



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de pitolisant (Wakix®) en el tratamiento de la narcolepsia

IPT, 29/2017. V1

Fecha de publicación: 31 de julio de 2017<sup>†</sup>

La narcolepsia es una enfermedad poco prevalente e incapacitante que afecta a la regulación vigilia-sueño. Aunque no está del todo claro su origen, en la actualidad se reconoce un tipo 1 causado por la pérdida de neuronas hipotalámicas que producen la orexina A y B (hipocretina 1 y 2), neuropéptidos estimuladores de la vigilia, y un tipo 2 de origen desconocido (1, 2,3).

La edad de comienzo más habitual es entre los 10 y 20 años. Las dos características clínicas más relevantes de la narcolepsia son la somnolencia diurna excesiva (EDS por sus siglas en inglés) y la cataplejía (episodios repentinos de parálisis parcial o completa de los músculos voluntarios, a menudo desencadenados por emociones intensas). En los pacientes con narcolepsia, existe una alteración en la regulación del sueño REM (movimientos rápidos oculares), pudiendo estar presente este sueño REM en cualquier momento del día e incluso interfiriendo con las fases de vigilia, originando estados intermedios entre el sueño y la vigilia particulares, cuya expresión máxima es la cataplejía (1). La cataplejía sería exclusiva de la narcolepsia tipo 1, al menos al comienzo de la enfermedad (2). También son frecuentes en los pacientes narcolépticos, las alucinaciones hipnagógicas (en la transición de la vigilia al sueño) y las hipnópicas (en la transición del sueño a la vigilia) (2).

Es una enfermedad crónica y con frecuencia bastante incapacitante con un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, interfiriendo en todos los aspectos de la vida, tanto en el entorno profesional como social. Es muy importante el diagnóstico temprano para instaurar un tratamiento adecuado para controlar los síntomas y lograr un mejor manejo y seguimiento de los pacientes (3).

La prevalencia de la narcolepsia tanto a nivel global como en Europa y en España está en torno a 50/100.000, aunque probablemente sea más alta debido al infradiagnóstico (3). El tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico es de 5-15 años (1). Está reconocida como enfermedad rara por parte de la OMS.

Muchos pacientes narcolépticos, especialmente los afectados por el tipo 1, requerirán un tratamiento a lo largo de toda su vida (2,3). La estrategia terapéutica actual se basa en el control de síntomas (1,2). Las medidas no farmacológicas, especialmente la realización de siestas programadas, pueden resultar útiles como complemento al tratamiento farmacológico que se detallará a continuación. Muchas de las terapias van encaminadas al control de la EDS, el síntoma más prevalente y problemático para los pacientes. Durante mucho tiempo, la base del tratamiento han sido las medicaciones estimulantes del sistema nervioso central (anfetaminas, metilfenidato), que actúan sobre los receptores dopaminérgicos y noradrenérgicos, lo que condiciona su perfil de seguridad. Particularmente metilfenidato, si bien en España carece de la indicación autorizada en narcolepsia, es considerada una de las

opciones válidas de tratamiento en los algoritmos terapéuticos disponibles. Actualmente, se considera que el tratamiento de primera línea para la EDS es modafinilo, aprobado para el tratamiento de la somnolencia excesiva relacionada con la narcolepsia, pero hay discrepancias en cuanto a su efecto sobre la cataplejía. El modafinilo es un fármaco no anfetamínico, tan efectivo como los estimulantes del sistema nervioso central en la reducción del sueño diurno pero con menos efectos adversos y con bajo potencial de abuso (1, 2,3).

En cuanto al tratamiento de la cataplejía, se han utilizado generalmente dos clases de fármacos antidepresivos, los tricíclicos (imipramina, clomipramina) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, fluoxetina), y en los últimos años también está disponible el oxibato sódico, que ha demostrado reducir de forma sustancial el número de ataques catapléjicos, y también tiene efectos positivos sobre la somnolencia (1, 2,4).

Los pacientes con narcolepsia a menudo presentan comorbilidades, como enfermedades metabólicas y cardiovasculares, trastornos psiquiátricos, dolor crónico músculo-esquelético y otras alteraciones del sueño, que pueden requerir tratamiento. Estas comorbilidades y sus tratamientos deben ser tenidos en cuenta al hacer el enfoque terapéutico del paciente (2).

En la actualidad se considera que es necesario disponer de nuevas opciones terapéuticas para la narcolepsia por las limitaciones de los tratamientos actuales.

Existen varias pruebas subjetivas y objetivas para valorar la evolución clínica y los resultados de las intervenciones en la narcolepsia, pero no hay instrumentos sistemáticos y estandarizados específicos (3). La valoración de la eficacia de los tratamientos para la narcolepsia se basa fundamentalmente en el impacto sobre la EDS, que se mide de manera subjetiva habitualmente con escalas de somnolencia como la de Epworth (ESS por sus siglas en inglés) y de manera objetiva con pruebas como el Test de Latencia de Sueño Múltiple (MSLT por sus siglas en inglés), la prueba de Mantenimiento de la Vigilia (MWT por sus siglas en inglés) y Prueba de Atención Sostenida a la Respuesta (SART por sus siglas en inglés). Otras variables utilizadas van enfocadas a la cataplejía, como por ejemplo la tasa de cataplejía diaria o semanal (1, 5,6,7,8).

En los estudios clínicos se considera que una diferencia igual o mayor de 3 puntos en la ESS es clínicamente relevante (8, 9,10,11,13). Para la no-inferioridad al comparar tratamientos el margen utilizado en la ESS es de 2 puntos incluyendo el intervalo de confianza al 95% (12,13). El MSLT se considera positivo cuando el tiempo hasta dormirse es corto (no definido con precisión porque dependerá de los resultados de otros parámetros, pero se indican valores orientativos entre <5 y <8 minutos) y hay al menos dos períodos con sueño REM (7).

## PITOLISANT (WAKIX®)

El pitolisant es un medicamento huérfano autorizado en marzo de 2016 para el tratamiento de la narcolepsia en adultos con o sin cataplejía (13,14).

Se encuentra disponible en comprimidos 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 efectiva más baja en función de la respuesta y tolerancia de cada paciente, con un ajuste ascendente de la dosis (semanal), empezando por 9 mg/día y sin superar 36 mg/día. La dosis diaria total se debe administrar como una dosis única por la mañana durante el desayuno (13,14).

El tratamiento con pitolisant debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con trastornos del sueño (13,14).

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 19 de enero de 2017

## Farmacología

El 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, situadas principalmente en el hipotálamo posterior y que juegan un importante papel en los mecanismos relacionados con la activación y la vigilia. Pitolisant también modula varios sistemas neurotransmisores, aumentando la liberación de acetilcolina, norepinefrina y dopamina en el cerebro (14).

## Eficacia (13)

El programa de desarrollo clínico de pitolisant para narcolepsia incluyó 8 ensayos clínicos fases II/III con un total de 578 pacientes, de los cuales dos estudios son los considerados pivotaes para la indicación autorizada del producto (narcolepsia en adultos con o sin cataplejía), Harmony I y Harmony Ibis. Otros estudios relevantes son el Harmony III y el Harmony CTP.

### P07-03/BF2.649 (Harmony I) (8,13,15)

Es un ensayo fase III, doble ciego, controlado con placebo y modafinilo, en grupos paralelos y multicéntrico, para evaluar el efecto de pitolisant en pacientes adultos con narcolepsia con y sin cataplejía, con una puntuación de  $\geq 14/24$  en la somnolencia diurna basal (ESS). En la fase de tratamiento de 8 semanas se incluye una primera fase de titulación (3 semanas) para pitolisant y modafinilo para determinar la mejor dosis individual de acuerdo a criterios de eficacia y seguridad. El pitolisant se administra una vez al día y modafinilo dos veces al día.

El objetivo primario de eficacia es demostrar la superioridad de pitolisant comparado con placebo en la puntuación de la ESS. Los objetivos secundarios son: explorar la no-inferioridad de pitolisant comparado con modafinilo sobre la puntuación ESS, evaluar la tasa de respondedores mediante la escala ESS, evaluar los efectos de los fármacos en la somnolencia diurna mediante el MWT, los diarios de sueño de los pacientes y la prueba SART.

La población por intención de tratar (IT) fue de 94 pacientes, 30 en el grupo placebo, 31 en el de pitolisant y 33 en el de modafinilo, y completaron el estudio 25, 26 y 28 respectivamente, con una población por protocolo (PP) de 79.

Las características basales de los 3 grupos no presentaban diferencias ni estadística ni clínicamente relevantes. La edad media de los pacientes incluidos estaba entre 33 y 40 años y aproximadamente la mitad eran mujeres. La duración media desde el diagnóstico de narcolepsia estaba entre 10,6 y 14,9 años según el grupo de tratamiento. La puntuación ESS basal estaba en torno a 18. El 80% de los pacientes presentaban una historia de cataplejía. Treinta y tres pacientes estaban tomando medicación para la cataplejía, de acuerdo a lo establecido en el protocolo.

Al finalizar la fase de titulación, en el grupo de pitolisant, más del 60% de los pacientes habían alcanzado la dosis estable en 40mg/día y en torno al 26% la de 20mg/día. En el grupo de modafinilo la dosis estable en 400 mg/día la alcanzaron el 73% de los pacientes y en 200 mg/día el 12%.

En el grupo tratado con pitolisant se registraron 3 abandonos por falta de eficacia, mientras que en el grupo placebo se dieron 2 casos y ninguno en el grupo con modafinilo.

En cuanto a la variable principal de eficacia, el valor de la ESS final, los resultados con pitolisant fueron significativamente superiores a los del grupo con placebo (diferencia media: -3,33; IC 95% [-5,83 a -0,83];  $p < 0,05$ ) (tabla 1).

**Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio Harmony I**

Resultados eficacia Harmony I: Población IT						
	IT (n=94)					
	Placebo (N=30)		Pitolisant (N=31)		Modafinilo (N=33)	
Visita	n	MN±SD	n	MN±SD	n	MN±SD
Basal (BL)*	30	18,9±2,5	31	17,8±2,5	33	18,5±2,7
Final (F)**	30	15,6±4,7	31	12,0±6,2	33	11,6±6,0
F-BL	30	-3,4±4,2	31	-5,8±6,2	33	-6,9±6,2
(F-BL)/BL	30	-17,9%	31	-32,4%	33	-36,8%
Media***	30	16,0±4,2	31	12,3±5,6	33	12,2±5,5

\*ESSBL=(ESSV2+ESSV3)/2; \*\*ESSF=(ESSV6+ESSV7)/2; \*\*\*Media=Media aritmética de todas las visitas entre ESSBL y ESSF

En cuanto a las variables secundarias de eficacia, no se confirmó la no-inferioridad de pitolisant frente a modafinilo, ya que el intervalo de confianza al 95% [-2,5; 2,7] de la diferencia media entre ambos tratamientos (0,12 puntos) incluía el valor definido como margen de no-inferioridad (2 puntos). En cuanto a la tasa de respondedores en la puntuación de la ESS (ESS  $\leq 10$  puntos en la visita 7), el pitolisant demostró ser significativamente superior a placebo y sin diferencias estadísticamente significativas respecto a modafinilo (tabla 2).

**Tabla 2: Resultados de la tasa de respondedores ESS (estudio Harmony I)**

Resultados eficacia Harmony I: Tasa respondedores ESS (OR pitolisant vs placebo y pitolisant vs modafinilo)						
Comparación	Odds ratio	IT (N=94)				
		Control	Pit	Est	IC 95%	P
ESS $\leq 10$ + (AEs)	Pit/Placebo	13,3 (4)	45,2 (14)	9,24	[3,82; 22,35]	<0,001
	Pit/Mod	45,2 (14)	45,5 (15)	1,06	[0,44; 2,54]	0,894

OR = Odds Ratio de los respondedores al tratamiento ajustado por la ESS basal (Modelo de regresión logística)

En otras variables secundarias como la MWT, el pitolisant también demostró superioridad frente a placebo (1,47 [1,01; 2,14]  $p=0,044$ ), así como en la tasa de cataplejía diaria (0,38 [0,16; 0,93]  $p=0,034$ ). No hubo diferencias estadísticas entre pitolisant y modafinilo en este último parámetro.

No existieron diferencias significativas en otras variables secundarias como la SART, la medida de la calidad de vida (EQ5D) y la valoración por parte del investigador de la impresión de cambios clínicos en cuanto a la cataplejía.

### P09-15/BF2.649 (Harmony Ibis) (13,15)

Es un ensayo fase III, doble ciego, controlado con placebo y modafinilo, en grupos paralelos y multicéntrico, para evaluar el efecto de pitolisant en pacientes adultos con narcolepsia con y sin cataplejía, con una puntuación de  $\geq 14/24$  en la somnolencia diurna basal (ESS). El diseño y los objetivos son similares a los del Harmony I con la diferencia de la dosis de iniciación y máxima en la titulación de pitolisant, que en el caso del Harmony I era de 10 y 40 mg/día, y en el caso del Harmony Ibis de 5 y 20 mg/día, respectivamente. Además la aleatorizaron de los pacientes fue 1:2:2 (placebo:modafinil:pitolisant). Otra diferencia con el Harmony I es que se incluyeron algunas pruebas adicionales como polisomnografía en la visita basal y la última en algunos de los pacientes.

La población IT fue de 163 pacientes, 32 al grupo placebo, 66 a pitolisant y 65 a modafinilo, y completaron el estudio 30, 60 y 62 respectivamente, con una población PP de 152 (excluyendo uno de los pacientes del grupo placebo que se tuvo en cuenta para el análisis de seguridad pero no en el de eficacia por no estar confirmado el diagnóstico de narcolepsia).

Las características basales de los 3 grupos no presentaban diferencias ni estadística ni clínicamente relevantes. Entre el 75% y el 81% de los pacientes tenían historia de cataplejía.

Al finalizar la fase de titulación, en el grupo de pitolisant, más del 60% de los pacientes habían alcanzado la dosis estable en 20mg/día y en torno al 24% la de 10mg/día.

Los abandonos según grupos fueron: placebo (2), pitolisant (7) y modafinilo (3). De ellos, la falta de eficacia fue el motivo de retirada en un caso en el grupo placebo y otro en el grupo pitolisant.

En cuanto a los resultados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal de eficacia (valor de la ESS final) entre pitolisant y placebo (diferencia media: -1,94; IC 95% [-4,05 a 0,07]; p=0,065) (tabla 3).

**Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio Harmony Ibis**

Resultados eficacia Harmony Ibis: Población IT						
IT (n=163)						
	Placebo (N=32)		Pitolisant (N=66)		Modafinilo (N=65)	
Visita	n	MN±SD	n	MN±SD	n	MN±SD
Basal (BL)*	32	18,2±2,3	66	18,2±2,4	65	18,1±2,8
Final (F)**	32	14,6±5,8	66	13,7±5,4	65	10,3±6,1
F-BL	32	-3,6±5,6	66	-4,6±4,6	65	-7,8±5,9
(F-BL)/BL	32	-20%	66	-25,8%	65	-43,3%
Media***	32	14,8±5,1	66	14,0±5,0	65	11,2±5,4

\*ESSBL=(ESSV2+ESSV3)/2; \*\*ESSF=(ESSV6+ESSV7)/2; \*\*\*Media=Media aritmética de todas las visitas entre ESSBL y ESSF

Por otra parte, no se confirmó la no inferioridad de pitolisant frente a modafinilo, ya que la diferencia media entre ambos tratamientos (-2,75 puntos) con un intervalo de confianza al 95% [-4,48; -1,02] incluía el valor definido como margen de no inferioridad (2 puntos). Al hacer el análisis de superioridad entre ambos fármacos, los resultados fueron significativamente mejores para modafinilo en la ESS final (-2,75 puntos; p<0,002).

En algunas de las variables secundarias, pitolisant fue significativamente superior a placebo. Una de ellas, la tasa de respondedores en la puntuación de la ESS (ESS final ≤ 10 puntos o ESS basal - ESS final ≥ 3 puntos) con una p de 0,008 (0,60 [0,41; 0,88]). También en los resultados de MWT (1,57 [1,12; 2,20] p=0,009) y en la puntuación de SART (0,83 [0,69; 0,99] p=0,043) (tabla 4).

**Tabla 4: Resultados de eficacia del estudio Harmony Ibis**

Resultados eficacia Harmony Ibis: Población IT							
IT (n=163)							
		Placebo (N=32)		Pitolisant (N=66)		Modafinilo (N=65)	
		BL	FINAL	BL	FINAL	BL	FINAL
Resp ESS*	% (n)	43,8 (14)		68,2 (45)		76,9 (50)	
	RR	0,60 [0,41;0,88] p=0,008				0,90 [0,74;1,10] P=0,306	
MWT	Valor	7,90	6,51	6,65	7,79	5,84	7,45
	F/BL**	0,82		1,17		1,28	
	Trat***	1,57 [1,12;2,90] p=0,009				1,05 [0,80;1,38] p=0,713	
SART	Valor	10,54	9,94	11,08	8,90	11,71	8,44
	F/BL**	0,94		0,82		0,74	
	Trat***	0,83 [0,69;0,99] p=0,043				0,93 [0,77;1,11] p=0,407	

\*Resp ESS: ESSF≤10 o ESS (F-BL)≥3; \*\*F/BL:Ratio del valor final respecto al basal; \*\*\*Trat:Ratio F/BL entre pitolisant y el comparador

No hubo diferencias estadísticas entre pitolisant y placebo para la tasa de cataplejía diaria. Tampoco hubo diferencias estadísticas entre los tres grupos de tratamiento para la variable calidad de vida (EQ5D). En cuanto a la valoración del investigador sobre la impresión de cambios clínicos fue significativamente mejor para ESS con pitolisant y modafinilo frente a placebo pero no hubo diferencias cuando la variable era la cataplejía.

Los resultados de la polisomnografía sugieren que ni pitolisant ni modafinilo alteran el sueño nocturno.

Análisis conjuntos Harmony I y Harmony Ibis (13)

Se hicieron análisis conjuntos de los dos estudios pivotales, en los que el test de variables múltiples que combinaba ESS, MWT y SART demostró superioridad de pitolisant frente a placebo para las dosis de 20 y 40 mg/día. Cuando se hizo el análisis de las variables por separado, los resultados mostraron la misma tendencia para la dosis de 40 mg/día en ESS y MWT pero sin significación estadística.

También se demostró en un análisis conjunto de subgrupos que no había diferencias en la ESS entre los pacientes con cataplejía (en torno al 80% de los incluidos en ambos estudios) y los que no tenían cataplejía.

P11-05/BF2.649 (Harmony CTP) (13,15)

Fase III, doble ciego, en grupos paralelos y multicéntrico, en el que se compara pitolisant con placebo.

Se incluyeron 105 pacientes con un valor basal medio de ESS de 17 y con una alta frecuencia de cataplejía (tasa media semanal en torno a 8). La variable primaria era el cambio en la tasa media semanal de cataplejía (WRC por sus siglas en inglés) entre el valor basal y el valor en la fase del período de tratamiento estable (4 semanas).

Los resultados de la variable primaria en la población IT del estudio muestran una significación estadística a favor de pitolisant. La WRC disminuyó de 7,31 y 9,15 para placebo y pitolisant respectivamente en el periodo basal a 6,79 y 3,28 para placebo y pitolisant respectivamente al final del tratamiento (p<0,0001). Esta diferencia a favor de pitolisant se veía tanto en el grupo de pacientes con dosis estable de 20 mg/día (9 pacientes) como con la de 40 mg/día (35 pacientes).

Al final del período de tratamiento, el porcentaje de pacientes con una WRC alta (>15) fue significativamente mayor en el grupo placebo (23,5%) que el de pitolisant (5,6%) con una p < 0,0001.

En cuanto a los resultados sobre la EDS, pitolisant demostró ser significativamente superior en algunas de las variables analizadas como la ESS (p<0,001) y la MWT (p=0,005).

P09-10/BF2.649 (Harmony III) (13)

Se trata de un estudio Fase III, abierto, sin comparador en el que las conclusiones relativas a eficacia deben manejarse con precaución por su diseño abierto, sin comparador, inclusión de pacientes previamente tratados y no tratados, medicación psicoestimulante concomitante permitida, etc.

La duración del estudio era de 12 meses y se incluyeron 102 pacientes narcolépticos con y sin cataplejía con una puntuación ESS basal de ≥12.

El 88% de los pacientes recibieron la dosis estable de 40 mg/día. El cambio de ESS entre el valor basal y el valor final fue de -4,3 puntos (-5,8 puntos para Harmony I y -4,6 puntos para Harmony Ibis). La tasa de respondedores con la misma definición del Harmony Ibis presentó resultados en la misma magnitud a los de este estudio.

**Seguridad (8, 13,15)**

La valoración de la seguridad se basa en los datos agregados de los estudios de narcolepsia, incluyendo 2 estudios fase III que comparan pitolisant con placebo y modafinilo. También se han incluido datos de ensayos clínicos con el fármaco en otras indicaciones (EDS asociada a Parkinson, EDS secundario a apnea obstructiva del sueño, epilepsia, esquizofrenia, demencia y trastorno por déficit de atención con hiperactividad).

Un total de 1.385 sujetos recibieron pitolisant, 291 eran voluntarios sanos y 1.094 pacientes de los cuales 342 eran narcolépticos y 752 tenían otros diagnósticos.

De los 1.094 pacientes incluidos en la base de datos, 781 tenían entre 18 y 65 años y 313 estaban por encima de 65 años. La duración media de días de tratamiento con pitolisant fue de 84,5 en la población total y de 64 días en los estudios de narcolepsia. Con un año o más de tratamiento, hay datos de 219 pacientes, y con menos de 6 meses 725 sujetos. La dosis máxima más frecuente es de 20 mg/día en general, pero para los estudios de narcolepsia la dosis máxima más frecuente fue la de 40 mg/día.

En los estudios en narcolepsia, el porcentaje de pacientes tratados con pitolisant que reportó al menos un acontecimiento adverso (52,3%) fue ligeramente superior al de placebo (41,1%) y similar al de modafinilo (55,1%).

En el análisis conjunto de todos los estudios con pitolisant, la cefalea (11,4%) y el insomnio (9,0%) fueron los acontecimientos más frecuentes. Algo menos frecuentes fueron los acontecimientos adversos gastrointestinales, en particular náuseas.

Hubo algunos acontecimientos adversos ligeramente más frecuentes en los estudios con narcolepsia que en el resto de indicaciones, como aumento de peso (2,9%), ansiedad (3,5%), vómitos (2,3%), diarrea (2%) e irritabilidad (3,2%). Los trastornos psiquiátricos fueron más frecuentes en el grupo de pitolisant que en el de placebo y modafinilo. Las alteraciones gastrointestinales también fueron más frecuentes con pitolisant que con placebo. En este análisis comparativo hay que tener en cuenta que la duración de la exposición fue mucho mayor para pitolisant (6047 paciente-mes) que para modafinilo (180 paciente-mes) y placebo (895 paciente-mes) (13).

Los acontecimientos adversos que originaron más retiradas de tratamiento fueron insomnio, cefalea, náuseas, ansiedad, vértigo y depresión.

En el análisis conjunto de los estudios en narcolepsia, el número de acontecimientos adversos fue mayor con la dosis máxima de 40 mg/día.

No hay datos en población pediátrica, mujeres embarazadas, mujeres en período de lactancia, y datos limitados en población con insuficiencia renal o hepática. Se hará un seguimiento estrecho de estas poblaciones en la farmacovigilancia post-autorización. No se recomienda el uso de pitolisant en el embarazo y está contraindicado durante la lactancia y en insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). En insuficiencia renal y en insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), tiene una limitación de dosis máxima diaria (18mg).

Debido a la naturaleza de la enfermedad, el número de pacientes incluidos en los estudios es pequeño, y ello reduce las posibilidades de detectar reacciones adversas poco frecuentes. Existen ciertas dudas acerca de los efectos de pitolisant sobre la depresión, el apetito y el peso, la formación de úlceras gástricas y sobre aquellos efectos que aparecerían tras una exposición al fármaco a largo plazo. Por todo esto se ha solicitado un estudio de seguridad post-autorización para investigar la seguridad a largo plazo de pitolisant en el tratamiento de la narcolepsia en pacientes adultos.

Otro tema relacionado con la seguridad de pitolisant a tener en cuenta es el aumento de exposición al fármaco en casos de insuficiencia renal (dosis máxima de 18 mg/día) y hepática (dosis máxima de 18 mg/día en la moderada y contraindicado en la grave) y en la administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 (paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, duloxetina, bupropion, quinidina, terbinafina, cinacalcet).

Debido a un potencial efecto convulsivante detectado en los estudios preclínicos con animales, se recomienda precaución con el

uso en pacientes epilépticos. Basado en datos preclínicos y clínicos, existe potencial para una prolongación del intervalo QT y se recomienda precaución en aquellos pacientes con medicaciones concomitantes que puedan prolongar dicho intervalo o alteraciones del corazón que puedan ocasionarla.

También debe evitarse la administración de pitolisant con fármacos sustratos de CYP3A4 y con un margen terapéutico estrecho (inmunosupresores, docetaxel, inhibidores de quinasa, cisaprida, pimozida, halofantrina). También debe evitarse la combinación con anticonceptivos orales.

## DISCUSIÓN

En el tratamiento de la narcolepsia, hay que tener en cuenta si está presente o no la cataplejía y otros síntomas/signos además de la somnolencia diurna, el régimen de dosificación, la tolerancia, las interacciones con otros medicamentos, y el estilo de vida del paciente (3).

El modafinilo es el fármaco de primera línea para tratar la EDS en los pacientes con narcolepsia (2,4). En el programa de desarrollo clínico para registro ha demostrado su eficacia en cuatro ensayos clínicos y tiene un perfil de seguridad aceptable con la mayoría de reacciones adversas leves y poco frecuentes. Las precauciones especiales de empleo y reacciones adversas más frecuentes están relacionadas con trastornos del sistema nervioso (mareos, parestesias) y psiquiátricos (insomnio, nerviosismo, ansiedad, depresión) siendo la reacción adversa más frecuente la cefalea; también son frecuentes los trastornos cardiovasculares y gastrointestinales. En algún caso se han descrito erupciones cutáneas graves asociadas al uso de modafinilo. También se recomienda la realización de un electrocardiograma antes del inicio del tratamiento con modafinilo por el potencial riesgo cardiovascular. Uno de los inconvenientes de modafinilo es la interacción con anticonceptivos y con otros medicamentos. Su administración es por vía oral en comprimidos. Fue autorizado para esta indicación en 1997 (2, 4,16).

El oxibato sódico es eficaz reduciendo la cataplejía y la EDS en la narcolepsia. Es el tratamiento de primera línea para la cataplejía y también se puede considerar como primera línea para EDS, de acuerdo a las guías terapéuticas. En el programa de desarrollo clínico para registro su eficacia ha sido demostrada en 4 ensayos clínicos y un metanálisis. En el estudio pivotal de oxibato sódico, cuyo objetivo era valorar el efecto sobre la cataplejía de moderada a grave, los resultados para la dosis máxima de 9 g/día fueron una reducción media de 16 ataques por semana en relación a un valor basal de 23,5 frente a una reducción de 4 ataques por semana en relación a un valor basal de 20,5 para placebo ( $p=0,0008$ ). Su perfil de seguridad también se considera aceptable, aunque debido a su potencial de abuso y posibles reacciones adversas graves como depresión respiratoria y sedación profunda, se dispensa con unas medidas educativas específicas para el paciente. Es el único fármaco aprobado por la EMA en la indicación de cataplejía en pacientes adultos con narcolepsia. Puede empeorar algunas comorbilidades como las alteraciones del ánimo, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, el síndrome de piernas inquietas, la enuresis, el sonambulismo y los terrores nocturnos. Y puede mejorar algunas como la obesidad (y la diabetes asociada) y los trastornos del comportamiento asociados a la fase REM. Oxibato se administra por vía oral (solución) en dos tomas por la noche (una antes de acostarse y la segunda entre 2,5 y 4 horas después), con titulación de la dosis, y requiere un adiestramiento específico del paciente antes de su administración (2, 3, 4,17).

En el desarrollo clínico de oxibato sódico, los cuatro ensayos tenían un diseño apropiado y la duración del tratamiento fue entre 4

y 8 semanas. En 3 de ellos, se requirió la presencia de cataplejía para la inclusión en el estudio. En el otro estudio en el que la cataplejía no fue un requisito imprescindible, oxibato se comparó con placebo y modafinilo. Con la información disponible, la población incluida en este ensayo sería similar en términos generales a la incluida en los estudios pivotaes de pitolisant, y los resultados fueron superiores para oxibato frente a placebo y no existieron diferencias entre oxibato y modafinilo en la variable primaria (MWT). En cuanto a la variable secundaria ESS, el oxibato demostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo, mientras que modafinilo no mostró diferencias significativas con placebo (9,17). Existe un ensayo clínico en fase III que evalúa la eficacia de pitolisant como terapia añadida a oxibato sódico cuyos datos todavía no se han publicado (Harmony IV).

Para el pitolisant, el diseño y número de estudios pivotaes se considera apropiado para una indicación de enfermedad rara. La población incluida en dichos estudios se considera representativa de la población narcoléptica primaria con o sin cataplejía de acuerdo a la clasificación de Trastornos del Sueño (ICSD-3; 2014) (19), con grados de la enfermedad de moderado a grave y con una presencia de cataplejía en torno al 80% de los pacientes (13).

La duración de 8 semanas de tratamiento en los estudios pivotaes también se considera adecuada para demostrar la eficacia en la indicación estudiada (9, 11,13).

El pitolisant ha demostrado su eficacia únicamente en uno de los estudios frente a placebo (Harmony I) en los dos parámetros sobre los que se centra fundamentalmente el tratamiento de la narcolepsia, la somnolencia diurna excesiva y la cataplejía. El uso de la puntuación ESS (subjetivo) como variable primaria se considera aceptable para la valoración de la somnolencia diurna excesiva en narcolepsia y se ha utilizado con frecuencia en ocasiones anteriores para otros medicamentos en esta indicación. En el estudio Harmony I, la diferencia media frente a placebo obtenida en esta escala fue de -3,3 puntos, mientras que fue de -1,9 puntos en el estudio Harmony Ibis. La diferencia mínima clínicamente relevante se estableció en 3 puntos, basándose en resultados previos observados con los comparadores (modafinilo y oxibato sódico). Además, se utilizó como variable secundaria un criterio objetivo para valorar la somnolencia diurna, la MWT (9,10).

La inconsistencia de resultados para la variable primaria en los dos estudios pivotaes podría deberse a factores relacionados con estimaciones incorrectas de la desviación estándar y del coeficiente de correlación relativos a los valores de ESS, a un número menor de pacientes incluidos en el estudio respecto a los previstos y a la dosis máxima de 20 mg/día utilizada en el estudio Ibis. Esta dosis puede ser adecuada para el control de los síntomas pero se calcula que sólo en un tercio de los pacientes (2, 3, 4, 8, 13,15).

Se hicieron análisis conjuntos de los dos estudios pivotaes, en los que el test de variables múltiples que combinaba ESS, MWT y SART. Estos análisis se realizaron *post-hoc* y, por tanto, debe tenerse en cuenta las limitaciones inherentes a los mismos. En ellos, se observó superioridad de pitolisant frente a placebo para las dosis de 20 y 40 mg/día, si bien, en el análisis de las variables por separado y considerando sólo la dosis de 40 mg/día, los resultados mostraron la misma tendencia en ESS y MWT pero sin significación estadística.

En los estudios Harmony no se pudo demostrar la no-inferioridad de pitolisant frente a modafinilo. Este hecho puede deberse al bajo número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos. El análisis de la comparación histórica de 6 estudios de modafinilo añadiendo los datos de Harmony I y Ibis relativos a ESS y MWT parece indicar que el efecto sobre EDS de modafinilo y pitolisant podría ser de la misma magnitud (8, 13,15). Sin embargo, teniendo en cuenta los datos de las comparaciones directas entre

pitolisant y modafinilo (en particular el Harmony Ibis), el pitolisant fue significativamente inferior a modafinilo en la puntuación final de ESS en el análisis de sensibilidad *post-hoc*. Los resultados de los estudios pivotaes parecen mostrar una menor eficacia de pitolisant frente a modafinilo en relación a la EDS.

El estudio Harmony III tenía un diseño adecuado para la valoración de la seguridad a largo plazo (1 año), pero los datos respecto a eficacia solamente pueden ser considerados como de soporte, y por tanto, hasta la fecha, se dispone de una cantidad limitada de datos procedentes de ensayos abiertos sobre la eficacia a largo plazo de pitolisant para esta indicación (13,15).

No se dispone de comparaciones directas frente a oxibato sódico. No obstante, en sus ensayos clínicos, oxibato ha demostrado ser al menos igual de eficaz que modafinilo para la EDS. Por otra parte, pitolisant y oxibato han demostrado su efecto sobre la cataplejía, a diferencia de modafinilo.

Los datos de seguridad de pitolisant de los que se dispone no corresponden a un número elevado de pacientes, pero se considera aceptable teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad. No obstante, será importante tener en cuenta los resultados de la monitorización continua de seguridad tras la comercialización del producto y del estudio post-autorización de seguridad acordado con las autoridades sanitarias (13).

El riesgo de depresión y ansiedad con el uso de pitolisant debe tenerse en cuenta, así como la administración conjunta con algunos antidepresivos (inhibición CYP2D6). 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. Se debe evitar el uso con anticonceptivos orales. No se recomienda la administración de pitolisant durante el embarazo y está contraindicado durante la lactancia (13,14).

El pitolisant presenta un perfil de seguridad diferente respecto a modafinilo (menor gravedad, menor incidencia de algunas reacciones adversas y un aparente menor potencial de dependencia) y respecto a oxibato (oxibato presenta potencial de abuso y posibles reacciones adversas graves).

El pitolisant, respecto a oxibato, ofrecería una posología más cómoda, ya que no se interrumpe el sueño para su administración (9, 14,17).

Por todo lo expuesto anteriormente, en el tratamiento de pacientes adultos con narcolepsia con o sin cataplejía se debería valorar inicialmente el uso de modafinilo u oxibato. El pitolisant podría considerarse como una alternativa terapéutica a ambos fármacos, teniendo en cuenta las características individuales del paciente, fundamentalmente en lo relativo a su perfil de seguridad o a su posología.

## CONCLUSIÓN

El pitolisant es un fármaco que se ha estudiado para el tratamiento en adultos de la narcolepsia con o sin cataplejía.

Al igual que el resto de tratamientos disponibles es una terapia sintomática. Actúa sobre la somnolencia diurna excesiva y la cataplejía. Los resultados de los ensayos que evaluaron la eficacia de pitolisant frente a placebo fueron inconsistentes. A su vez, modafinilo demostró mejores resultados en la variable principal de somnolencia diurna que pitolisant. No se dispone de comparaciones directas respecto a oxibato sódico.

El pitolisant presenta un perfil de seguridad diferente a modafinilo y oxibato sódico, y una posología más cómoda que el oxibato (su administración es oral, una vez al día).

Por todo ello, en el tratamiento de pacientes adultos con narcolepsia con o sin cataplejía se debería valorar inicialmente el uso de modafinilo u oxibato sódico.

Su tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de trastornos del sueño, al igual que en el caso de modafinilo y oxibato sódico.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*El Laboratorio Titular ha desestimado la solicitud de financiación a cargo del SNS de Wakix® (pitolisant).*

## REFERENCIAS

1. Thomas E, Scammell MD. Narcolepsy. N Engl J Med 2015; 373: 2654-62.
2. Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Treatment Options for Narcolepsy. CNS Drugs 2016; 30:369-79.
3. Thorpy MJ, Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. Sleep Med. 2015; 16: 9-18.
4. De la Herrán-Arita AK et al. Current and emerging options for the drug treatment of narcolepsy. Drugs 2013; 73: 1771-81.
5. Khan Z, Trotti LM. Central Disorders of Hypersomnolence: Focus on the Narcolepsies and Idiopathic Hypersomnia. Chest 2015; 148 (1): 262-73.
6. Van der Heide et al. Comparing treatment effect measurements in narcolepsy: the Sustained Attention to Response Task, Epworth Sleepiness Scale and Maintenance of Wakefulness Test. Sleep 2015; 38: 1051-8.
7. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. J Sleep Res 2000; 9: 5-11.
8. Dauvilliers Y et al. Pitolisant vs placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2013; 12: 1068-75.
9. Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. Sleep 2006; 29: 939-46.
10. Högl B et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. Sleep 2002; 25: 905-9.
11. Golicki D, Bala MM, Niewada M, Wierzbicka A. Modafinil for narcolepsy: Systematic review and meta-analysis. Med Sci Monit 2010; 16: RA177-186.
12. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. EMEA/CPMP/EWP/2158/99. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003636.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003636.pdf).
13. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002616/WC500204749.pdf) (acceso Abril 2016).
14. Ficha técnica de Wakix®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002616/WC500204746.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf) (acceso Abril 2016).
15. Syed YY. Pitolisant: First Global Approval. Drugs 2016. DOI 10.1007/s40265-016-0620-1.
16. Ficha técnica de Modiodal. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61540/FichaTecnica\\_61540.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61540/FichaTecnica_61540.html).
17. Ficha técnica de Xyrem. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000593/WC500057103.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000593/WC500057103.pdf) (última actualización Noviembre 2015).
18. Billard M et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol 2006; 13: 1035-48.
19. International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3) 2014. American Academy of Sleep Medicine. Disponible en: <http://www.aasmnet.org/library/default.aspx?id=9>.
20. Lin JS et al. An inverse agonist of the histamine H(3) receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin-/- mice and patients. Neurobiol Dis 2008; 30: 74-83.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
(AEMPS)**

**Milagros Merino**

Unidad de Trastornos Neurológicos del Sueño. Hospital  
Universitario La Paz.

**Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e  
Investigación Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica  
Subdirección de Farmacia Servicio Navarro de Salud**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neurología, la  
Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española  
de farmacia Hospitalaria y la Asociación Española de Narcolepsia e  
Hipersomnias han tenido oportunidad de enviar comentarios al  
documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.