacientes con AOS que recibieron pitolisant, el 2,3% (14 pacientes) presentó al menos un AA grave, considerándose por los investigadores un caso de hipertensión arterial como posiblemente relacionado con el tratamiento. Se reportaron un total de 3 fallecimientos, no relacionados con el tratamiento a juicio de los investigadores.

No hay datos en población pediátrica, mujeres gestantes o en periodo de lactancia. Los datos relacionados con pacientes con insuficiencia hepática o renal son limitados, dado que tanto la insuficiencia renal severa como la insuficiencia hepática moderada o severa fueron criterios de exclusión para participar en los estudios, si bien se observaron incidencias similares de efectos adversos entre los grupos de placebo y pitolisant, tanto en insuficiencia renal como en hepática.

No se recomienda el uso de pitolisant en el embarazo y está contraindicado durante la lactancia y en insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Además, se debe monitorizar estrechamente el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), recomendando una limitación de dosis máxima diaria (18 mg). También se debe monitorizar el tratamiento en pacientes con enfermedades cardíacas o hipertensión, a los que se administre de forma conjunta fármacos que aumenten el intervalo QT o que induzcan el CYP3A4 y/o inhiban el CYP2D6 (24).

No se ha observado efecto rebote tras la retirada del fármaco, si bien se aconseja monitorizar cuidadosamente la retirada. El riesgo de abuso del fármaco se considera muy bajo en base a los resultados disponibles.

Finalmente, debido a un potencial efecto convulsivante detectado en los estudios preclínicos con animales, se recomienda precaución con el uso de pitolisant en pacientes con epilepsia severa. También se desaconseja su uso concomitante con anticonceptivos orales, dado que puede disminuir su eficacia, por lo que se recomienda el uso de otro método anticonceptivo en estos supuestos.

Discusión

Pitolisant ha sido aprobado como tratamiento sintomático de la SDE en pacientes con AOS, que no responden o no toleran una terapia de primera línea, como la CPAP. Este punto es importante, dado que la propia definición de SDE persistente en pacientes con AOS correctamente tratados es polémica, tal y como se ha mencionado en la introducción. Antes de la prescripción de cualquier fármaco, es importante realizar una correcta evaluación de la causa de la somnolencia en el paciente, excluyendo otras causas frecuentes o menos frecuentes de somnolencia excesiva. La somnolencia excesiva es con frecuencia multifactorial y con frecuencia las apenas obstructivas pueden coexistir con otras causas.

En lo que respecta al tratamiento de la AOS, hay que recordar que el tratamiento con pitolisant (al igual que solriamfetol), no constituye un tratamiento directo de esta patología, sino que únicamente está orientado al tratamiento sintomático de uno de sus síntomas, como es la SDE, y no aporta beneficio en otros factores asociados a la AOS, por lo que en ningún caso supone una alternativa terapéutica a los tratamientos de primera línea de esta enfermedad (30).

Por todo ello, a la hora de prescribir un fármaco para esta indicación, además de tener en cuenta la dificultad en el diagnóstico de la SDE residual en pacientes con AOS, se debe tener en cuenta que no existe un umbral mínimo establecido a partir del cual la SDE se considere clínicamente relevante y, por ende, esté indicado el tratamiento (31). En los estudios clínicos realizados con pitolisant, los objetivos y parámetros empleados para valorar la respuesta al tratamiento se basan en escalas y cuestionarios de impresión subjetiva, como la ESE (23,24).

El tratamiento con pitolisant, tanto en el estudio HAROSA-I como en el II, ha mostrado una reducción estadísticamente significativa de la puntuación en la escala ESE, sin alcanzar la diferencia de 3 puntos que esta escala precisa para ser clínicamente relevante, según el enfoque más conservador. Las diferencias en la ESE en los estudios HAROSA-I y II, con respecto al placebo, fueron de -2,6 y -2,8 respectivamente. Además, hay que tener en cuenta que tampoco se demostró beneficio con pitolisant en el test OSleR (variable objetiva), mostrando únicamente diferencias significativas en la tasa de respondedores de la ESE, el CGIc y la PGOE, lo que viene a generar más incertidumbre (23,24). Únicamente el análisis agrupado de ambos estudios (realizando modelos estadísticos de metaanálisis) muestra una mejora significativa frente a placebo en las variables secundarias del test de OSleR, de la escala de fatiga de Pichot, del CGI y del PGOE, en línea con los resultados de las variables principales (23,24). Si bien, dado que los datos agrupados incorporan una población que no sería candidata a pitolisant (aquellos que rechazan CPAP), la validez externa es menor. Los estudios HAROSA -I y -II incluyeron tras las 12 semanas doble ciego, una fase de extensión abierta no controlada, y aunque se observaron reducciones similares en la escala ESE en los sujetos que

cambiaron de placebo a pitolisant, el mantenimiento del efecto no queda demostrado debido a la falta de un brazo comparador.

Recientemente se ha publicado un estudio (32) que muestra datos a un año de seguimiento. Se trata de un pool de los estudios HAROSA-I y -II. En este estudio, a pacientes incluidos en los ensayos HAROSA-I y II que habían completado la fase doble ciego de 12 semanas (tanto en los brazos de pitolisant como de placebo), se les ofreció pitolisant (hasta 20 mg/día) durante una extensión abierta no controlada hasta la semana 52. De los 512 pacientes incluidos en los estudios HAROSA, 376 completaron el seguimiento a 1 año. El uso de placebo no se estudió más allá de las 12 semanas y los autores utilizaron en este estudio un ajuste con un modelo de regresión longitudinal no lineal para estimar el efecto del placebo. La diferencia media (datos agregados) de la puntuación ESE desde el basal hasta el año (variable principal de este estudio) fue de -8,0 puntos (-8,3 a -7,5). A la semana 12 la diferencia en la puntuación ESE respecto al basal entre el grupo que recibió pitolisant frente al que recibió placebo fue de -3,3 puntos (-4,1 a -2,5; $p < 0,001$). No se identificaron problemas de seguridad cardiovasculares, aunque el estudio no tenía la potencia suficiente para evaluar el impacto a nivel cardiovascular a largo plazo. No se muestran los resultados de forma separada para pacientes que estaban en tratamiento con CPAP (pacientes que provenían de HAROSA-I) o que la habían rechazado de inicio (pacientes de HAROSA-II), y se desconoce la proporción de pacientes incluidos que rechazaron CPAP de inicio. Otra limitación es que la fase de extensión fue no controlada, lo que no permite concluir sobre la eficacia a largo plazo. Por otro lado, llama la atención cómo un estudio que lleva a cabo un análisis agrupado de los estudios HAROSA-I y II, obtiene, a las 12 semanas, una diferencia de ESE mayor (-3,3) que la observada en cada uno de los estudios por separado (-2,6 y -2,8, respectivamente), que viene explicado por distintas aproximaciones estadísticas y manejo de datos, lo que genera incertidumbre. Por todo ello, los resultados de este estudio deben ser interpretados con cautela y, en cualquier caso, serán considerados de apoyo, sin que puedan prevalecer sobre los resultados obtenidos con el análisis pre-especificado del ensayo pivotal. Además, la población que provenía de los estudios HAROSA-I y -II es diferente, ya que los pacientes del HAROSA-II no se encontraban con el tratamiento de elección, que es la CPAP, y al no estar pitolisant indicado en pacientes sin tratamiento con CPAP, no son relevantes los resultados agrupados.

El perfil de seguridad de pitolisant es aceptable, teniendo en cuenta que, en todos los pacientes con AOS que recibieron tratamiento con pitolisant durante la fase de doble-ciego controlada con placebo, los efectos adversos fueron comparables a los descritos previamente en los resultados con pitolisant (Wakix®) en otras indicaciones. Los efectos adversos más comunes fueron la cefalea, el insomnio, las náuseas y el dolor abdominal (23). No obstante, será importante tener en cuenta los resultados de la monitorización continua de seguridad tras la comercialización del producto.

El riesgo de depresión y ansiedad con el uso de pitolisant debe tenerse en cuenta, así como el perfil de interacciones farmacológicas (inhibición CYP2D6/ CYP3A4). También se recomienda precaución en pacientes con alteraciones gástricas o que toman medicación que afecta a la secreción gástrica, en los pacientes con epilepsia grave por su potencial convulsivante y en los pacientes con enfermedad cardíaca, con medicación que pueda prolongar el intervalo QT o en riesgo de alteraciones de la repolarización cardíaca, si bien una de las ventajas de pitolisant frente a solriamfetol es, a priori, un mejor perfil cardiovascular (además, la población incluida en los ensayos de pitolisant presentaba mayor riesgo cardiovascular), los efectos cardiovasculares a medio o largo plazo están aún por definir, y aunque se han publicado resultados a un año que no muestran nuevos problemas, son necesarios estudios que arrojen mayor evidencia en este aspecto (23,24,33,34). Se debe evitar el uso con anticonceptivos orales. No se recomienda la administración de pitolisant durante el embarazo y está contraindicado durante la lactancia. Además, existen datos incompletos que no permiten realizar unas recomendaciones concretas para el caso de mujeres, normopeso o embarazo, y faltan datos en la metodología para analizar indicaciones distintas a la AOS por separado, así como resultados de laboratorio (23,24).

Solriamfetol, inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, está autorizado para mejorar la vigilia y reducir la SDE en pacientes adultos con AOS cuya SDE no ha sido tratada satisfactoriamente con un tratamiento principal para la AOS, como la CPAP (34,35). La eficacia y seguridad de solriamfetol en la SDE asociada a la AOS proviene del ensayo clínico fase III TONES-3 (14-003), doble ciego controlado con placebo durante 12 semanas, en pacientes con AOS y SDE (puntuación ≥ 10 en la escala ESE). Los pacientes eran elegibles si utilizaban en la actualidad un tratamiento estándar para la AOS (con cualquier nivel de cumplimiento terapéutico); o si habían utilizado previamente un tratamiento estándar durante un mínimo de un mes con al menos un ajuste documentado del tratamiento; o si se habían sometido a una intervención quirúrgica con intención de tratar la obstrucción subyacente. Los pacientes se excluyeron si se habían negado a probar un tratamiento estándar como CPAP, un dispositivo oral o una intervención quirúrgica para tratar la obstrucción subyacente. En la visita basal aproximadamente el 73% de los pacientes utilizaban un tratamiento estándar para AOS (y de éstos, el 92% utilizaba la CPAP), clasificándose estos pacientes como adherentes (el estudio incluyó un 30% de pacientes no adherentes). Se incluyeron 476 pacientes (estratificados en función de si eran o no adherentes a CPAP), que se aleatorizaron 1:1:2:2:2 a recibir solriamfetol 37,5 mg (n=59), 75 mg (n=61), 150 mg (n=118) o 300 mg (n=119) o placebo (n=119) una vez al día.

Las variables co-principales de este estudio fueron el cambio desde el inicio hasta la semana 12 en la latencia media del sueño medida por el test MWT y la SDE determinada mediante la escala ESE. Se analizó como variable secundaria clave la PGIC (escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente). A la semana 12, todas las dosis de solriamfetol demostraron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en las variables co-principales escala MWT y ESE. Para la variable secundaria clave PGIC se vieron diferencias estadísticamente significativas excepto para la dosis de 37,5 mg de solriamfetol. Se observó que dosis superiores a 150 mg al día no confirieron un aumento suficiente de la eficacia para compensar las reacciones adversas asociadas a la dosis, y por ello la dosis de 300 mg no ha sido autorizada. En particular, a la semana 12 y respecto a placebo, la dosis de 150 mg mostró una diferencia estadísticamente significativa tanto en la escala MWT de 10,74 minutos (IC95% 8,05 a 13,44) como en la escala ESE con una diferencia de -4,5 puntos (IC95% -5,7 a -3,2), ambos clínicamente relevantes. Si bien, debe tenerse en cuenta que es una enfermedad crónica y sería deseable disponer de datos a más largo plazo.

Una limitación del estudio TONES-3 es que no se realizó un ajuste individualizado de la dosis. A los pacientes que iniciaron con 37,5 mg y 75 mg no se les permitió modificar su dosis, por lo que pudieron estar infratratados. Por el contrario, los pacientes del brazo de 150 mg recibieron los 3 primeros días 75 mg y luego obligatoriamente recibieron 150 mg independientemente de la respuesta clínica. La ficha técnica de solriamfetol recomienda una dosis inicial de 37,5 mg una vez al día, que puede irse duplicando cada 3 días en función de la respuesta, hasta una dosis máxima de 150 mg. Otra limitación es que no es posible establecer hasta qué punto el tratamiento estándar de la AOS (en pacientes adherentes a CPAP) puede considerarse optimizado. Según las guías de consenso actuales, se puede hablar de tratamiento óptimo para AOS si su IAH residual es menor a 5, y si tiene un cumplimiento terapéutico de más de 4h/noche.

Durante el desarrollo clínico de solriamfetol también se realizaron dos ensayos de retirada, uno doble ciego de 6 semanas en pacientes con AOS (TONES-4) y uno abierto no controlado a largo plazo de 52 semanas (TONES-5) en pacientes con narcolepsia o AOS. El estudio TONES-5, realizado en pacientes que habían completado algún ensayo de solriamfetol, comenzó con 2 semanas en las que se realizó un ajuste individualizado hasta la dosis máxima tolerada de solriamfetol (75 mg, 150 mg o 300 mg), y posteriormente el tratamiento continuó hasta las 52 semanas. Aproximadamente a la mitad de estas 52 semanas, el estudio incluyó 2 semanas de retirada aleatorizada controlada con placebo; después de las cuales todos los pacientes volvieron a su dosis original de solriamfetol. Sin embargo, debido a la falta de un brazo control en este estudio, no se pueden extraer conclusiones del beneficio añadido de solriamfetol frente a la terapia estándar a largo plazo.

No existen comparaciones directas entre pitolisant y solriamfetol.

Se ha publicado un metaanálisis en red (36) que compara los tratamientos disponibles para la somnolencia excesiva residual en AOS. Fueron elegibles 14 ensayos (3.085 pacientes). Se consideró como clínicamente relevante un cambio de 2 o más puntos en la escala ESE. A las 4 semanas, en comparación con placebo, solriamfetol mejora la puntuación ESE (diferencia de medias -3,85 (IC95% -5,24 a -2,50), certeza alta), mientras que armodafinilo-modafinilo (diferencia de medianas -2,25 (IC95% -2,85 a -1,64) certeza moderada) y pitolisant (diferencia de medianas -2,78 (IC95% -4,03 a -1,51) certeza moderada) probablemente la mejoran. A las 4 semanas, en comparación con placebo, solriamfetol (diferencia de medianas estandarizada (SMD) 0,9 (IC95% 0,64 a 1,17)) y armodafinilo-modafinilo (SMD 0,41 (IC95% 0,27 a 0,55)) mejoraron (ambos con alta certeza) el tiempo de mantenimiento de la vigilia (TMV), mientras que pitolisant probablemente no (certeza moderada). El metaanálisis concluye que solriamfetol, armodafinilo-modafinilo y pitolisant reducen la somnolencia diurna en pacientes con AOS que reciben tratamiento convencional, siendo solriamfetol probablemente superior. Una limitación de este metaanálisis es que compara los medicamentos tras 4 semanas de tratamiento. Debe tenerse en cuenta que en el ensayo de solriamfetol no se realizó un ajuste individualizado de dosis, por lo que los pacientes del grupo de 150 mg recibieron dosis máximas del fármaco desde el tercer día; mientras que en el caso de pitolisant se realizó un escalado de dosis durante tres semanas, por lo que es probable que a las 4 semanas el efecto de pitolisant no haya alcanzado su máximo. Por otro lado, hay algunas diferencias en las poblaciones incluidas, ya que el estudio TONES-3 incluyó aproximadamente un 70% de pacientes adherentes y un 30% de pacientes no adherentes, mientras que se excluyeron pacientes que se negaron a probar la CPAP (que sí fueron incluidos en el estudio HAROSA-II de pitolisant). Debido a las limitaciones mencionadas, es complicado extraer conclusiones sobre la superioridad de un medicamento frente a otro.

No obstante, cuando se comparan los datos de pitolisant en sus dos estudios pivotaes (HAROSA I y II) con el estudio TONES-3 de solriamfetol, se observa que la dosis de 150mg de este último fármaco alcanzó una diferencia de mayor magnitud en la puntuación de la escala ESE [-4,5 (-5,7, -3,2)] (33). No existe un consenso sobre cuál es el umbral a partir del cual la diferencia en la puntuación de la escala ESE se considera clínicamente relevante, y algunos autores sitúan esta diferencia entre 2 y 3 puntos, aunque el informe público de evaluación de la EMA de pitolisant establece que sería clínicamente relevante una diferencia de al menos 3 puntos. Sin embargo, el intervalo de confianza de la escala ESE (variable principal) no alcanza los 2 puntos por uno de sus lados en el ensayo HAROSA-I de pitolisant (diferencia ESE: -2,6 puntos; IC95% -3,9 a -1,4); y los resultados en este estudio no se vieron apoyados por otras escalas objetivas como el test OSler (aunque es difícil extraer conclusiones en este sentido porque no se realizó ajuste de multiplicidad para las variables secundarias, siendo éstas exploratorias). Por su parte, en el caso de solriamfetol para la dosis de 150 mg (ensayo TONES-3) todo el intervalo de la diferencia en la escala ESE está por encima de 3 puntos (diferencia ESE -4,5 puntos; IC95% -5,7 a -3,2); además este resultado está apoyado por el resultado en la prueba de mantenimiento de la vigilia (MWT), variable objetiva. No obstante, la diferencia de -4,5 puntos en la escala ESE de solriamfetol se refiere a la dosis de 150 mg, que es la dosis máxima; mientras que en el estudio de pitolisant HAROSA-I el resultado se dio para el conjunto de dosis de 20 mg (dosis máxima, que recibían el 70% de los pacientes), 10 mg (que recibían el 21% de los pacientes) y 5 mg (que recibían casi el 9% de los pacientes), por lo que es complicado comparar resultados cuando en uno de los casos las dosis no estaban optimizadas al completo.

Por otra parte, además de la magnitud del beneficio clínico obtenido con pitolisant o somriamfetol, deben tenerse en cuenta las aportaciones de cada uno en materia de seguridad. El perfil de efectos adversos de solriamfetol es diferente al de pitolisant, siendo su principal ventaja la eliminación renal con mejor perfil de posibles interacciones farmacológicas (37), pero con un peor perfil cardiovascular, estando contraindicado en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio en el último año, angina inestable, HTA no controlada o arritmias cardíacas graves u otros problemas cardíacos graves (34).

La evaluación de Haute Autorité de Santé (HAS) (38) establece que la elección entre pitolisant y solriamfetol debe hacerse en función de las características del paciente, los perfiles de eficacia y seguridad y contraindicaciones de cada uno de ellos. Por su parte, IQWiG concluye en su informe que no se dispone de datos suficientes derivados de los

ensayos pivotaes para concluir que pitolisant (39) ni solriamfetol (40) muestran un beneficio añadido frente a la terapia estándar.

Existen controversias a la hora de extrapolar los resultados del estudio HAROSA-I a pacientes con AOS no tratados con CPAP sino con otra terapia de primera línea para esta enfermedad, dado que en la indicación no se especifica la combinación entre los diferentes tratamientos. No obstante, al considerarse el pitolisant como un tratamiento sintomático de la SDE, y dado su mecanismo de acción, no se considera que los resultados sean diferentes con otras alternativas de tratamiento para la AOS distintas de la CPAP. En esta línea, los pacientes del estudio HAROSA-II no recibieron ningún tratamiento alternativo a la CPAP para la AOS, lo que va en contra de las guías clínicas de tratamiento para esta patología y, por tanto, esta población no se incluye en la indicación autorizada y no aporta información relevante en este caso (23).

Así, debe considerarse el tratamiento conjunto de pitolisant con otro tratamiento de primera línea de la AOS, como la CPAP, como el estándar en esta indicación, si bien existe una subpoblación de pacientes que no toleran este tratamiento. En el estudio HAROSA-II, se ha visto que, en este subgrupo de pacientes, pitolisant también reduce la puntuación de la ESE. El estudio TONES-3 también incluyó una población de pacientes considerados no adherentes (pero no eran pacientes que hubieran rechazado de inicio el tratamiento con CPAP, pues éste fue criterio de exclusión). Sin embargo, este efecto podría considerarse contraproducente en el caso de que los pacientes con disponibilidad de tratamiento farmacológico para la SDE no consideraran el uso de una terapia de primera línea para la AOS. Por ello, se considera implícita en la indicación de tratamiento, la necesidad de haber intentado previamente un tratamiento de primera línea para la AOS, antes del inicio de pitolisant.

Se debe tener en cuenta la controversia existente en la propia definición de la SDE persistente, la incertidumbre sobre un claro beneficio clínicamente relevante puesto de manifiesto en los ensayos clínicos pivotaes y la disponibilidad de una opción farmacológica con la que no existe comparación directa. Las comparaciones indirectas publicadas no permiten extraer conclusiones por las diferencias de los ensayos y poblaciones incluidas.

Conclusión

Pitolisant ha sido evaluado para el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva persistente en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) que reciben o han recibido un tratamiento de primera línea como la CPAP. Se trata de un tratamiento sintomático para aumentar el tiempo de vigilia y disminuir la somnolencia diurna, que en ningún caso sustituye al tratamiento habitual en esta patología.

Pitolisant, en pacientes con AOS moderada o severa, que presentaban somnolencia diurna excesiva (SDE) a pesar del tratamiento habitual con CPAP (estudio HAROSA-I), ha mostrado una reducción estadísticamente significativa de -2,6 puntos de la puntuación de la escala ESE, sin alcanzar la relevancia clínica, considerada como una reducción de al menos 3 puntos según el enfoque más conservador. Estos resultados no se han visto apoyados por variables objetivas. Recientemente se ha publicado un estudio que es un pool de los ensayos HAROSA-I y -II que muestra una diferencia de -3,3 puntos en la escala ESE a las 12 semanas respecto a placebo, aunque, debido a las limitaciones, este resultado debe considerarse únicamente de apoyo.

El perfil de seguridad de pitolisant es aceptable, si bien hay que tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas y prestar especial atención en pacientes con antecedentes cardiovasculares, ansioso-depresivos o gastrointestinales.

No se dispone de comparaciones directas entre pitolisant y otros tratamientos empleados para tratar la somnolencia excesiva en estos pacientes, que actualmente son modafinilo y armodafinilo (uso fuera de indicación) y solriamfetol (única alternativa terapéutica autorizada). Un metaanálisis publicado concluye que solriamfetol es probablemente superior en términos de eficacia, aunque debido a las diferencias en las poblaciones y la titulación de dosis, no se

pueden extraer conclusiones de éste. No obstante, solriamfetol 150 mg ha presentado en su estudio pivotal una mayor magnitud del efecto y una relevancia clínica apoyada por la variable co-principal test MWT, que es una variable objetiva.

En resumen, pitolisant es una opción de tratamiento de la somnolencia diurna excesiva persistente en pacientes con AOS cuya SDE no ha sido satisfactoriamente tratada con una terapia de primera línea, como la CPAP. En este escenario, otra opción de tratamiento es solriamfetol. No es posible establecer la superioridad de uno sobre otro, aunque debe tenerse en cuenta que los resultados de eficacia observados con solriamfetol están apoyados tanto por variables subjetivas evaluadas por el propio paciente, como por variables objetivas, pero con la limitación de que no se realizó ajuste de dosis. Respecto a la seguridad, solriamfetol y pitolisant tienen un perfil de seguridad diferente, presentando éste último un peor perfil de interacciones farmacológicas y metabolismo hepático, pero un mejor perfil cardiovascular.

NOTA: a fecha de publicación de este IPT, este documento recoge el posicionamiento más actualizado de las diferentes opciones de tratamiento autorizadas para la indicación evaluada.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Alejandro Herrero. Neurólogo especialista en patología del sueño. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española del Sueño (SES), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas

Nombre	Pitolisant ¹	Solriamfetol
Presentación	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos recubiertos con película
Posología	<p>Se debe administrar con la dosis efectiva más baja, en función de la respuesta y la tolerancia de cada paciente, con un ajuste ascendente sin superar la dosis de 18 mg/día:</p> <ul style="list-style-type: none"> Semana 1: dosis de inicio 4,5 mg (un comprimido de 4,5 mg) al día. Semana 2: se puede aumentar la dosis a 9 mg (dos comprimidos de 4,5 mg) al día. Semana 3: se puede aumentar la dosis a 18 mg (un comprimido de 18 mg) al día o disminuir a 4,5 mg (un comprimido de 4,5 mg) al día. 	<p>La dosis inicial recomendada es de 37,5 mg una vez al día, al despertarse. Dependiendo de la respuesta clínica, se puede ajustar la dosis a un nivel más alto duplicando la dosis a intervalos de al menos 3 días, con una dosis diaria máxima recomendada de 150 mg una vez al día.</p>
Indicación aprobada en FT o no	Indicado para la mejora del estado de vigilia y la reducción de la somnolencia diurna excesiva (EDS, por sus siglas en inglés) en pacientes adultos con apnea obstructiva del sueño (AOS) cuya EDS no se ha tratado de forma satisfactoria mediante la terapia primaria para la AOS, como la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés) o en pacientes que no han tolerado la terapia	Indicado para mejorar la vigilia y reducir la somnolencia diurna excesiva en pacientes adultos con apnea obstructiva del sueño (AOS) cuya SDE no ha sido tratada satisfactoriamente con un tratamiento principal para la AOS, como la presión respiratoria positiva continua en la vía aérea (CPAP)
Efectos adversos	<p>Muy frecuentes: Dolor de cabeza.</p> <p>Frecuentes: Insomnio (todos los tipos), trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, vértigo, hipertensión, náuseas/vómitos, dolor y malestar abdominal, diarrea, dolor y malestar.</p>	<p>Muy frecuentes: Cefalea</p> <p>Frecuentes: Apetito disminuido, ansiedad, insomnio, irritabilidad, bruxismo, mareo, palpitaciones, tos, náuseas, diarrea, boca seca, dolor abdominal, estreñimiento, vómitos, hiperhidrosis, sensación de inquietud, molestia en el pecho, presión arterial aumentada.</p>

Referencias

1. Block AJ, Boysen PG, Wyne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. *N Engl J Med* 1979; 300(10):513-7.
2. Kirsch DB. Obstructive Sleep Apnea. *Continuum (Minneapolis)*. 2020 Aug;26(4):908-928.
3. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004 Apr 28;291(16):2013-6.
4. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 1994 Oct 10;154(19):2219-24.
5. Chi L, Comyn FL, Keenan BT, Cater J, Maislin G, Pack AI, Schwab RJ. Heritability of craniofacial structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Sleep*. 2014 Oct 1;37(10):1689-98.
6. Billings ME, Gold D, Szpiro A, Aaron CP, Jorgensen N, Gassett A, Leary PJ, Kaufman JD, Redline SR. The Association of Ambient Air Pollution with Sleep Apnea: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Mar;16(3):363-370. doi: 10.1513/AnnalsATS.201804-248OC.
7. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014.
8. [Translated article]. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. SEPAR's voice. *Archivos de Bronconeumología* 58 (2022) T52-T68.
9. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365(9464):1.046-53.
10. Zamarrón C, Gude F, Otero Y, Alvarez JM, Golpe A, Rodríguez JR. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in 50- to 70-year-old individuals. A survey. *Respiration*. 1999;66(4):317-22.
11. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:685-9.
12. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Aug;7(8):687-698.
13. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. In: *Diagnostic and Coding Manual*, 2nd ed, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL 2005.
14. Ohayon MM. Determining the level of sleepiness in the American population and its correlates. *J Psychiatr Res*. 2012 Apr;46(4):422-7.
15. Gasa M, Tamisier R, Launois SH, Sapene M, Martin F, Stach B, Grillet Y, Levy P, Pepin JL; Scientific Council of the Sleep Registry of the French Federation of Pneumology-FFP. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res*. 2013 Aug;22(4):389-97.
16. Guilleminault C, Philip P. Tiredness and somnolence despite initial treatment of obstructive sleep apnea syndrome (what to do when an OSAS patient stays hypersomnolent despite treatment). *Sleep*. 1996 Nov;19(9 Suppl):S117-22.
17. Pépin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, Racineux JL, Sapene M, Lévy P, Dervaux B, Lenne X, Mallart A. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1062-7.
18. Gasa M, Tamisier R, Launois SH, Sapene M, Martin F, Stach B, Grillet Y, Levy P, Pepin JL; Scientific Council of the Sleep Registry of the French Federation of Pneumology-FFP. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res*. 2013 Aug;22(4):389-97.
19. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540.
20. Strollo PJ Jr, Hedner J, Collop N, Lorch DG Jr, Chen D, Carter LP, Lu Y, Lee L, Black J, Pépin JL, Redline S; Tones 4 Study Investigators. Solriamfetol for the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA: A Placebo-Controlled Randomized Withdrawal Study. *Chest*. 2019 Feb;155(2):364-374.



21. Sukhal S, Khalid M, Tulaimat A. Effect of Wakefulness-Promoting Agents on Sleepiness in Patients with Sleep Apnea Treated with CPAP: A Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2015 Oct 15;11(10):179-86.
22. Roth T, White D, Schmidt-Nowara W, Wesnes KA, Niebler G, Arora S, Black J. Effects of armodafinil in the treatment of residual excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study in nCPAP-adherent adults. *Clin Ther*. 2006 May;28(5):689-706.
23. Public Assessment Report for Ozawade® (Pitolisant) disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
24. Ficha técnica disponible a través de la web: <http://www.ema.europa.eu>
25. Public Assessment Report for Wakix® (Pitolisant). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002616/WC500204749.pdf
26. Ficha técnica de Wakix®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf
27. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pitolisant (Wakix®) en el tratamiento de la narcolepsia IPT, 29/2017. VI. Fecha de publicación: 31 de julio de 2017.
28. Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B, Partinen M, Fietze I, Belev G, Dokic D, Tamisier R, Lévy P, Lecomte I, Lecomte JM, Schwartz JC, Dauvilliers Y; HAROSA I Study Group. Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. *Chest*. 2021 Apr;159(4):1598-1609.
29. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saaresranta T, Georgiev O, Tiholov R, Lecomte I, Tamisier R, Lévy P, Scart-Gres C, Lecomte JM, Schwartz JC, Pépin JL; HAROSA II Study Group collaborators. Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 1;201(9):1135-1145. doi: 10.1164/rccm.201907-1284OC. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 1;202(1):154-155.
30. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, Coleman J, Friedman L, Kapur V, Owens J, Pancer J, Swick T; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006 Aug;29(8):1031-5.
31. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 15;5(3):263-76.
32. Pépin JL, Attali V, Caussé C, Verbraecken J, Hedner J, Lecomte I, et al. Long-term Efficacy and Safety of Pitolisant for Residual Sleepiness Due to OSA. *Chest* 2024 Mar;165(3):692-703.doi: 10.1016/j.chest.2023.11.017.
33. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, Gotfried M, Chen D, Carter LP, Wang H, Lu Y, Black J, Malhotra A, Strohl KP; TONES 3 Study Investigators. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun 1;199(11):1421-1431.
34. Ficha técnica de Sunosi®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_es.pdf
35. Public Assessment Report for Sunosi® (soliriamfetol). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunosi-epar-public-assessment-report_en.pdf
36. Pitre T, Mah J, Roberts S, Desai K, Gu Y, Ryan C, et al. Comparative Efficacy and Safety of Wakefulness-Promoting Agents for Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2023 May;176(5):676-684.
37. Javaheri S, Javaheri S. Update on Persistent Excessive Daytime Sleepiness in OSA. *Chest*. 2020 Aug;158(2):776-786. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.036. Epub 2020 Mar 6.
38. Haute Autorité de Santé. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/ozawade_190122_summary_ct19359.pdf
39. The independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG) Pitolisant (sleep apnoea) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V Disponible en: https://www.iqwig.de/download/a21-140_pitolisant_extract-of-dossier-assessment_v1-1.pdf
40. The independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG) Solriamfetol (obstructive sleep apnoea) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book VI. Disponible en: https://www.iqwig.de/download/a21-129_solriamfetol_extract-of-dossier-assessment_v1-1.pdf

