

Solriamfetol

en somnolencia diurna excesiva en narcolepsia o apnea obstructiva del sueño

▼SUNOSI®

(Atnahs Pharma Netherlands BV)

Pablo Caballero Portero

Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Email: pcaballe@redfarma.org

Resumen

Solriamfetol es un nuevo agente simpaticomimético de acción central derivado de anfetamina que actúa como inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, presentando elevada afinidad y selectividad por los transportadores de estas dos monoaminas. Aunque el mecanismo preciso por el que reduce la somnolencia no se conoce completamente, sus efectos parecen estar relacionados con la capacidad de la dopamina y la noradrenalina de favorecer el estado de vigilia. Así, el medicamento ha sido autorizado para mejorar la vigilia y reducir la somnolencia diurna excesiva (SDE) en pacientes adultos con narcolepsia (con o sin cataplexia) y 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).

La eficacia de solriamfetol se ha analizado en dos estudios pivotales de fase 3 de similar diseño –aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos–, uno de ellos en pacientes con narcolepsia y otro en pacientes con AOS, empleando ambos como variable co-primaria de eficacia el cambio hasta la semana 12 en la latencia media del sueño mediante el test MWT y en la somnolencia diurna excesiva mediante la escala ESS. El tratamiento diario por vía oral con solriamfetol se asoció con una mejora dosis-dependiente en la latencia del sueño y en la SDE en comparación con placebo. Concretamente, en pacientes con narcolepsia o AOS solriamfetol permitió doblar el tiempo medio de latencia determinado por el test MWT respecto al basal, con diferencias estadísticamente sig-

Caballero Portero P. Solriamfetol (Sunosi®) en somnolencia diurna excesiva en narcolepsia o apnea obstructiva del sueño. Panorama Actual Med. 2024; 48(476): 947-956

nificativas frente a placebo (salvo con la dosis de 75 mg/día en narcolepsia). Las mejoras observadas en la escala ESS se reflejan en una mayor proporción de pacientes con narcolepsia o AOS que alcanza una puntuación ≤ 10 (hasta el 49 % en pacientes con narcolepsia y hasta el 70 % en pacientes con AOS), indicativo de su superior eficacia frente sobre placebo.

El perfil de seguridad del nuevo fármaco parece encontrarse en la línea de lo ya conocido para otros que actúan promoviendo la vigilia, como modafinilo. Los eventos más frecuentemente notificados en los pacientes tratados con solriamfetol fueron cefalea, náuseas, disminución del apetito, ansiedad, nasofaringitis, diarrea y xerostomía. Estos eventos fueron mayoritariamente leves o moderados en intensidad, y solo se reportaron eventos graves en el 3,6 % de los pacientes, lo que determina un bajo grado de discontinuación del tratamiento por eventos adversos ($\approx 6\%$).

Por todo lo anterior, solriamfetol se presenta como una alternativa eficaz y bien tolerada en el tratamiento de la SDE en pacientes con narcolepsia o AOS, si bien la ausencia de comparaciones directas o indirectas con otros tratamientos autorizados con esta indicación limita por ahora su posicionamiento. Su mecanismo de acción es compartido con otros fármacos autorizados –como bupropión o metilfenidato–, pero sí es novedoso en su indicación. Los resultados clínicos reflejan que es capaz de mejorar la capacidad de los pacientes con somnolencia diurna excesiva para mantener el estado de vigilia y disminuir la somnolencia diurna, reduciendo así el impacto de la narcolepsia o la AOS en su calidad de vida.

Aspectos fisiopatológicos

NARCOLEPSIA

A grandes rasgos, la **narcolepsia** es una enfermedad neurológica poco común, pero crónica, que afecta a la regulación del sueño y la vigilia, y cuyas dos características clínicas cardinales son la **somnolencia diurna excesiva** (en adelante, SDE) y la cataplejía. Se considera la segunda causa mayoritaria de somnolencia diurna tras la apnea obstructiva del sueño y es, a menudo, extremadamente incapacitante, con un impacto muy negativo en la calidad de vida de los pacientes, que afecta a todos los aspectos de su vida, tanto en el entorno profesional/laboral como de ocio o relaciones sociales.

Se estima que la prevalencia de narcolepsia con cataplejía, similar en hombres y mujeres, oscila entre el 0,02 y el 0,05 % de la población –entre 25 y 50 casos por cada 100 000 habitantes–, tanto a nivel global (está reconocida como enfermedad rara por parte de la OMS) como en Europa y en España, aunque probablemente sea más alta debido al infradiagnóstico. La edad de comienzo más habitual es entre los 10 y los 20 años, si bien se considera que el tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico es de unos 5-15 años; esto es posiblemente debido a la errónea concepción popular de que la somnolencia no es un indicativo de enfermedad.

Su causa u origen no está del todo clara: si bien hace unos años se sugirió que estaba asociada a una hipersensibilidad anormal a la acetilcolina junto con una deficiente actividad monoaminérgica (dopamina y noradrenalina), a día de hoy se plantea la hipótesis de que el mecanismo subyacente clave es un déficit de hipocretina, un neuropéptido

producido por los núcleos talámicos, también llamado orexina¹, que actúa como estimulador de la vigilia mediante el mantenimiento del tono monoamínérgico. Así, actualmente se reconocen dos formas clínicas de narcolepsia: un tipo 1 causado por la pérdida de neuronas hipotalámicas que producen las orexinas A y B, y un tipo 2 de origen desconocido (AEMPS, 2023).

Pero, incluso asumiendo esta hipótesis bioquímica, el defecto que provoca tal condición no ha sido aclarado. En un pasado la narcolepsia fue considerada como una alteración hereditaria, habiéndose confirmado en estudios más recientes que no se trata, al menos completamente, de una enfermedad de origen genético². Más bien parece evidente la implicación de otros factores de tipo ambiental capaces de provocar la activación de uno o varios genes potencialmente implicados en su desarrollo clínico. A principios de los años 80 se demostró que está relacionada con el gen HLADR2, presente en el 95-98 % de los pacientes de raza blanca caucásica con narcolepsia, pero solo en menos de un tercio de los pacientes de otras razas. Estudios genéticos posteriores demostraron que existe otro gen más estrechamente asociado a ella en pacientes de cualquier raza: el HLADQB*0602. La asociación con un gen de tipo HLA o antígeno leucocitario humano sugiere un posible papel del sistema inmunitario en la fisiopatología de la narcolepsia. Pero no se ha podido confirmar aún la etiología autoinmune de la enfermedad (se ha hipotetizado una posible destrucción autoinmune de las neuronas que contienen hipocretina en el hipotálamo lateral), probablemente porque puede afectar solo a una pequeña área del cerebro, sin otras manifestaciones bioquímicas.

Según se ha sugerido, la narcolepsia se caracteriza desde el punto de vista clínico por ataques de sueño diurnos irresistibles de corta duración (normalmente < 15 min). Los pacientes presentan una alteración en la regulación del sueño REM (movimientos rápidos oculares o *rapid eye movements*), que puede estar presente en cualquier momento del día, e incluso interferir con las fases de vigilia. Así, se originan estados particulares intermedios entre el sueño y la vigilia –en número de crisis a lo largo del día muy variable entre pacientes– que no incrementan el tiempo total de sueño, por lo que es frecuente que el paciente se despierte varias veces por la noche; a veces, los episodios nocturnos de sueño son interrumpidos por intensas pesadillas.

La expresión máxima de la enfermedad en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes es la cataplejía: episodios de parálisis súbita parcial o total de todos los músculos voluntarios (en ocasiones solo afecta a las extremidades inferiores), sin que el paciente pierda la conciencia, a menudo desencadenados por emociones intensas o secundariamente a un evento estresante. La afectación con cataplejía sería exclusiva de la narcolepsia tipo 1, al menos al comienzo de la enfermedad. Asimismo, son frecuentes en los pacientes, especialmente en niños, las alucinaciones –visuales o auditivas– hipnagógicas (en la transición de la vigilia al sueño) y las hipnopómicas (en la transición del sueño a la vigilia). En conjunto, estos efectos suponen un mayor grado de incapacidad que otras enfermedades neurológicas tradicionalmente consideradas, como la epilepsia.

Dada la elevada afectación de la vida de los pacientes y su impacto social (por

¹ Las orexinas reciben ese nombre porque parecen estar implicadas en la regulación de la homeostasis energética y nutricional.

² Entre los gemelos homocigóticos en los que uno de ellos sufre narcolepsia, solo el 30 % de la pareja gemela padece la enfermedad. Es más, el riesgo de que un familiar de primer grado de un paciente padezca la enfermedad es de solo del 1-2 %. No obstante, este riesgo es entre 20 y 40 veces mayor que entre la población general, y se han observado familias con varios miembros afectados.

ejemplo, tienen un riesgo incrementado de provocar accidentes profesionales o de tráfico), resulta muy importante el diagnóstico temprano que permita instaurar un tratamiento individualizado para el control de síntomas y un mejor manejo y seguimiento de la patología. Muchos pacientes, especialmente los afectados por la narcolepsia de tipo 1, requerirán un tratamiento a lo largo de toda su vida (Thomas et al., 2015). En su abordaje habrá que tener en cuenta que a menudo se presentan comorbilidades, como enfermedades metabólicas y cardiovasculares, trastornos psiquiátricos, dolor crónico musculosquelético y otras alteraciones del sueño, que también pueden requerir tratamiento específico.

En la evaluación clínica de potenciales tratamientos o de la evolución de un paciente con narcolepsia no hay instrumentos sistemáticos y estandarizados específicos, como ocurre en otras patologías. Se mide fundamentalmente la eficacia sobre la SDE por dos vías posibles: i) desde un punto de vista subjetivo, a través de la escala de somnolencia de Epworth (ESS, por sus siglas en inglés), en la cual se considera que una estrategia terapéutica es clínicamente relevante cuando induce una diferencia igual o mayor a 3 puntos, y no inferior a otro tratamiento cuando el margen es de 2 puntos incluyendo el intervalo de confianza al 95%; y ii) de manera objetiva, con pruebas como el test de latencia de sueño múltiple (MSLT), que se considera positivo cuando el tiempo hasta dormirse es corto (valores orientativos entre < 5 y < 8 min) y hay al menos 2 períodos con sueño REM, la prueba de mantenimiento de la vigilia (MWT) y la prueba de atención sostenida a la respuesta (SART). Otras variables evalúan el efecto sobre los ataques de cataplejía, como la tasa de cataplejía diaria o semanal.

Las estrategias terapéuticas actuales de la narcolepsia no son curativas y

se basan en el control y alivio de los síntomas, específica y mayoritariamente orientadas al manejo de la SDE, el síntoma más prevalente y problemático para los pacientes. Las medidas no farmacológicas (sobre todo, la realización de siestas programadas) pueden resultar útiles como complemento al tratamiento farmacológico, que clásicamente se ha basado en el empleo de agentes estimulantes del sistema nervioso central (metilfenidato³, anfetaminas) que aumentan la actividad monoamínérgica al actuar sobre receptores dopamínergicos y noradrenérgicos, pero que pueden tener efectos secundarios graves, principalmente en los sistemas cardiovascular y nervioso (hipertensión, taquicardia, ansiedad, depresión, manías motores, etc.) y riesgo de trastornos por abuso y pérdida de peso.

Actualmente, se acepta que la elección en primera línea del tratamiento de la narcolepsia es el modafinilo, un fármaco no anfetamínico de administración oral cuyo mecanismo de acción no se comprende completamente. Fue aprobado –en 1997– para el tratamiento de la SDE y se considera tan efectivo como los estimulantes del SNC en la reducción del sueño diurno, pero con mejor tolerabilidad y con bajo potencial de abuso. Las reacciones adversas más frecuentes (en todo caso, más leves y menos frecuentes que con los estimulantes) están relacionadas con trastornos del sistema nervioso (mareos, parestesias) y psiquiátricos (insomnio, nerviosismo, ansiedad, depresión), siendo la cefalea el evento adverso más común; en algún caso se han descrito erupciones cutáneas graves asociadas al uso de modafinilo y se ha advertido de la conveniencia de realizar un electrocardiograma antes del tratamiento por el potencial riesgo cardiovascular (Barateau et al., 2016).

Sin embargo, hay discrepancias en cuanto a la eficacia del modafinilo sobre la cataplejía. Para tratar esa manifes-

tación, y también las alucinaciones hipnagógicas, se pueden emplear antidepresivos tricíclicos (imipramina, clomipramina) o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, fluoxetina), que disminuyen el sueño REM. Pero como opción generalmente de 1ª línea frente a la cataplejía –por ser el único fármaco aprobado por la EMA con la indicación expresa– está disponible el oxibato sódico, un depresor del sistema nervioso central de administración por vía oral que ha probado su capacidad para reducir de forma sustancial el número de ataques catapléjicos, y también ejerce beneficios sobre la somnolencia diurna, pero está asociado con síntomas importantes de abuso, dependencia y síndrome de abstinencia. No se conoce el mecanismo exacto por el cual produce su efecto farmacológico, aunque parece que actúa promoviendo el sueño de onda lenta (delta) y consolidando el sueño nocturno, ya que, administrado antes de dormir, aumenta las fases 3 y 4 del sueño y aumenta la latencia de sueño, mientras reduce la frecuencia de inicio de períodos de sueño REM⁴. Su perfil de seguridad se considera aceptable, aun con la posibilidad de desencadenar reacciones adversas graves (depresión respiratoria y sedación profunda), siendo el potencial de abuso su principal inconveniente; también puede empeorar algunas comorbilidades como las alteraciones del ánimo, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, la enuresis o el sonambulismo, entre otras, si bien puede mejorar algunas como la obesidad y los trastornos del comportamiento asociados a la fase REM.

El último fármaco autorizado y comercializado (en 2021) para el tratamiento de la narcolepsia con o sin cataplejía ha sido pitolisant, cuyo mecanismo de acción consiste en el antagonismo/agonismo inverso sobre los receptores H3 de la histamina. Aumenta así la actividad de las neuronas histaminérgicas, relacionadas con el estado de

³ Metilfenidato carece de la indicación autorizada en narcolepsia en España, pero se considera una de las opciones válidas de tratamiento en los algoritmos terapéuticos disponibles a nivel internacional.

⁴ En el desarrollo clínico de oxibato, que constó fundamentalmente de 4 ensayos con diseño apropiado y una duración del tratamiento de entre 4 y 8 semanas, el estudio pivotal reveló que, a una dosis máxima de 9 mg/día, el fármaco conseguía reducir en 16 los ataques semanales de cataplejía desde un valor basal de 23,5 (valores promedio), una eficacia significativamente superior a placebo (que solo los reducía en 4 desde un valor basal de 20,5 ataques semanales; $p = 0,0008$).

alerta y vigilia, y compensa la pérdida de neuronas secretoras de hipocretina que se produce en los pacientes con narcolepsia (Fernández, 2021). Su autorización se fundamentó en dos estudios pivotales de fase 3: en el primero, mostró superioridad estadísticamente significativa sobre placebo en la reducción de la somnolencia diurna excesiva (-3,3 puntos en la escala ESS; $p < 0,05$), pero en el segundo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa respecto a esta variable en comparación con modafinilo (-1,9 puntos en la escala ESS; $p = 0,065$).

A la vista de todo lo anterior, se comprende que a día de hoy se considera que los tratamientos disponibles frente a la narcolepsia tienen grandes limitaciones y es necesario disponer de nuevas opciones terapéuticas.

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Como su nombre indica, la apnea obstructiva del sueño (en adelante, AOS) es un trastorno respiratorio caracterizado por episodios frecuentes de apnea o hipopnea⁵ que ocurren durante el sueño debido a una obstrucción recurrente de la vía aérea faríngea que conduce a hipoxia y a la fragmentación del sueño, produciendo en consecuencia una importante somnolencia durante el día.

De manera fisiológica, durante el sueño se producen determinados cambios en la ventilación y la respiración debidos a una mayor dependencia de estímulos sobre quimio- y mecanorreceptores, lo que lleva a un enlentecimiento del ritmo respiratorio, un descenso de la actividad de los músculos de la respiración y una disminución del calibre faríngeo, produciendo una mayor susceptibilidad a cualquier obstrucción de la vía aérea respecto al estado de vigilia. Como resultado, en los pacientes con AOS

se producen con frecuencia síntomas como ronquidos, jadeos o sensación de asfixia que se intercalan con períodos de silencio o de sueño fisiológico normal. Es característica la somnolencia diurna excesiva (SDE), que puede comenzar manifestándose como fatiga, retrasando y dificultando el diagnóstico, especialmente cuando el paciente duerme solo y no puede identificar los episodios de apnea-hipopnea.

La AOS es el trastorno de la respiración durante el sueño más frecuente, con una prevalencia estimada de entre el 4 % y el 30 % de la población, con amplia variabilidad entre estudios y países, si bien generalmente la frecuencia es superior en varones (relación de 3:1 o 2:1 respecto a mujeres). Con menor frecuencia, se pueden identificar casos de apnea central, que se produce por un trastorno neurológico sobre el centro de la respiración, occasionando una apnea que no cursa con obstrucción, o casos de apnea mixta, en los que se produce una combinación de factores neurológicos y obstructivos. Entre los factores de riesgo identificados de la AOS, además del sexo masculino, se encuentran la edad, con una prevalencia general creciente a hasta la 6^a o 7^a década de la vida –aunque, no obstante, la AOS se puede presentar a cualquier edad–, la obesidad y el sobrepeso y anomalías anatómicas craneofaciales o de la vía respiratoria superior.

El diagnóstico se fundamenta sobre la presencia de o bien a) un índice de apneas-hipopneas (IAH) de al menos 15 episodios/hora, predominantemente obstructivas; o b) de un IAH de al menos 5 episodios/hora, acompañado de al menos un factor asociado (SDE, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño) no justificable por otras causas (Mediano et al., 2022).

En ausencia de un tratamiento curativo, las medidas y terapias a implementar en los pacientes con AOS se encuentran dirigidas a reducir la frecuencia

de los episodios de apnea-hipopnea y mejorar su calidad de vida. En base a los factores de riesgo identificados, es recomendable el mantenimiento de un peso saludable y la reducción del peso en pacientes obesos o con sobrepeso, evitar el consumo de productos que puedan actuar deprimiendo el centro de la respiración –como el alcohol o determinados fármacos– y evitar la adopción de posturas al dormir asociadas a un mayor riesgo de apnea, como la posición supina (tumbado boca arriba).

La intervención terapéutica incluye asimismo el uso de ciertos dispositivos que evitan el colapso de la vía aérea, facilitando de este modo la respiración durante el sueño. El sistema más empleado es el de presión positiva continua en la vía aérea (denominado habitualmente por sus siglas en inglés, CPAP), que consiste en una mascarilla nasal (con prolongaciones que se insertan en las fosas nasales), nasofaríngea (las prolongaciones se insertan en las fosas nasales y alcanzan la nasofaringe) o facial (que cubre nariz y boca), conectada a un dispositivo que libera un flujo continuo de aire a presión constante. Se considera la terapia de referencia y presenta una elevada eficacia, reduciendo los episodios de apnea-hipopnea y mejorando la somnolencia diurna, pero en la práctica su utilidad se limita en muchos pacientes por asociarse con una baja adherencia. En quienes no toleran o rechazan la CPAP, se puede considerar como alternativa la cirugía, para lo cual será preciso determinar en primer lugar la zona de la vía aérea en la que se produce la obstrucción; de este modo, se pueden realizar distintas intervenciones, como la amigdalectomía (extirpación de las amígdalas) o la adenoidectomía, entre otras. Hasta el momento no se ha dispuesto de ningún fármaco específico para tratar la SDE en casos de AOS, un síntoma que persiste en muchos pacientes incluso a pesar de alcanzarse una reducción en el número de episodios de apnea-hipopnea.

5 La apnea se define como una obstrucción total de la vía respiratoria superior, mientras que en la hipopnea se produce un cierre parcial de la vía respiratoria. Esta obstrucción habitualmente se mantiene durante 10 o más segundos en pacientes con AOS.

Acción y mecanismo

Solriamfetol es un nuevo agente simpaticomimético de acción central derivado de la anfetamina que actúa como inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, presentando elevada afinidad y selectividad por los transportadores de estas dos monoaminas. Aunque el mecanismo preciso por el que reduce la somnolencia no se conoce completamente, sus efectos parecen estar relacionados con la capacidad de la dopamina y la noradrenalina de favorecer el estado de vigilia. Con base en este mecanismo, el medicamento ha sido

autorizado para mejorar la vigilia y reducir la somnolencia diurna excesiva (SDE) en pacientes adultos con narcolepsia (con o sin cataplexia) y 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).

En estudios *in vitro* de unión a ligando se ha podido comprobar que sol-

riamfetol presenta elevada afinidad por los transportadores de dopamina y noradrenalina (K_i de 14,2 nM y 3,7 nM, respectivamente), mientras que presenta una baja afinidad por el transportador de serotonina (K_i : 81,5 nM). Esta afinidad de unión se asocia con la capacidad de inhibir la recaptación de estas monoaminas, con valores IC_{50} de 2,9 nM para la dopamina y 4,4 nM para la noradrenalina, sin efectos prácticos sobre la recaptación de serotonina ($IC_{50} > 100 \mu M$).

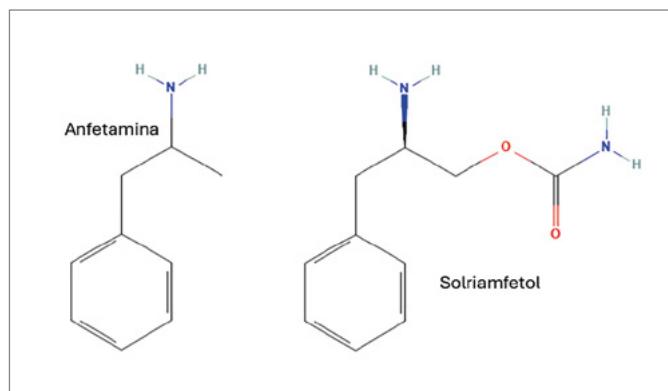
Aspectos moleculares

Solriamfetol (**Figura 1**), formulado comercialmente como solriamfetol hidrocloruro, es, de acuerdo con su estructura química, el (R)-2-amino-3-fenilpropan-2-amina. Se corresponde con la fórmula molecular $C_{10}H_{14}N_2O \cdot HCl$ y con un peso molecular de 230,7 g/mol.

En estado puro, se presenta como un sólido cristalino blanco o blanquecino, no higroscópico en condiciones de humedad relativa (HR) < 75 % y ligea-

mente higroscópico en niveles superiores de humedad. Es libremente soluble en agua a cualquier pH fisiológico. La molécula de solriamfetol exhibe estereoisomería debido a la presencia de un centro quiral.

Figura 2. Estructura de la anfetamina (1-fenilpropan-2-amina) y de solriamfetol.



Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de solriamfetol se han analizado en dos estudios pivotales de fase 3 de diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, uno de ellos en pacientes con narcolepsia y otro en pacientes con apnea obstructiva del sueño. Su similar diseño comparte algunos aspectos: i) solriamfetol se empleó por

vía oral en una única toma diaria en dosis variable de 37,5⁶, 75, 150 o 300 mg; ii) como variable co-primaria de eficacia se determinó el cambio hasta la semana 12 en la latencia media del sueño mediante el test MWT y en la somnolencia diurna excesiva mediante la escala ESS; y iv) se consideró como variable secundaria clave el porcentaje de pacientes con mejoría

en el estado clínico global mediante la escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente (PGIC)⁷.

En el estudio pivotal en pacientes con **narcolepsia** se incluyó a adultos de 18 a 75 años con una puntuación basal en la escala ESS de al menos 10 puntos, una latencia basal del sueño inferior a 25 minutos y un tiempo

6 Esta dosis solo se empleó en el estudio en pacientes con apnea obstructiva del sueño.

7 La escala PGIC (Patient Global Impression of Change) va de 1 a 7 puntos, donde 1 = mucho mejor y 7 = mucho peor. El porcentaje de pacientes con mejoría resultó de la suma de aquellos que referían encontrarse "mucho mejor", "mejor" o "máximamente mejor".

habitual de sueño nocturno de al menos 6 h. No se permitió la administración concomitante de ningún fármaco psicoestimulante durante el estudio y se excluyeron candidatos con AOS moderada o grave, con alguna enfermedad clínica no controlada (por ejemplo, trastornos de la conducta o psiquiátricos como ideación suicida), antecedentes de enfermedad cardiovascular significativa o que tomaran cafeína en una cantidad superior a 600 mg/día (> 6 tazas de café/día).

Con esos criterios, se aleatorizó a 239 pacientes para recibir (1:1:1:1) solriamfetol 75, 150 o 300 mg o placebo⁸. Respecto a las características demográficas de los participantes, hubo mayoría de mujeres (67 %) entre quienes recibieron solriamfetol y 59 % en el brazo de placebo) y la edad media fue de 36 años. En la línea de base, la latencia media del sueño fue de 6,1 minutos en el grupo de placebo y de 7,5 a 8,7 minutos en los grupos de solriamfetol. La

puntuación basal media en la escala ESS fue similar en todos los grupos (16,9–17,3 puntos), presentando cataplejía aproximadamente la mitad de los participantes.

Los resultados relativos a las principales variables de eficacia, reflejados en la **Tabla 1**, ponen de manifiesto un efecto positivo dosis-dependiente de solriamfetol sobre la SDE en pacientes con narcolepsia.

Tabla 1. Principales resultados de eficacia de solriamfetol en el estudio pivotal en pacientes con narcolepsia (Thorpy *et al.*, 2019).

	Placebo (n= 58)	Solriamfetol 75 mg (n= 59)	Solriamfetol 150 mg (n= 55)	Solriamfetol 300 mg (n= 59)
VARIABLE CO-PRIMARIA 1: cambio en la latencia del sueño hasta la semana 12 (test MWT)				
Media de mínimos cuadrados (desviación estándar), en minutos	2,12 (1,29)	4,74 (1,34)	9,77 (1,33)	12,27 (1,39)
Diferencia vs. placebo (IC _{95 %})	-	2,62 (-1,04 – 6,28)	7,65 (3,99 – 11,31)	10,14 (6,39 – 13,90)
Valor de p	-	0,1595	< 0,0001	< 0,0001
VARIABLE CO-PRIMARIA 2: cambio en la puntuación ESS hasta la semana 12				
Media de mínimos cuadrados (desviación estándar), puntos en la escala	-1,6 (0,65)	-3,8 (0,67)	-5,4 (0,66)	-6,4 (0,68)
Diferencia vs. placebo (IC _{95 %})	-	-2,2 (-4,0 – (-0,3))	-3,8 (-5,6 – (-2,0))	-4,7 (-6,6 – (-2,9))
Valor de p	-	0,0211	< 0,0001	< 0,0001
VARIABLE SECUNDARIA CLAVE: pacientes que refieren mejoría hasta la semana 12 (según escala PGIC)				
n (%)	23 (39,7 %)	40 (67,8 %)	43 (78,2 %)	50 (84,7 %)
Diferencia vs. placebo, puntos porcentuales (IC _{95 %})		28,1 (10,8-45,5)	38,5 (21,9-55,2)	45,1 (29,5-60,7)
Valor de p		0,0023*	< 0,0001	< 0,0001

* Valor nominal de p, sin significación estadística.

Por otra parte, el estudio pivotal en pacientes con **apnea obstructiva del sueño** aleatorizó a 476 pacientes para recibir (1:1:2:2:2) solriamfetol en dosis de 37,5, 75, 150 o 300 mg/día o placebo⁹. En el estudio se incluyó a pacientes que recibían al menos un tratamiento inicial para la AOS, el cual debía mantenerse durante el periodo de estudio en iguales condiciones, o que previamente hubieran sido adhrentes durante ≥ 1 mes a un tratamien-

to inicial, con una puntuación basal de al menos 10 puntos en la escala ESS, un valor inferior a 30 minutos en la prueba MWT y un sueño nocturno habitual de al menos 6 horas. Se excluyeron aquellos candidatos con empleos con turnos de trabajo variables, aquellos cuya hora habitual para acostarse fuera más tarde de la 1:00 h de la madrugada, quienes tuvieran alguna enfermedad clínica no controlada (por ejemplo, trastornos de la conducta o

psiquiátricos como ideación suicida), antecedentes de enfermedad cardiovascular significativa o que tomaran cafeína en una cantidad superior a 600 mg/día (6 tazas de café/día); tampoco se permitió el uso concomitante de otros tratamientos con medicamentos con acción estimulante o hipnótica/sedante que pudieran afectar a la evaluación de la SDE (por ejemplo, metilfenidato, modafinilo, benzodiazepinas o trazodona).

8 Se estimó una muestra necesaria de alrededor de 240 pacientes para detectar con suficiente potencia estadística diferencias respecto a placebo de 6 minutos en la latencia del sueño determinada mediante el test MWT y de 4 puntos en la escala ESS.

9 Se estimó una muestra necesaria de alrededor de 440 pacientes para detectar con suficiente potencia estadística diferencias respecto a placebo de 5 minutos en la latencia del sueño determinada mediante el test MWT y de 3,5 puntos en la escala ESS.

En la línea de base, la edad media de los pacientes se situó entre 52,7 y 57,1 años (rango: 20–75 años) y una mayoría de los participantes fueron varones (62 %). Con respecto a su evaluación clínica, la latencia media del sueño al inicio fue de 12,4 min en el grupo de placebo y de 12,6 min en los grupos de solriamfetol, y la pun-

tuación media en la escala ESS fue de 15,6 puntos en el grupo de placebo y de 15,1 en los grupos de solriamfetol.

Los principales resultados de eficacia del estudio en pacientes con AOS (**Tabla 2**) muestran una mejora estadísticamente significativa con las dosis diarias de 75, 150 y 300 mg de

solriamfetol en comparación con placebo en la capacidad para mantener el estado de vigilia según la puntuación de la escala ESS y la escala PGIC, mientras que la dosis de 37,5 mg/día de solriamfetol fue superior a placebo en la mejora de la latencia del sueño y en la puntuación ESS, pero no en PGIC.

Tabla 2. Principales resultados de eficacia del estudio pivotal de solriamfetol en pacientes con AOS (Schweitzer *et al.*, 2019).

	Placebo (n= 114)	Solriamfetol 37,5 mg (n= 56)	Solriamfetol 75 mg (n= 58)	Solriamfetol 150 mg (n= 116)	Solriamfetol 300 mg (n= 115)
VARIABLE CO-PRIMARIA 1: cambio en la latencia del sueño hasta la semana 12 (test MWT)					
Media de mínimos cuadrados (desviación estándar), en minutos	0,2 (1,0)	4,7 (1,4)	9,1 (1,3)	11,0 (1,0)	13,0 (1,0)
Diferencia vs. placebo (IC ₉₅ %)	-	4,5 (1,2 – 7,9)	8,9 (5,6 – 12,1)	10,8 (8,1 – 13,4)	12,8 (10,0 – 15,6)
Valor de p	-	0,0086	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
VARIABLE CO-PRIMARIA 2: cambio en la puntuación ESS hasta la semana 12					
Media de mínimos cuadrados (desviación estándar), puntos en la escala	-3,3 (0,45)	-5,1 (0,64)	-5,0 (0,62)	-7,7 (0,44)	-7,9 (0,46)
Diferencia vs. placebo (IC ₉₅ %)	-	-1,8 (-3,4 – (-0,3))	-1,7 (-3,2 – (-0,2))	-4,4 (-5,7 – (-3,2))	-4,6 (-5,9 – (-3,4))
Valor de p	-	0,0161	0,0233	< 0,0001	< 0,0001
VARIABLE SECUNDARIA CLAVE: pacientes que refieren mejoría hasta la semana 12 (PGIC)					
n (%)	56 (49,1)	31 (55,4)	42 (72,4)	104 (89,7)	102 (88,7)
Diferencia vs. placebo, puntos porcentuales (IC ₉₅ %)	-	6,3 (-9,7 – 22,2)	23,3 (8,6 – 38,0)	40,6 (29,8 – 51,3)	39,6 (28,7 – 50,4)
Valor de p	-	0,4447	0,0035	< 0,0001	< 0,0001

Adicionalmente, se ha llevado a cabo un estudio abierto de extensión para analizar la eficacia y la seguridad de **solriamfetol a largo plazo** (hasta 12 meses) en pacientes con narcolepsia o AOS que previamente hubieran completado un estudio clínico de los citados con el nuevo fármaco. La variable principal de eficacia del estudio fue el cambio en la escala ESS desde el inicio hasta el final de un periodo aleatorizado de 2 semanas de duración, tras un tratamiento de mantenimiento de aproximadamente 6 meses, en el cual los participantes continuaron o bien recibiendo la dosis de mantenimiento de solriamfetol (n= 139) o bien de placebo (n= 141). Durante este periodo, la media de mínimos cuadrados de la

puntuación ESS fue de 1,6 puntos en el grupo de solriamfetol y de 5,3 puntos en el grupo de placebo, con una diferencia absoluta de -3,7 puntos a favor del grupo de solriamfetol (p < 0,0001) (Malhotra *et al.*, 2020).

De cara al análisis de **seguridad**, se dispone de datos agrupados de los estudios con similar diseño realizados durante el desarrollo clínico, con un total de 935 participantes expuestos al fármaco (321 con narcolepsia y 614 con AOS) durante un periodo medio de al menos 6 meses en la mayoría de ellos (531 sujetos, 57 %); también se tienen datos de 281 pacientes (30 %) expuestos a solriamfetol al menos 12 meses. La proporción de pacien-

tes que sufrió algún evento adverso fue superior con el fármaco que con placebo (77,8 vs. ≈ 50 %), siendo los más frecuentes con solriamfetol los siguientes: cefalea (14,0 % vs. 8,0 % con placebo), náuseas (9,3 % vs. 4,9 %), disminución del apetito (9,1 % vs. 0,9 %) y ansiedad (6,8 % vs. 0,4 %). En este sentido, la discontinuación debida a eventos adversos fue poco frecuente, aunque más común con el fármaco (6 % vs. 3 %).

Se reportaron eventos graves en el 3,6 % de los participantes que recibieron solriamfetol, pero solo fibrilación auricular, dolor torácico no cardiaco, colecistitis aguda, intoxicación etílica y mareo se reportaron en más de un individuo (2 en

cada caso; 0,21 %), no registrándose ningún fallecimiento en los estudios pivotales de 12 semanas de duración¹⁰. Por su potencial gravedad, y teniendo en cuenta el mecanismo de acción de solriamfetol, se han considerado

como de especial interés los eventos cardiovasculares, que ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con el nuevo fármaco (2,3 % vs. 0,4 % con placebo); se reportaron fundamentalmente eventos de hiper-

tensión y de incremento del ritmo cardíaco, todos de intensidad leve o moderada y relacionados con el uso de las dosis más altas del fármaco (150 o 300 mg/día, esta última no autorizada en ficha técnica).

Aspectos innovadores

Solriamfetol es un nuevo agente simpaticomimético de acción central derivado de la anfetamina que actúa como inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, presentando elevada afinidad y selectividad por los transportadores de estas dos monoaminas. Pese a no conocerse por completo el mecanismo preciso por el que reduce la somnolencia, sus efectos parecen estar relacionados con la capacidad de la dopamina y la noradrenalina de favorecer el estado de vigilia. Con base en ello, el medicamento se ha autorizado para mejorar la vigilia y reducir la somnolencia diurna excesiva (SDE) en pacientes adultos con narcolepsia (con o sin cataplexia) y mejorar la vigilia y reducir la SDE 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).

La eficacia de solriamfetol se analizó en dos estudios pivotales de fase 3 de similar y adecuado diseño (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos), uno de ellos en pacientes con narcolepsia y otro en pacientes con apnea obstructiva del sueño, empleando ambos una variable co-primaria de eficacia compuesta por el cambio hasta la semana 12 en la latencia media del sueño mediante el test MWT y el cambio en la somnolencia diurna excesiva mediante la escala ESS.

Sus hallazgos demostraron que el tratamiento durante 3 meses con solriamfetol se asocia con una mejora dosis-dependiente en la latencia del sueño y en la puntuación ESS en comparación con placebo. Concretamente, en pacientes con narcolepsia la pauta máxima autorizada de 150 mg/día permitió duplicar el tiempo medio de latencia determinado por el test MWT respecto a la línea de base, desde aproximadamente 8 min hasta 18 min, con una diferencia respecto a placebo que alcanzó significación estadística de superioridad. En cambio, la dosis más baja evaluada –75 mg/día– no logró tal significación. En pacientes con AOS se observaron efectos similares en el mantenimiento de la vigilia, si bien la diferencia con placebo fue estadísticamente significativa en este caso con todas las dosis evaluadas (las mismas que en pacientes con narcolepsia y, adicionalmente, una dosis única diaria de 37,5 mg); en términos absolutos, en pacientes con AOS el cambio en el test MWT relativo al aumento de la latencia del sueño fue superior (desde 0,2 min en el grupo control hasta 11 min en pacientes tratados con la pauta máxima recomendada de 150 mg/día de solriamfetol) aunque en la línea de base estos pacientes presentaban asimismo una mayor capacidad de mantenimiento de la vigilia.

Las mejoras observadas también en la escala de somnolencia ESS, de componente subjetivo, se reflejan en

una mayor proporción de pacientes con narcolepsia que alcanza una puntuación ≤ 10, que fue del 16 % con placebo, del 31 % con solriamfetol 75 mg/día y del 40 % con 150 mg/día. En pacientes con AOS, de manera análoga a lo observado en el mantenimiento de la vigilia, en términos absolutos se observó una mayor diferencia respecto a placebo en la proporción de pacientes con una puntuación ≤ 10 en la escala ESS en la semana 12 (38 % con placebo vs. > 70 % con la pauta de 150 mg/día de solriamfetol).

Entre los factores que limitan las conclusiones sobre la eficacia y el posicionamiento de solriamfetol se encuentran la ausencia de un brazo con control activo, especialmente en el caso del estudio en SDE asociada a narcolepsia, donde se dispone de alternativas autorizadas –que se asocian con reducciones en la escala ESS de aproximadamente 3-5 puntos en comparación con placebo (frente a una reducción hallada de hasta 7,7 puntos con solriamfetol con la dosis de 150 mg)–. En el abordaje de la AOS no se dispone de tratamientos farmacológicos alternativos y solriamfetol solo se contempla como una opción añadida a la terapia de mantenimiento (por ejemplo, CPAP), no como una alternativa. Es preciso indicar que los efectos farmacológicos del fármaco podrían producir mejoras en el estado de ánimo –por ejemplo, sobre la depresión o la sensación de fatiga–, lo que además alteraría o condicionaría la autoeva-

¹⁰ Se notificó la muerte de un paciente en el estudio abierto de extensión, pero este contaba con varias comorbilidades importantes, a saber, diabetes mellitus, artritis reumatoide, fibrosis pulmonar, enfermedad de las arterias coronarias y trastorno bipolar.

luación en la mejora de la somnolencia en la escala PGIC (EMA, 2019).

Por otro lado, la seguridad de solriamfetol ha sido adecuadamente caracterizada en su desarrollo clínico, con casi 1000 pacientes tratados, casi dos tercios durante al menos 6 meses. El perfil toxicológico parece encontrarse en la línea de lo ya conocido para otros fármacos que actúan promoviendo la vigilia, como modafinilo, y, en cualquier caso, relativamente benigno y manejable clínicamente. Los eventos adversos más frecuentes asociados a su uso (< 15 %) son cefalea, náuseas, disminución del apetito, ansiedad, nasofaringitis, diarrea y xerostomía. Estos fueron mayoritariamente leves o moderados en intensidad, y solo se reportaron eventos graves en el 4 % de los pacientes, lo que determina un bajo grado de discontinuación del tratamiento por motivos de seguridad (\approx 6 %). Al tratarse de un derivado de la anfetamina, se consideran de especial interés los eventos cardíacos, aunque poco incidentes (\approx 2 %) y leves-moderados; predominan entre ellos la hipertensión, las arritmias o las palpitaciones.

De acuerdo al IPT (AEMPS, 2023a), solriamfetol se va a constituir como una alternativa de segunda línea tras modafinilo en pacientes con narcolepsia sin cataplejia cuyo síntoma principal es la SDE, mientras que en pacientes que además presentan cataplejia, el oxibat sódico se deberá seguir considerando de primera línea, siendo pitolisant su principal alternativa.

En una comparación indirecta entre solriamfetol, modafinilo y armodafinilo –este último no disponible en España– (Ronnebaum et al., 2021) se analizaron 6 estudios aleatorizados y controlados con placebo con un total de 1714 pacientes en el cual, tras 12 semanas de tratamiento, solriamfetol en dosis de 150 o 300 mg se asoció con mayor diferencia respecto a placebo en el test

MWT (5,3 y 5,9 minutos, respectivamente) que modafinilo en dosis de 200 o 400 mg (2,7 y 2,6 minutos, respectivamente). En la escala ESS, tras 12 semanas, solriamfetol también se asoció con una mayor diferencia respecto a placebo ($-4,4$ puntos con la dosis de 150 mg y $-4,8$ puntos con la dosis de 300 mg) que modafinilo 200 o 400 mg ($-2,7$ puntos en ambos casos).

En definitiva, los resultados derivados de los estudios clínicos indican que solriamfetol es capaz de mejorar moderadamente la capacidad de los pacientes para mantener el estado de vigilia y disminuir la somnolencia diurna excesiva, reduciendo así el impacto de la narcolepsia o la apnea obstructiva del sueño en su calidad de vida. Solriamfetol se presenta como una alternativa eficaz y con buen perfil de seguridad en el tratamiento de la SDE en pacientes con esas enfermedades, pero la ausencia de comparaciones con otros tratamientos aprobados limita por ahora su posicionamiento. Aunque novedoso en su indicación, comparte mecanismo de acción con otros fármacos ya conocidos y comercializados en España –como buproprión o metilfenidato– y su pauta de administración oral diaria no supone tampoco un avance terapéutico sustancial, por lo que no es previsible que suponga una modificación drástica de la práctica clínica.

Valoración

Solriamfetol

▼SUNOSI® (Atnahs Pharma Netherlands BV)

Grupo Terapéutico (ATC): N06BA14. AGENTES SIMPATICOMIMÉTICOS DE ACCIÓN CENTRAL.

Indicaciones autorizadas: mejorar la vigilia y reducir la somnolencia diurna excesiva (SDE) en pacientes adultos con narcolepsia (con o sin cataplexia); 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).

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica de Sunosi® (solriamfetol). 2023b. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191408007/FT_1191408007.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de solriamfetol (Sonusi®) en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva de la narcolepsia y de la apnea obstructiva del sueño. PT 99-2023/V1/14022023. 2023a. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-099-2023-Sunosi.pdf>.

Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Treatment Options for Narcolepsy. CNS Drugs. 2016; 30: 369-79.

European Medicines Agency (EMA). Sunosi®. European Public Assessment Report (EPAR). 2019. EMA/686622/2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunosi-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Pitolisant (Wakix®) en narcolepsia. Panorama Actual Med. 2021; 45(440): 50-8.

Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL, Hedner J, Ahmed M, Foldvary-Schafer N et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. Sleep. 2020; 43(2): zsz220. DOI: 10.1093/sleep/zsz220.

Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A et al.

International Consensus Document on Obstructive Sleep Apnea. Arch Bronconeumol. 2022; 58(1): 52-68. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.03.017.

Ronnebaum S, Bron M, Patel D, Menno D, Bujanover S, Kratochvil D et al. Indirect treatment comparison of solriamfetol, modafinil, and armodafinil for excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2021; 17(12): 2543-55. DOI: 10.5664/jcsm.9610.

Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, Gotfried M, Chen D, Carter LP et al. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 199(11): 1421-31. DOI: 10.1164/rccm.201806-1100OC.

Thomas E, Scammell MD. Narcolepsy. N Engl J Med 2015; 373: 2654-62.

Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, Corser BC, Emsellem H, Plazzi G et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. Ann Neurol. 2019; 85(3): 359-70. DOI: 10.1002/ana.25423. Errata en: Ann Neurol. 2020; 87(1): 157. DOI: 10.1002/ana.25632.