

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

SUNOSI (SOLRIAMFETOL)

Sunosi é indicado para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva (SDE) em doentes adultos com apneia obstrutiva do sono (AOS) cuja SDE não foi satisfatoriamente tratada pela terapêutica primária para a AOS, como pressão positiva contínua de ar (CPAP).

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

06/01/2026

Sunosi (Solriamfetol)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO DO PEDIDO DE DESISTÊNCIA DO PROCESSO:
19/12/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Solriamfetol

Nome do medicamento: Sunosi

Apresentações:

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

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

Estatuto quanto à dispensa: MSRM restrita - Alínea b)

Titular da AIM: Atnahs Pharma Netherlands B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AS QUAIS FOI SOLICITADA AVALIAÇÃO: Sunosi é indicado para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva (SDE) em doentes adultos com apneia obstrutiva do sono (AOS) cuja SDE não foi satisfatoriamente tratada pela terapêutica primária para a AOS, como pressão positiva contínua de ar (CPAP).

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Não aplicável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Sunosi (Solriamfetol) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva (SDE) em doentes adultos com apneia obstrutiva do sono (AOS) cuja SDE não foi satisfatoriamente tratada pela terapêutica primária para a AOS, como pressão positiva contínua de ar (CPAP).*

Face ao comparador melhores cuidados de suporte, o medicamento foi indicativo de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Após os resultados da avaliação farmacoterapêutica, o Titular de AIM submeteu para os devidos efeitos um Estudo Económico (EAEM) de acordo com as orientações legais em vigor.

O Titular de AIM solicitou, durante a avaliação económica, a desistência do pedido de avaliação prévia, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

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

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é um distúrbio do sono caracterizado por colapsos repetitivos completos (apneias) ou parciais (hipopneia) das vias aéreas superiores, apesar do esforço respiratório associado, causando despertares recorrentes e hipoxemia cíclica. Além disso, estes episódios ao conduzirem a quadros de hipoxemia e hipercapnia, que afetam a regulação cardiovascular e aumentando a atividade do sistema nervoso simpático. Apneia é a cessação completa do fluxo de ar por ≥ 10 segundos.

Durante os episódios de apneia, a dessaturação de oxigénio e o esforço respiratório aumentam, levando a despertares frequentes, embora os doentes possam não estar cientes disso. Este padrão recorrente pode causar graves consequências fisiológicas, aumentando o risco de hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes. Doentes não tratados apresentam maiores taxas de internamento hospitalar por causas cerebrovasculares ou cardiovasculares.

Apesar da soma dos sintomas noturnos, a qualidade do sono é fragmentada, o que se reflete em sintomas diurnos, como sonolência excessiva diurna (SED), cansaço, irritabilidade e diminuição do desempenho laboral. A SED é uma queixa constante em doentes com AOS, independente da gravidade da condição. Mesmo com tratamento ótimo, como o CPAP, muitos doentes mantêm altos níveis de SED, que podem ser reduzidos com fármacos promotores da vigília. Além disso, a SED está associada a comorbidades como hipertensão, doenças cardiovasculares, e outras condições psiquiátricas e físicas, impactando negativamente as funções cognitivas e a qualidade de vida.

A prevalência global estimada é de cerca de 10%, embora um estudo realizado em Portugal, através da rede de médicos sentinela sugira uma prevalência de 0,89% no nosso país em 2017, destacando um eventual subdiagnóstico desta patologia a nível nacional.

Uma das principais preocupações relacionadas com esta patologia é a sonolência excessiva durante o dia, decorrente de um sono não reparador provocado por uma obstrução das vias aéreas. A sonolência diurna impacta negativamente a saúde física, vida social, bem-estar emocional e mental, cognição, vida

familiar, funções diárias e produtividade laboral dos doentes. Além disso, doentes com AOS e SED esforçam-se para manter a sua rotina diária, enfrentando limitações nas relações familiares, vida social, profissional e atividades de lazer. A SED afeta diretamente a qualidade de vida (QoL), reduzindo significativamente a saúde emocional e a energia em comparação com pessoas com AOS sem SED. Doentes com AOS e SED mostram níveis mais altos de ansiedade e um menor desempenho na saúde física e mental, resultando em limitações laborais e risco de acidentes de trabalho. A SED também afeta a vida profissional, causando dificuldades de atenção e aumentando o risco de acidentes rodoviários.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

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

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

Em relação aos doentes adultos com apneia obstrutiva do sono (AOS) cuja sonolência diurna excessiva (SED) tenha sido satisfatoriamente tratada pela terapêutica primária para a AOS, atualmente, não existem opções de tratamento especificamente autorizadas para estes doentes.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: População e comparador selecionado

	Indicação	Comparador
1	Doentes adultos com apneia obstrutiva do sono (AOS) cuja SDE não foi satisfatoriamente tratada pela terapêutica primária para a AOS, como pressão positiva contínua de ar (CPAP).	Melhores cuidados de suporte

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Solriamfetol A dose inicial recomendada é de 37,5 mg uma vez por dia, ao acordar. Em função da resposta clínica, a dose pode ser titulada para um nível mais elevado duplicando a dose em intervalos de, pelo menos, 3 dias, com uma dose diária máxima recomendada de 150 mg uma vez por dia.
	Medicamento comparador	Melhores cuidados de suporte
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável.
	Medicamento comparador	Não aplicável.

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

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

Tabela 3: Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sonolência excessiva diurna (Escala validadas, ex: Escalas ESS, CGI-S, MSLT, MWT e SART)	9	Crítica
Qualidade de vida	9	Crítica
Atividade funcional (condução, atividade de lazer, trabalho)	5	Importante
<i>Medidas de Segurança</i>		
Mortalidade relacionada com a medicamento	9	Crítica
Taxa de eventos adversos graves (grau 3 e 4)	8	Crítica
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Taxa de eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo Tones 3 (14-003)¹⁷: ensaio clínico de fase 3, com duração de 12 semanas, aleatorizado, duplamente oculto, controlado com placebo, em grupos paralelos, que visou avaliar a eficácia de solriamfetol em doentes adultos com AOS;
- Estudo Tones 5 (14-005)¹⁸: estudo de segurança a longo prazo em regime aberto e manutenção da eficácia para a sonolência excessiva diurna (SED) na AOS e narcolepsia (incluindo uma fase de descontinuação aleatorizada e controlada por placebo de 2 semanas após os doentes terem completado ≥ 6 meses de tratamento com solriamfetol).

Lista dos estudos excluídos e racional de exclusão:

- Estudo Tones 5 (14-005)¹⁸: excluído por cerca de 50% dos participantes estarem a realizar uma dosagem 300mg, dosagem que não foi submetida para pedido de avaliação de financiamento, pelo que não se considera o estudo representativo da intervenção de interesse para esta avaliação farmacoterapêutica.

Estudo Tones 3 (14-003)¹⁷

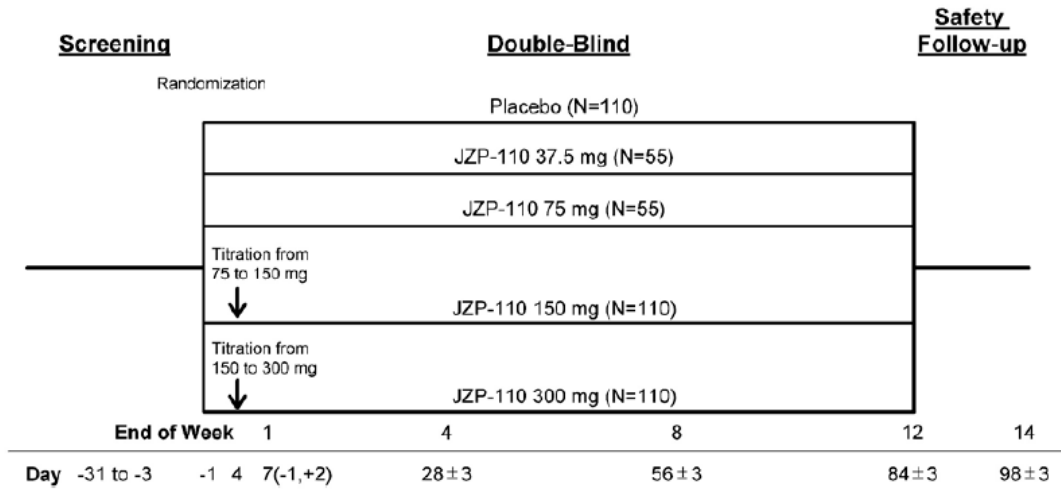
Desenho de estudo

Ensaio clínico de fase III, aleatorizado, duplamente oculto, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança de 12 semanas de tratamento com solriamfetol em adultos com AOS e sonolência excessiva.

O estudo foi conduzido em 59 centros de investigação clínica nos Estados Unidos, Canadá, França, Alemanha e Países Baixos, entre 19 de maio de 2015 e 23 de dezembro de 2016.

Figura 1. Desenho do estudo

Figure 1: Study Schema



Fonte: Extraído de referência 17

Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídos doentes com idades entre 18 e 75 anos, com AOS diagnosticada de acordo com os critérios da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono-3 (CIDS-3) e com uso atual ou anterior de uma terapia primária para AOS, incluindo PAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas), dispositivo de avanço mandibular ou intervenção cirúrgica.

Os participantes sem terapia primária atual para AOS ou sem histórico de intervenção cirúrgica para tratar a obstrução subjacente incluídos tiveram uma terapia primária para AOS por pelo menos 1 mês, com pelo menos um ajuste documentado na terapia (por exemplo, mudança na pressão do PAP, mudança de máscara, mudança na modalidade).

Critérios adicionais de inclusão: pontuação basal na Escala de Sonolência de Epworth (ESS) maior ou igual a 10; latência média do sono inferior a 30 minutos nas quatro primeiras tentativas de um teste de manutenção da vigília (MWT) de cinco tentativas de 40 minutos; e tempo de sono noturno habitual maior ou igual a 6 horas.

Critérios de exclusão: doentes que não tivessem um tempo total de sono noturno habitual de pelo menos 6 horas, que tivessem horário de dormir habitual após a 1h da manhã; que tivessem uma ocupação que exigisse trabalho noturno ou turnos variáveis; que recorressem a medicamentos de venda livre ou prescritos que pudessem afetar a avaliação da sonolência excessiva; com diagnóstico

atual ou passado (nos últimos 2 anos) de um transtorno de uso moderado ou severo de substâncias, de acordo com os critérios do DSM-5; com dependência de nicotina que afetasse o sono (por exemplo, um participante que acordasse rotineiramente à noite para fumar); ou qualquer outro distúrbio médico, comportamental ou psiquiátrico clinicamente relevante, além da AOS, associado à sonolência excessiva.

Aleatorização e ocultação

Os participantes foram aleatorizados num rácio de 1:1:2:2:2 para 12 semanas de solriamfetol oral de dose única diária de 37,5, 75, 150 ou 300 mg, ou placebo.

A aleatorização foi estratificada de acordo com a adesão ou não adesão à terapia primária para AOS, com adesão definida como uso maior ou igual a 4 horas por noite em 70% ou mais das noites para dispositivos dos quais os dados de uso por hora poderiam ser extraídos; uso em 70% ou mais das noites conforme diário pessoal para dispositivos cujos dados de uso não poderiam ser recuperados; ou histórico de intervenção cirúrgica para AOS. A não adesão foi definida como o uso de uma terapia primária inferior aos critérios mencionados anteriormente ou um histórico de intervenção cirúrgica para AOS que, segundo o investigador, não era mais eficaz no tratamento da obstrução.

A aleatorização foi ocultada, através do uso de um sistema automatizado para atribuir aleatoriamente os participantes ao tipo de tratamento. O investigador acedeu a um Sistema Interativo de Resposta por Voz ou Web para realizar a aleatorização.

Os doentes, investigadores e avaliadores de resultados estavam ocultados para os braços de tratamento.

Procedimentos

O medicamento do estudo ou placebo foi tomado em jejum, cerca de 1 hora após o despertar. Os participantes aleatorizados para as doses de 150 e 300 mg receberam 75 e 150 mg, respetivamente, nos Dias 1 a 3, com a dose completa iniciando no Dia 4. Todos os medicamentos do estudo foram preparados em cápsulas de gelatina opacas idênticas para garantir a dupla-ocultação, e os tratamentos foram ocultados de todos os envolvidos no estudo.

O resumo dos procedimentos e o calendário do estudo encontra-se na tabela abaixo.

Medidas de resultado/indicadores

Os *endpoints* primários de eficácia foram a mudança em relação ao início do estudo até a Semana 12 na latência média do sono derivada das quatro primeiras tentativas de um teste de manutenção da vigília (MWT) de cinco tentativas, com duração de 40 minutos, e a mudança em relação à pontuação inicial na Escala de Sonolência de Epworth (ESS). A mudança na latência do sono do início até a Semana 12 em cada uma das cinco tentativas individuais do MWT foi testada como um *endpoint* secundário predefinido para as doses que tiveram resultados positivos em ambos os *endpoints* primários de eficácia. O MWT forneceu uma avaliação objetiva da capacidade de permanecer acordado. A ESS forneceu uma medida validada para avaliar a sonolência relatada pelos participantes; pontuações menores ou iguais a 10 são consideradas dentro da faixa normal. Além da avaliação inicial, o MWT foi realizado nas Semanas 1, 4 e 12, enquanto a ESS foi aplicada nas Semanas 1, 4, 8 e 12. Todas as avaliações do MWT foram realizadas após uma estadia noturna no local do estudo para uma polissonografia noturna.

Os *endpoints* exploratórios para a polissonografia incluíram tempo total de sono, número de despertares e tempo acordado após o início do sono na Semana 12.

O *endpoint* secundário chave foi a percentagem de participantes na Semana 12 que relataram qualquer melhora na Impressão Global de Mudança do Paciente (PGI-C), avaliada em uma escala de sete pontos (1 = muito melhorado a 7 = muito piorado); a melhora foi definida como classificações de "muito", "bastante" ou "minimamente" melhorado. Qualquer melhora relatada pelo clínico às 12 semanas, na Impressão Global Clínica de Mudança (CGI-C) foi um *endpoint* secundário, avaliado na mesma escala que o PGI-C.

Outros *endpoints* secundários foram medidas de função (Questionário de Resultados Funcionais do Sono de 10 itens), produtividade (Questionário de Produtividade no Trabalho e Comprometimento das Atividades: Problemas de Saúde Específicos) e qualidade de vida relacionada à saúde (Questionário de Saúde *Short Form* de 36 Itens, versão 2, e o EuroQol de cinco dimensões e cinco níveis). A mudança no uso da terapia primária para AOS foi um *endpoint* exploratório predefinido.

Análise estatística

Foi previsto inicialmente o recrutamento de aproximadamente 440 participantes, com cerca de 55 em cada um dos grupos de solriamfetol de 37,5 mg e 75 mg, e cerca de 110 em cada um dos grupos de placebo e solriamfetol de 150 mg e 300 mg. Calculou-se que uma amostra de 99 participantes por grupo (placebo, 150 mg e 300 mg) teria pelo menos 90% de poder para detetar uma diferença entre o placebo e os grupos de 150 mg e 300 mg, com base numa alteração de 5 minutos na latência média do sono no MWT e 3,5 pontos na pontuação da ESS, desde o início até à Semana 12. Esta estimativa foi baseada num estudo anterior de 12 semanas com solriamfetol em pacientes com narcolepsia, considerando um desvio padrão comum de 10 minutos no MWT e 6 pontos na ESS, e um nível de significância bilateral de 0,05 usando o teste t de *Student*.

Os dois grupos de doses mais baixas não foram concebidos para alcançar significância estatística, mas foram incluídos para caracterizar adequadamente a dose mínima eficaz. Os *endpoints* primários foram analisados através de um modelo de medidas repetidas com efeitos mistos, que incluía efeitos fixos para o tratamento, tempo, interação entre tratamento e tempo, fator de estratificação (adesão ou não à terapia para AOS) e o valor inicial do *endpoint* de eficácia; os resultados são apresentados como a alteração média dos mínimos quadrados (LS) em relação ao início.

Foram realizadas análises *post-hoc* para estimar os tamanhos do efeito da mudança desde o início até a Semana 12 para a latência do sono no MWT e a pontuação da ESS, com base na média dos mínimos quadrados (LS) dividida pelo desvio padrão (d de Cohen). Análises *post-hoc* adicionais foram conduzidas para a intenção de tratar modificada (mITT) usando a abordagem de última observação mantida (*last-observation-carried-forward*) para determinar a percentagem de participantes com pontuações normativas na ESS e com latência do sono no MWT maior ou igual a 20 minutos na Semana 12. O limite de 20 minutos no MWT foi baseado num valor de 19,4 minutos, relatado como o limite inferior da normalidade, que também foi incorporado nos parâmetros de prática da *American Academy of Sleep Medicine* para o uso do MWT.

As análises de eficácia foram baseadas no mITT pré-definido, que inclui todos os participantes que foram randomizados, receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo e realizaram avaliações basais e pelo menos uma avaliação pós-basal do MWT ou da ESS.

O PGI-C e o CGI-C foram avaliados usando o teste do qui-quadrado. Foi utilizado um procedimento fixo de testes hierárquicos para corrigir a multiplicidade, começando pela dose mais alta de solriamfetol

para os *endpoints* primários e o *endpoint* secundário principal, com os testes prosseguindo para cada dose subsequente, caso a significância estatística fosse alcançada. As doses que apresentaram significância para ambos os *endpoints* primários foram posteriormente testadas para caracterizar a duração do efeito no MWT ao longo do dia, com a identificação da primeira tentativa com diferença significativa em relação ao placebo, seguida por testes nas tentativas subsequentes até que não houvesse significância ou até a quinta tentativa.

Resultados

Fluxo de doentes

O estudo foi realizado entre maio de 2015 e dezembro de 2016, quando o último participante concluiu o estudo.

Dos 474 participantes que foram aleatorizados e tomaram pelo menos uma dose do medicamento em estudo, representando a população de segurança, 404 (85,2%) completaram o estudo.

A disposição dos doentes no estudo está representada na figura seguinte.

Figura 2: Diagrama de doentes no estudo 14-003

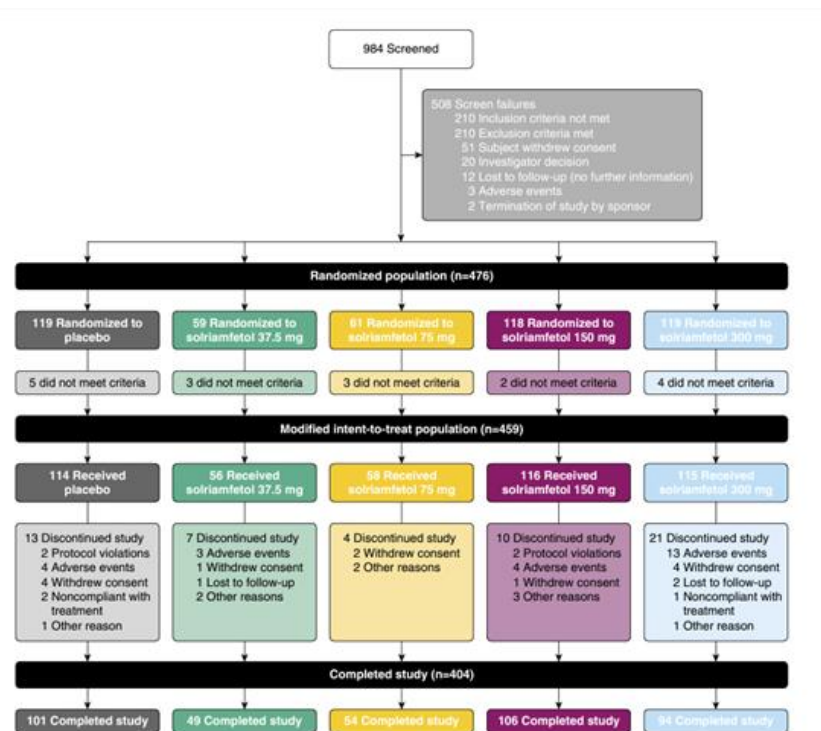


Figure 1. Participant disposition (Consolidated Standards of Reporting Trials diagram). Fifteen participants in the randomized population did not have baseline or one or more postbaseline evaluations of Maintenance of Wakefulness Test sleep latency or Epworth Sleepiness Scale score, and two did not receive solriamfetol. These participants did not meet the prespecified criteria for inclusion in the modified intent-to-treat population.

Características basais da população

As características demográficas e clínicas iniciais foram semelhantes entre os grupos de tratamentos. Um histórico de intervenção cirúrgica para AOS foi relatado por 17,6% dos participantes no grupo placebo e 13,5% dos participantes no grupo solriamfetol. No início do estudo, 69,7% dos participantes no grupo placebo e 73,5% no grupo solriamfetol usavam uma terapia primária para AOS. Desses, 91,6% dos participantes no grupo placebo e 92,7% no grupo solriamfetol estavam a utilizar o CPAP; 2,4% no grupo placebo e 1,1% no grupo solriamfetol estavam a usar outro tipo de dispositivo como terapia primária para AOS; e em 6,0% dos participantes no grupo placebo e 6,1% no grupo solriamfetol, o tipo de terapia primária para AOS não foi especificado.

Figura 3. Características Clínicas e Demográficas da População no Início do Estudo

Variable	Placebo (n = 119)	Solriamfetol			
		37.5 mg (n = 58)	75 mg (n = 62)	150 mg (n = 117)	300 mg (n = 118)
Age, yr, mean (SD)	54.1 (11.4)	57.1 (10.2)	54.4 (11.5)	52.7 (10.6)	53.2 (10.6)
Sex, male, n (%)	77 (64.7)	39 (67.2)	35 (56.5)	72 (61.5)	74 (62.7)
Race, n (%)					
White	87 (73.1)	45 (77.6)	46 (74.2)	93 (79.5)	90 (76.3)
Black/African-American	26 (21.8)	10 (17.2)	14 (22.6)	18 (15.4)	21 (17.8)
Asian	4 (3.4)	3 (5.2)	1 (1.6)	3 (2.6)	6 (5.1)
Other	2 (1.6)	0	1 (1.6)	3 (2.6)	1 (0.8)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	33.1 (5.2)	34.1 (5.3)	33.4 (5.7)	33.3 (4.8)	32.9 (5.6)
MWT sleep latency, min, mean (SD)	12.4 (7.2)	13.6 (8.1)	13.1 (7.2)	12.5 (7.2)	12.0 (7.3)
ESS score, mean (SD)	15.6 (3.3)	15.1 (3.5)	14.8 (3.5)	15.1 (3.4)	15.2 (3.1)
CGI-S, n (%)					
1 = Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
2 = Borderline ill	3 (2.5)	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)
3 = Mildly ill	8 (6.7)	5 (8.6)	4 (6.5)	7 (6.0)	10 (8.5)
4 = Moderately ill	48 (40.3)	28 (48.3)	31 (50.0)	53 (45.3)	44 (37.3)
5 = Markedly ill	39 (32.8)	14 (24.1)	15 (24.2)	41 (35.0)	44 (37.3)
6 = Severely ill	15 (12.6)	9 (15.5)	7 (11.3)	14 (12.0)	17 (14.4)
7 = Among the most extremely ill	4 (3.4)	1 (1.7)	3 (4.8)	0	2 (1.7)
Missing	2 (1.7)	0	1 (1.6)	0	0
Primary OSA therapy adherence, n (%)					
Adherent	83 (69.7)	40 (69.0)	45 (72.6)	80 (68.4)	86 (72.9)
Nonadherent	36 (30.3)	18 (31.0)	17 (27.4)	37 (31.6)	32 (27.1)

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; ESS = Epworth Sleepiness Scale; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; OSA = obstructive sleep apnea.

Fonte: Extraído de referência 19

Resultados de eficácia:

Os *endpoints* primários de variação desde o início até à Semana 12 no MWT e na ESS foram alcançados com todas as doses de solriamfetol, e o *endpoint* secundário principal do PGI-C foi alcançado em todas as doses, exceto na dose de 37,5 mg.

Figura 4. Resultados dos *Endpoints* Primários e Secundários de Eficácia às 12 semanas, comparativamente com o *baseline*

Primary and Key Secondary Endpoints	Placebo N = 114	37.5 mg JZP-110 N = 56	75 mg JZP-110 N = 58	150 mg JZP-110 N = 116	300 mg JZP-110 N = 115
Co-Primary Endpoints					
Change in MWT from Baseline to Wk 12					
LS Mean (SE)	0.21 (0.997)	4.74 (1.418)	9.08 (1.358)	10.96 (0.973)	12.99 (1.038)
LS Mean Difference	NA	4.53	8.87	10.74	12.77
95% CI	NA	(1.16, 7.90)	(5.59, 12.14)	(8.05, 13.44)	(10.00, 15.55)
P-Value	NA	0.0086	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Change in ESS Score from Baseline to Wk 12					
LS Mean (SE)	-3.3 (0.45)	-5.1 (0.64)	-5.0 (0.62)	-7.7 (0.44)	-7.9 (0.46)
Primary and Key Secondary Endpoints					
LS Mean Difference	NA	-1.9	-1.7	-4.5	-4.7
95% CI	NA	(-3.4, -0.3)	(-3.2, -0.2)	(-5.7, -3.2)	(-5.9, -3.4)
P-Value	NA	0.0161	0.0233	< 0.0001	< 0.0001
Key Secondary Endpoint					
PGIC: Subjects Reported Improved at Wk 12					
Subjects Improved (%)					
Yes	56 (49.1)	31 (55.4)	42 (72.4)	104 (89.7)	102 (88.7)
No	58 (50.9)	25 (44.6)	16 (27.6)	12 (10.3)	13 (11.3)
% Difference from Placebo (95% CI)	NA	6.2 (-9.69, 22.16)	23.3 (8.58, 38.01)	40.5 (29.81, 51.25)	39.6 (28.72, 50.42)
P-Value	NA	0.4447	0.0035	< 0.0001	< 0.0001

Note: P-value for MWT and ESS are based on MMRM model with change from baseline as response variable and fixed effect of treatment, visit, treatment by visit, randomization factor and covariate of baseline value. P-value of PGIC is based on Chi-square test. Percentage of subjects reported improved on PGIC is based on n, the number of subjects with non-missing value at Week 12.

CI = confidence interval; ESS = Epworth Sleepiness Scale; LS = least square; mITT = modified Intent-to-Treat; PGIC = Patients Global Impression of Change; MMRM = mixed model repeated measures; MWT = Maintenance of Wakefulness Test, NA = not applicable; SE = standard error; Wk = week

Source: Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.2.2.1, and Table 14.2.3.2.1

Fonte: Extraído de referência 17

Não se verificaram diferenças significativas na resposta ao solriamfetol entre os subgrupos de participantes com adesão ou sem adesão à terapia primária para AOS.

Figura 5. Resumo da análise primária da mudança na latência média do sono num teste de manutenção da vigília (MWT) às 12 semanas, comparativamente com o *baseline*

Table 17: Summary of Primary Analysis of Change in Maintenance of Wakefulness Test Mean Sleep Latency (in Minutes) from Baseline to Week 12 in Subgroups (mITT Population)

Subgroup Parameter Estimates	Placebo	37.5 mg JZP-110	75 mg JZP-110	150 mg JZP-110	300 mg JZP-110
Compliant Use of a Primary OSA Therapy					
N	80	39	42	80	83
Subgroup Parameter Estimates	Placebo	37.5 mg JZP-110	75 mg JZP-110	150 mg JZP-110	300 mg JZP-110
LS Mean (SE)	0.93 (1.233)	5.74 (1.741)	9.32 (1.671)	11.11 (1.211)	13.39 (1.238)
LS Mean Difference	NA	4.81	8.38	10.18	12.45
95% CI	NA	(0.61, 9.00)	(4.30, 12.47)	(6.78, 13.58)	(9.01, 15.89)
P-value vs. placebo	NA	0.0248	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Noncompliant Use of a Primary OSA Therapy					
N	34	17	16	36	32
LS Mean (SE)	-0.52 (1.602)	3.17 (2.370)	9.38 (2.244)	11.33 (1.539)	13.01 (1.774)
LS Mean Difference	NA	3.70	9.90	11.86	13.54
95% CI	NA	(-1.97, 9.36)	(4.44, 15.36)	(7.46, 16.26)	(8.80, 18.28)
P-value vs. placebo	NA	0.1986	0.0005	< 0.0001	< 0.0001

Note: Week 12 is the primary analysis visit. MWT sleep latency ranges from 0 to 40 minutes, with higher scores indicating greater ability to stay awake; a positive change from baseline represents improvement in the sleep latency (in minutes). Mixed model repeated measures (MMRM) with change from baseline as the response variable and fixed effect of treatment, visit, treatment by visit, randomization stratification factor (compliant and noncompliant use of primary OSA therapy), covariate of baseline, and UN variance covariance structure. In subgroup analyses by randomization stratification factor, stratification factor variable was removed from the MMRM model. Placebo estimates were based on primary analyses, instead of exploratory analyses (placebo vs. combined JZP-110). CI = confidence interval; LS = least square; mITT = modified intent to treat; MWT=Maintenance of Wakefulness Test; N = number of subjects within each treatment group. NA = not applicable; SE = standard error
Source: [Table 14.2.1.2.1](#)

Fonte: Extraído de referência 17

Sonolência excessiva diurna (crítico - 9)

A diferença média às 12 semanas, no que diz respeito à pontuação de ESS foi de -4,7 com solriamfetol 300mg, de -4,5 com solriamfetol 150mg ($p < 0,0001$), e de -1,7 ($p = 0,023$) e -1.9 ($P = 0,016$) para as doses de 75mg e 37,5mg, respetivamente, em comparação com a *baseline*.

O tratamento com solriamfetol resultou em reduções dependentes da dose na pontuação da ESS em relação ao placebo na Semana 1, que se mantiveram estáveis durante as 12 semanas do estudo. Essas reduções foram superiores ao placebo em todas as doses e em todos os momentos, exceto para a dose de 37,5 mg na Semana 8. Os tamanhos do efeito na Semana 12 foram 0,4, 0,4, 1,0 e 1,0 para solriamfetol 37,5 mg, 75 mg, 150 mg e 300 mg, respetivamente. As pontuações da ESS diminuíram em mais de sete pontos com as doses de 150 mg e 300 mg na Semana 12 ($P < 0,0001$), enquanto no grupo placebo a redução foi de 3,3 pontos.

Qualidade de vida (crítico - 9)**- FOSQ-10**

O solriamfetol melhorou o estado funcional de forma dependente da dose, com base na alteração desde a *baseline* até à semana 12, no questionário de sono específico FOSQ-10. As melhorias em comparação com o placebo foram estatisticamente significativas para a dose de 150 mg. A MCID para este questionário é de 1.8 pontos, pelo que mesmo esta melhoria é clinicamente incerta.

Figura 6. Análise da mudança na pontuação total de FOSQ-10, entre *baseline* e pós-*baseline*

Table 14.2.6.2 Analysis of Change in FOSQ-10 Total Score from Baseline to Post Baseline, Overall and in Subgroups (mITT Population)

Overall

Visit	Parameter Estimates	Placebo N=114	37.5 mg N=56	75 mg N=58	150 mg N=116	300 mg N=115	Combined JZP-110 N=345
Week 1	LS Mean (SE)	1.17 (0.243)	1.71 (0.344)	1.57 (0.339)	2.34 (0.241)	2.17 (0.243)	2.05 (0.145)
	LS Mean Difference		0.55	0.41	1.18	1.01	0.89
	95% CI		(-0.27, 1.37)	(-0.40, 1.22)	(0.52, 1.84)	(0.34, 1.67)	(0.34, 1.43)
	P-value		0.1904	0.3229	0.0005	0.0031	0.0015
Week 4	LS Mean (SE)	1.26 (0.234)	2.01 (0.336)	2.08 (0.327)	2.51 (0.231)	2.72 (0.238)	2.42 (0.141)
	LS Mean Difference		0.74	0.81	1.24	1.46	1.16
	95% CI		(-0.05, 1.54)	(0.04, 1.59)	(0.61, 1.88)	(0.82, 2.10)	(0.63, 1.68)
	P-value		0.0671	0.0405	0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Week 8	LS Mean (SE)	1.83 (0.242)	2.21 (0.349)	2.87 (0.334)	2.92 (0.237)	3.41 (0.249)	2.95 (0.146)
	LS Mean Difference		0.38	1.04	1.09	1.57	1.12
	95% CI		(-0.45, 1.20)	(0.24, 1.83)	(0.43, 1.75)	(0.90, 2.24)	(0.58, 1.66)
	P-value		0.3674	0.0113	0.0012	< 0.0001	< 0.0001
Week 12	LS Mean (SE)	1.72 (0.241)	1.99 (0.345)	2.47 (0.331)	2.95 (0.236)	3.19 (0.248)	2.78 (0.145)
	LS Mean Difference		0.26	0.75	1.22	1.47	1.06
	95% CI		(-0.55, 1.08)	(-0.04, 1.55)	(0.57, 1.88)	(0.80, 2.13)	(0.52, 1.60)
	P-value		0.5261	0.0638	0.0003	< 0.0001	0.0001

N = number of subjects within each treatment group.
 Week 12 is the primary analysis visit. NE=Not Estimable
 FOSQ-10=Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version
 FOSQ-10 total score = mean of non-missing 5 subscales (General Productivity, Activity Level, Vigilance, Social Outcomes, Intimacy and Sexual Relationship) multiplied by 5.
 FOSQ-10 total score ranges from 5-20, with lower scores indicating more difficulty, a positive change from baseline represents improvement in functional status.
 Mixed model repeated measures (MMRM) with change from baseline as the response variable and fixed effect of treatment, visit, treatment by visit, randomization stratification factor (compliant and non-compliant use of primary OSA therapy), covariate of baseline, and UN variance-covariance structure. In subgroup analyses by randomization stratification factor, stratification factor variable is removed from the MMRM model. Placebo estimates are based on primary analyses, instead of exploratory analyses (placebo vs. combined JZP-110).
 Source: Reference Listing 16.2.6.4
 Program Name: t-14-02-06-02.sas

Table Generation: 25APR2017 23:41

Fonte: Extraído de referência 17

- SF-36v2

A dose de 150 mg de solriamfetol apresentou melhorias estatisticamente significativas nos scores do *Physical Component Summary* (PCS) na semana 12. As alterações nos scores do *Mental Component Summary* (MCS), para as doses de 37,5 mg, 75 mg e 150 mg, foram semelhantes, mas só a dose de 150 mg atingiu significância estatística em relação ao placebo. As alterações não ultrapassaram a diferença mínima clinicamente importante (MCID).

Figura 7. Análise da alteração nos scores do *Physical Component Summary (PCS)*, entre *baseline* e *pós-baseline*

Table 14.2.7.2 Analysis of Change in SF-36v2 8 Domain Scores and Physical Component Summary (PCS) Score, and Mental Component Summary (MCS) Score from Baseline to Post Baseline (mITT Population)

Domain/Summary Scores	Parameter Estimates	Placebo N=114	37.5 mg N=56	75 mg N=58	150 mg N=116	300 mg N=115	Combined JZP-110 N=345
Physical Component Summary (PCS) Score							
Week 4	LS Mean (SE)	0.28 (0.553)	1.03 (0.801)	1.47 (0.772)	2.59 (0.546)	2.90 (0.566)	2.26 (0.335)
	LS Mean Difference		0.75	1.20	2.31	2.62	1.98
	95% CI		(-1.13, 2.64)	(-0.64, 3.03)	(0.82, 3.81)	(1.11, 4.14)	(0.75, 3.21)
	P-value		0.4325	0.2011	0.0025	0.0007	0.0017
Week 8	LS Mean (SE)	1.81 (0.600)	2.42 (0.870)	2.57 (0.827)	3.37 (0.587)	2.86 (0.623)	2.93 (0.360)
	LS Mean Difference		0.62	0.76	1.56	1.05	1.12
	95% CI		(-1.44, 2.67)	(-1.22, 2.75)	(-0.06, 3.18)	(-0.61, 2.72)	(-0.21, 2.46)
	P-value		0.5544	0.4493	0.0594	0.2158	0.0996
Week 12	LS Mean (SE)	1.43 (0.608)	1.64 (0.876)	1.99 (0.838)	3.50 (0.598)	3.34 (0.630)	2.89 (0.366)
	LS Mean Difference		0.21	0.56	2.07	1.91	1.46
	95% CI		(-1.87, 2.28)	(-1.45, 2.56)	(0.42, 3.72)	(0.22, 3.59)	(0.10, 2.82)
	P-value		0.8450	0.5867	0.0140	0.0269	0.0355

N = number of subjects within each treatment group.

Week 12 is the primary analysis visit. SF-36v2 = 36-Item Short Form Health Survey Version 2;

Mixed model repeated measures (MMRM) with change from baseline as the response variable and fixed effect of treatment, visit, treatment by visit, randomization stratification factor (compliant and non-compliant use of primary OSA therapy), covariate of baseline, and UN variance-covariance structure. Placebo estimates are based on primary analyses, instead of exploratory analyses (placebo vs. combined JZP-110).

Source: Reference Listing 16.2.6.5

Program Name: t-14-02-07-02.sas

Table Generation: 25APR2017 23:41

Fonte: Extraído de referência 17

Figura 8. Análise da alteração nos scores do *Mental Component Summary (MCS)*, entre *baseline* e *pós-baseline*

Table 14.2.7.2 Analysis of Change in SF-36v2 8 Domain Scores and Physical Component Summary (PCS) Score, and Mental Component Summary (MCS) Score from Baseline to Post Baseline (mITT Population)

Domain/Summary Scores	Parameter Estimates	Placebo N=114	37.5 mg N=56	75 mg N=58	150 mg N=116	300 mg N=115	Combined JZP-110 N=345
Mental Component Summary (MCS) Score							
Week 4	LS Mean (SE)	2.25 (0.606)	1.92 (0.878)	2.59 (0.846)	2.59 (0.598)	2.23 (0.621)	2.37 (0.366)
	LS Mean Difference		-0.33	0.33	0.34	-0.02	0.11
	95% CI		(-2.40, 1.73)	(-1.68, 2.35)	(-1.31, 1.98)	(-1.68, 1.65)	(-1.23, 1.46)
	P-value		0.7522	0.7451	0.6869	0.9816	0.8678
Week 8	LS Mean (SE)	1.56 (0.702)	2.76 (1.019)	2.58 (0.968)	2.78 (0.686)	1.91 (0.730)	2.47 (0.419)
	LS Mean Difference		1.20	1.02	1.22	0.35	0.91
	95% CI		(-1.20, 3.61)	(-1.30, 3.35)	(-0.68, 3.13)	(-1.61, 2.30)	(-0.66, 2.47)
	P-value		0.3262	0.3885	0.2064	0.7258	0.2542
Week 12	LS Mean (SE)	1.05 (0.703)	2.65 (1.012)	2.94 (0.965)	3.10 (0.691)	2.12 (0.731)	2.69 (0.419)
	LS Mean Difference		1.60	1.89	2.05	1.08	1.64
	95% CI		(-0.80, 4.00)	(-0.43, 4.22)	(0.14, 3.96)	(-0.88, 3.04)	(0.07, 3.21)
	P-value		0.1904	0.1097	0.0354	0.2812	0.0401

N = number of subjects within each treatment group.

Week 12 is the primary analysis visit. SF-36v2 = 36-Item Short Form Health Survey Version 2;

Mixed model repeated measures (MMRM) with change from baseline as the response variable and fixed effect of treatment, visit, treatment by visit, randomization stratification factor (compliant and non-compliant use of primary OSA therapy), covariate of baseline, and UN variance-covariance structure. Placebo estimates are based on primary analyses, instead of exploratory analyses (placebo vs. combined JZP-110).

Source: Reference Listing 16.2.6.5

Program Name: t-14-02-07-02.sas

Table Generation: 25APR2017 23:41

Fonte: Extraído de referência 17

- EQ-5D-5L

Os efeitos do solriamfetol no EQ-5D VAS pareceram ser dependentes da dose. Durante o estudo, não se verificou diferenças estatisticamente significativas nas dimensões de mobilidade, autocuidado, atividades diárias e dor/desconforto do EQ-5D-5L com qualquer dose de solriamfetol em comparação com o placebo.

Atividade funcional (importante - 5)**- Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem (WPAI:SHP)**

As doses de 150 mg e 300 mg de solriamfetol foram mais eficazes em reduzir o comprometimento no trabalho e nas atividades fora do trabalho, em comparação com o placebo. Contudo, não houve alterações consistentes na quantidade de tempo de trabalho perdido devido ao problema com o tratamento. Isto significa que o tratamento melhorou a eficácia e a capacidade de realizar atividades, apesar da AOS, mas não teve impacto significativo no absentismo laboral.

Figura 9. Análise da alteração nos endpoints de Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem, entre baseline e pós-baseline

Table 14.2.11.2 Analysis of Change in WPAI:SHP Endpoints from Baseline to Post Baseline (mITT Population)

Endpoint Visit	Parameter Estimates	Placebo N=114	37.5 mg N=56	75 mg N=58	150 mg N=116	300 mg N=115	Combined JZP-110 N=345
Percent work time missed due to problem							
Week 1	LS Mean (SE)	-1.56 (0.849)	-1.07 (1.285)	-0.98 (1.159)	-0.48 (0.801)	-1.47 (0.811)	-0.98 (0.486)
	LS Mean Difference		0.49	0.58	1.08	0.09	0.58
	95% CI		(-2.53, 3.50)	(-2.22, 3.38)	(-1.19, 3.35)	(-2.19, 2.37)	(-1.31, 2.46)
	P-value		0.7515	0.6851	0.3499	0.9394	0.5485
Week 4	LS Mean (SE)	-1.64 (0.725)	-1.01 (1.122)	-1.26 (0.975)	-0.93 (0.678)	-2.74 (0.693)	-1.62 (0.420)
	LS Mean Difference		0.64	0.38	0.71	-1.10	0.02
	95% CI		(-1.97, 3.25)	(-1.98, 2.74)	(-1.20, 2.63)	(-3.04, 0.83)	(-1.59, 1.62)
	P-value		0.6311	0.7500	0.4639	0.2633	0.9844
Week 8	LS Mean (SE)	-0.29 (1.151)	-0.18 (1.824)	-2.64 (1.533)	-0.37 (1.063)	-0.06 (1.112)	-0.66 (0.651)
	LS Mean Difference		0.11	-2.35	-0.08	0.23	-0.37
	95% CI		(-4.12, 4.34)	(-6.10, 1.41)	(-3.14, 2.98)	(-2.90, 3.35)	(-2.94, 2.21)
	P-value		0.9595	0.2199	0.9577	0.8860	0.7785
Week 12	LS Mean (SE)	0.27 (1.102)	-1.95 (1.741)	-2.00 (1.473)	-0.58 (1.021)	-1.94 (1.065)	-1.46 (0.624)
	LS Mean Difference		-2.21	-2.27	-0.85	-2.20	-1.72
	95% CI		(-6.25, 1.83)	(-5.87, 1.33)	(-3.78, 2.09)	(-5.19, 0.79)	(-4.18, 0.74)
	P-value		0.2826	0.2157	0.5703	0.1489	0.1692

N = number of subjects within each treatment group.
 Week 12 is the primary analysis visit.
 WPAI:SHP Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem V2.0
 Mixed model repeated measures (MMRM) with change from baseline as the response variable and fixed effect of treatment, visit, treatment by visit, randomization stratification factor (compliant and non-compliant use of primary OSA therapy), covariate of baseline, and UN variance-covariance structure. Placebo estimates are based on primary analyses, instead of exploratory analyses (placebo vs. combined JZP-110).
 Source: Reference Listing 16.2.6.7
 Program Name: t-14-02-11-02.sas Table Generation: 25APR2017 23:47

Fonte: Extraído de referência 17

Resultados de Segurança

A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas com base em eventos adversos, sinais vitais, eletrocardiogramas e exames laboratoriais. Nos dias de avaliação do MWT, medições de pressão arterial e frequência cardíaca foram colhidas em sete momentos. O risco de suicídio foi avaliado em cada visita do estudo usando a Escala de Classificação da Gravidade de Suicídio de Columbia (C-SSRS). Os eventos adversos foram o motivo mais comum para desistência do estudo (5,1%).

A adesão média ao tratamento com o medicamento do estudo foi elevada, com 97,2% das doses programadas tomadas.

Figura 10. Eventos adversos

Table 31: Overview of Adverse Events

Number (%) of Subjects with	Placebo N = 119	37.5 mg JZP-110 N = 58	75 mg JZP-110 N = 62	150 mg JZP-110 N = 117	300 mg JZP-110 N = 118	Combined JZP-110 N = 355
Any TEAEs	57 (47.9)	37 (63.8)	30 (48.4)	83 (70.9)	91 (77.1)	241 (67.9)
Related or Suspected to be Related to Study Drug	20 (16.8)	14 (24.1)	18 (29.0)	43 (36.8)	55 (46.6)	130 (36.6)
Related or Suspected to be Related to Procedure	0	0	0	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (0.8)
Any Serious TEAEs	2 (1.7)	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0	3 (0.8)
Related or Suspected to be Related to Study Drug	0	0	0	0	0	0
Related or Suspected to be Related to Procedure	0	0	0	0	0	0
Any Fatal TEAEs	0	0	0	0	0	0
Maximum Severity of TEAEs						
Mild	36 (30.3)	22 (37.9)	19 (30.6)	51 (43.6)	41 (34.7)	133 (37.5)
Moderate	17 (14.3)	13 (22.4)	10 (16.1)	28 (23.9)	44 (37.3)	95 (26.8)
Severe	4 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.6)	4 (3.4)	6 (5.1)	13 (3.7)
Any TEAEs Leading to Study Drug Interruption	2 (1.7)	2 (3.4)	1 (1.6)	5 (4.3)	6 (5.1)	14 (3.9)
Related or Suspected to be Related to Study Drug	0	1 (1.7)	0	1 (0.9)	4 (3.4)	6 (1.7)
Related or Suspected to be Related to Procedure	0	0	0	0	0	0
Any TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal and Withdrawal from the Study	4 (3.4)	3 (5.2)	2 (3.2)	5 (4.3)	15 (12.7)	25 (7.0)
Related or Suspected to be Related to Study Drug	3 (2.5)	1 (1.7)	2 (3.2)	4 (3.4)	13 (11.0)	20 (5.6)
Related or Suspected to be Related to Procedure	0	0	0	0	0	0

Note: Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0. Percentages are based on N, number of subjects within each treatment group. A TEAE was defined as an AE that either began after the first dose of study drug or worsened after the first dose of study drug.

AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: Table 14.3.1.1.1

Fonte: Extraído de referência 17

Mortalidade (crítico - 9)

Não foram registadas mortes em qualquer dos grupos.

Eventos Adversos Graves grau 3 e 4 (crítico - 8)

Sete eventos adversos graves foram relatados em cinco participantes: dois (1,7%) no grupo placebo (bócio em um participante; acidente de veículo, dor nas costas e ciática em outro participante) e três

(0,8%) no grupo solriamfetol (um participante com obstrução do ducto biliar e outro com endocardite estreptocócica no grupo de 37,5 mg de solriamfetol, além de um com hiperglicemia no grupo de 150 mg de solriamfetol); nenhum desses eventos foi considerado pelo investigador como relacionado ao medicamento do estudo.

Descontinuação da terapêutica por toxicidade (crítico - 8)

Os eventos que levaram à descontinuação do estudo em participantes que receberam solriamfetol foram: ansiedade (quatro participantes), sensação de nervosismo (quatro participantes), náuseas (três participantes), tontura (três participantes) e desconforto no peito (três participantes).

Taxa de Eventos Adversos (importante - 6)

A incidência de eventos adversos foi maior com o solriamfetol (67,9%) do que com o placebo (47,9%), e a incidência de eventos adversos e descontinuações causadas por eventos adversos foi geralmente dependente da dose.

Na maioria dos participantes, os eventos adversos foram de gravidade leve ou moderada nos grupos de placebo (93,0%) e de solriamfetol (94,6%).

Os eventos adversos mais frequentemente relatados com o solriamfetol, definidos como ocorrendo em 5% ou mais dos participantes em qualquer grupo de tratamento, incluíram: dor de cabeça (10,1%), náuseas (7,9%), diminuição do apetite (7,6%), ansiedade (7,0%) e nasofaringite (5,1%); a maioria desses eventos foi dependente da dose. A insônia foi relatada em dois participantes que recebiam placebo (1,7%), e em um (1,7%), 0 (0%), três (2,6%) e 11 (9,3%) participantes recebendo solriamfetol 37,5, 75, 150 e 300 mg, respectivamente. Todos os eventos de insônia foram de gravidade leve ou moderada, mas levaram à interrupção do estudo em um participante e à retirada do estudo em outro participante, ambos recebendo solriamfetol 300 mg.

Dois participantes no grupo placebo (1,7%) e um no grupo de solriamfetol 300 mg (0,9%) relataram ideação suicida na Escala de Avaliação da Severidade do Suicídio de Columbia. Não houve relatos de comportamento suicida.

Na Semana 12, os sinais vitais colhidos em sete momentos ao longo do dia, desde pré-dose até 9 horas após a dose mostraram pequenas aumentos médios (intervalo de confiança de 95% [IC]) em relação à linha de base na pressão arterial, com os maiores valores na dose de 300 mg de solriamfetol (2,5 [IC 95%, 0,4–4,6] e 1,5 [0,3–2,7] mmHg para sistólica e diastólica, respectivamente), em comparação com

mudanças mínimas com o placebo ($-0,2$ [IC 95%, $-1,7$ a $1,4$] mmHg sistólica; $0,0$ [IC 95%, $-0,9$ a $1,0$] mmHg diastólica).

Pequenos efeitos médios dependentes da dose foram observados na frequência cardíaca com solriamfetol 150 e 300 mg (aumentos de $2,2$ [IC 95%, $1,0-3,4$] e $2,9$ [IC 95%, $1,7-4,1$] batimentos por minuto, respectivamente, em comparação com $0,1$ [IC 95%, $-0,9$ a $1,1$] batimentos por minuto com placebo).

Não foram observados efeitos aparentes do solriamfetol na pressão arterial ou na frequência cardíaca nas medições de sinais vitais pré-dose na Semana 12.

As avaliações laboratoriais não indicaram efeitos de relevância clínica relacionados ao solriamfetol, e não foram observadas arritmias clinicamente significativas ou alterações morfológicas na eletrocardiografia.

A principal limitação deste estudo foi a duração de 12 semanas, o que limita a capacidade de avaliar os resultados a longo prazo relacionados à segurança e eficácia, incluindo quaisquer potenciais consequências cardiovasculares a longo prazo.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sonolência excessiva diurna (crítico - 9)

A diferença média às 12 semanas, no que diz respeito à pontuação de ESS foi de -4,7 com solriamfetol 300mg, de -4,5 com solriamfetol 150mg ($p < 0,0001$), e de -1,7 ($p = 0,023$) e -1.9 ($P = 0,016$) para as doses de 75mg e 37,5mg, respetivamente, em comparação com a *baseline*.

O tratamento com solriamfetol resultou em reduções dependentes da dose na pontuação da ESS em relação ao placebo na Semana 1, que se mantiveram estáveis durante as 12 semanas do estudo. Essas reduções foram superiores ao placebo em todas as doses e em todos os momentos, exceto para a dose de 37,5 mg na Semana 8. Os tamanhos do efeito na Semana 12 foram 0,4, 0,4, 1,0 e 1,0 para solriamfetol 37,5 mg, 75 mg, 150 mg e 300 mg, respetivamente. As pontuações da ESS diminuíram em mais de sete pontos com as doses de 150 mg e 300 mg na Semana 12 ($P < 0,0001$), enquanto no grupo placebo a redução foi de 3,3 pontos.

Neste ensaio, a maioria dos participantes (cerca de 70%, 69,7% dos participantes no grupo placebo e 73,5% no grupo solriamfetol) usavam uma terapia primária para AOS.

Qualidade de vida (crítico - 9)

O solriamfetol melhorou o estado funcional de forma dependente da dose, com base na alteração desde a *baseline* até à semana 12, no questionário de sono específico FOSQ-10. As melhorias em comparação com o placebo foram estatisticamente significativas para a dose de 150 mg. A MCID para este questionário é de 1.8 pontos, pelo que mesmo esta melhoria é clinicamente incerta.

A dose de 150 mg de solriamfetol apresentou melhorias estatisticamente significativas nos scores do *Physical Component Summary* (PCS) do - SF-36v2 na semana 12. As alterações nos scores do *Mental Component Summary* (MCS), para as doses de 37,5 mg, 75 mg e 150 mg, foram semelhantes, mas só a dose de 150 mg atingiu significância estatística em relação ao placebo. As alterações não ultrapassaram a diferença mínima clinicamente importante (MCID).

Durante o estudo, não se verificou diferenças estatisticamente significativas nas dimensões de mobilidade, autocuidado, atividades diárias e dor/desconforto do EQ-5D-5L com qualquer dose de solriamfetol em comparação com o placebo.

Atividade funcional (importante - 5)

As doses de 150 mg e 300 mg de solriamfetol foram mais eficazes em reduzir o comprometimento no trabalho e nas atividades fora do trabalho, em comparação com o placebo, no *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem (WPAI:SHP)*.

Contudo, não houve alterações consistentes na quantidade de tempo de trabalho perdido devido ao problema com o tratamento. Isto significa que o tratamento melhorou a eficácia e a capacidade de realizar atividades, apesar da AOS, mas não teve impacto significativo no absentismo laboral.

Mortalidade relacionada com o tratamento (crítico - 9)

Não foram registradas mortes em qualquer dos grupos.

Eventos Adversos Graves grau 3 e 4 (crítico - 8)

Sete eventos adversos graves foram relatados em cinco participantes: dois (1,7%) no grupo placebo (bócio em um participante; acidente de veículo, dor nas costas e ciática em outro participante) e três (0,8%) no grupo solriamfetol (um participante com obstrução do ducto biliar e outro com endocardite estreptocócica no grupo de 37,5 mg de solriamfetol, além de um com hiperglicemia no grupo de 150 mg de solriamfetol); nenhum desses eventos foi considerado pelo investigador como relacionado ao medicamento do estudo.

Descontinuação da terapêutica por toxicidade (crítico - 8)

Os eventos que levaram à descontinuação do estudo em participantes que receberam solriamfetol foram: ansiedade (quatro participantes), sensação de nervosismo (quatro participantes), náuseas (três participantes), tontura (três participantes) e desconforto no peito (três participantes).

Taxa de Eventos Adversos (importante - 6) e Eventos adversos graves (crítico - 8)

A incidência de eventos adversos foi maior com o solriamfetol (67,9%) do que com o placebo (47,9%), e a incidência de eventos adversos e descontinuações causadas por eventos adversos foi geralmente dependente da dose.

Na maioria dos participantes, os eventos adversos foram de gravidade leve ou moderada nos grupos de placebo (93,0%) e de solriamfetol (94,6%).

Os eventos adversos mais frequentemente relatados com o solriamfetol, definidos como ocorrendo em 5% ou mais dos participantes em qualquer grupo de tratamento, incluíram: dor de cabeça (10,1%), náuseas (7,9%), diminuição do apetite (7,6%), ansiedade (7,0%) e nasofaringite (5,1%); a maioria desses eventos foi dependente da dose. A insônia foi relatada em dois participantes que recebiam placebo (1,7%), e em um (1,7%), 0 (0%), três (2,6%) e 11 (9,3%) participantes recebendo solriamfetol 37,5, 75, 150 e 300 mg, respectivamente. Todos os eventos de insônia foram de gravidade leve ou moderada, mas levaram à interrupção do estudo em um participante e à retirada do estudo em outro participante, ambos recebendo solriamfetol 300 mg.

Dois participantes no grupo placebo (1,7%) e um no grupo de solriamfetol 300 mg (0,9%) relataram ideação suicida na Escala de Avaliação da Severidade do Suicídio de Columbia. Não houve relatos de comportamento suicida.

Na Semana 12, os sinais vitais colhidos em sete momentos ao longo do dia, desde pré-dose até 9 horas após a dose mostraram pequenas aumentos médios (intervalo de confiança de 95% [IC]) em relação à linha de base na pressão arterial, com os maiores valores na dose de 300 mg de solriamfetol (2,5 [IC 95%, 0,4–4,6] e 1,5 [0,3–2,7] mmHg para sistólica e diastólica, respectivamente), em comparação com mudanças mínimas com o placebo (–0,2 [IC 95%, –1,7 a 1,4] mmHg sistólica; 0,0 [IC 95%, –0,9 a 1,0] mmHg diastólica).

Pequenos efeitos médios dependentes da dose foram observados na frequência cardíaca com solriamfetol 150 e 300 mg (aumentos de 2,2 [IC 95%, 1,0–3,4] e 2,9 [IC 95%, 1,7–4,1] batimentos por minuto, respectivamente, em comparação com 0,1 [IC 95%, –0,9 a 1,1] batimentos por minuto com placebo).

Não foram observados efeitos aparentes do solriamfetol na pressão arterial ou na frequência cardíaca nas medições de sinais vitais pré-dose na Semana 12.

As avaliações laboratoriais não indicaram efeitos de relevância clínica relacionados ao solriamfetol, e não foram observadas arritmias clinicamente significativas ou alterações morfológicas na eletrocardiografia.

Tabela 4: Resumo das medidas de resultado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sonolência excessiva diurna (Escala validadas, ex: Escalas ESS, CGI-S, MSLT, MWT e SART)	9	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Indicativo	Não quantificável por incluir doentes sem terapêutica primária para a AOS
Qualidade de vida	9	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem significado estatístico em 2 de 3 escalas
Atividade funcional (condução, atividade de lazer, trabalho)	5	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Sugestivo	
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem teste formal
Taxa de interrupção da terapêutica por eventos adversos	8	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem teste formal
Taxa de eventos adversos G3 - G4	8	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem teste formal
Taxa de eventos adversos	6	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem teste formal

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés dos ensaios incluídos e a qualidade de evidência de acordo com a metodologia GRADE.

Tabela 5: Risco de viés

Risco de viés					
Estudo	Alocação oculta adequada	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros
Ensaio Tones 3	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

Tabela 6: Qualidade da evidência

Outcomes	Risco de viés	Inconsistência	Comparação indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>		Estudos
Sonolência excessiva diurna (Escala validada, ex: Escalas ESS, CGI-S, MSLT, MWT e SART)	Não grave	NA	Grave ^a	Não grave	Não grave	Moderada	Crítico	9	1
Qualidade de vida	Não grave	NA	Grave ^a	Muito grave	Não grave	Muito Baixa	Crítico	9	1
Atividade funcional (condução, atividade de lazer, trabalho)	Não grave	NA	Grave ^a	Grave ^b	Não grave	Baixa	Importante	5	1
Mortalidade relacionada com o tratamento	Não grave	NA	Grave ^a	Muito grave ^c	Não grave	Muito baixa	Critico	9	1
Taxa de interrupção da terapêutica por eventos adversos	Não grave	NA	Grave ^a	Muito grave ^c	Não grave	Muito baixa	Critico	8	1
Taxa de eventos adversos G3 - G4	Não grave	NA	Grave ^a	Muito grave ^c	Não grave	Muito baixa	Crítico	8	1
Taxa de eventos adversos	Não grave	NA	Grave ^a	Grave ^c	Não grave	Baixa	Importante	6	1

- a) População não completamente representativa da indicação em avaliação, incluindo doentes sem terapêutica primária;
- b) sem diferenças significativas no absentismo laboral;
- c) eventos raros, sem teste comparativo formal.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do solriamfetol na indicação “para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva (SDE) em doentes adultos com apneia obstrutiva do sono (AOS) cuja SDE não foi satisfatoriamente tratada pela terapêutica primária para a AOS, como pressão positiva contínua de ar (CPAP)”.

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo TONES 3, que foi indicativo de superioridade do solriamfetol face ao comparador melhores cuidados de suporte.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No TONES 3, relativamente à sonolência diurna, a diferença média às 12 semanas no que diz respeito à pontuação de ESS foi de -4,7 com solriamfetol 300mg, de -4,5 com solriamfetol 150mg ($p < 0,0001$), e de -1,7 ($p = 0,023$) e -1.9 ($P = 0,016$) para as doses de 75mg e 37,5mg, respetivamente, em comparação com a *baseline*.
- Neste ensaio, a maioria dos participantes (cerca de 70%, 69,7% dos participantes no grupo placebo e 73,5% no grupo solriamfetol) usavam uma terapia primária para AOS.
- Em termos de qualidade de vida, verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa face a placebo apenas para a dose de 150mg, no questionário de sono específico FOSQ-10, contudo a MCID para este questionário é de 1,8 pontos, pelo que mesmo esta melhoria é clinicamente incerta. Não se verificaram melhorias estatisticamente significativas no questionário SF-36v2 global ou EQ-5D-5L.
- A incidência de eventos adversos foi maior com o solriamfetol (67,9%) do que com o placebo (47,9%), e a incidência de eventos adversos e descontinuações causadas por eventos adversos foi geralmente dependente da dose.
- Na maioria dos participantes, os eventos adversos foram de gravidade leve ou moderada nos grupos de placebo (93,0%) e de solriamfetol (94,6%).
- Os eventos adversos mais frequentemente relatados com o solriamfetol, definidos como ocorrendo em 5% ou mais dos participantes em qualquer grupo de tratamento, incluíram: dor de cabeça (10,1%), náuseas (7,9%), diminuição do apetite (7,6%), ansiedade (7,0%) e

nasofaringite (5,1%); a maioria desses eventos foi dependente da dose. A insónia foi relatada em dois participantes que recebiam placebo (1,7%), e em um (1,7%), 0 (0%), três (2,6%) e 11 (9,3%) participantes recebendo solriamfetol 37,5, 75, 150 e 300 mg, respetivamente. Todos os eventos de insónia foram de gravidade leve ou moderada, mas levaram à interrupção do estudo em um participante e à retirada do estudo em outro participante, ambos recebendo solriamfetol 300 mg.

Tabela 7: Resumo da avaliação global de benefício

	População	Intervenção	Comparador	Valor Terapêutico Acrescentado
1	Doentes adultos com apneia obstrutiva do sono (AOS) cuja SDE não foi satisfatoriamente tratada pela terapêutica primária para a AOS, como pressão positiva contínua de ar (CPAP).	Solriamfetol	Melhores cuidados de suporte	VTA não quantificável provado

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do solriamfetol na indicação “para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva (SDE) em doentes adultos com apneia obstrutiva do sono (AOS) cuja SDE não foi satisfatoriamente tratada pela terapêutica primária para a AOS, como pressão positiva contínua de ar (CPAP)”.

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo TONES 3, que foi indicativo de superioridade do solriamfetol face ao comparador melhores cuidados de suporte.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No TONES 3, relativamente à sonolência diurna, a diferença média às 12 semanas no que diz respeito à pontuação de ESS foi de -4,7 com solriamfetol 300mg, de -4,5 com solriamfetol 150mg ($p < 0,0001$), e de -1,7 ($p = 0,023$) e -1.9 ($P = 0,016$) para as doses de 75mg e 37,5mg, respetivamente, em comparação com a *baseline*.

- Neste ensaio, a maioria dos participantes (cerca de 70%, 69,7% dos participantes no grupo placebo e 73,5% no grupo solriamfetol) usavam uma terapia primária para AOS.
- Em termos de qualidade de vida, verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa face a placebo apenas para a dose de 150mg, no questionário de sono específico FOSQ-10, contudo a MCID para este questionário é de 1,8 pontos, pelo que mesmo esta melhoria é clinicamente incerta. Não se verificaram melhorias estatisticamente significativas no questionário SF-36v2 global ou EQ-5D-5L.
- A incidência de eventos adversos foi maior com o solriamfetol (67,9%) do que com o placebo (47,9%), e a incidência de eventos adversos e descontinuações causadas por eventos adversos foi geralmente dependente da dose.
- Na maioria dos participantes, os eventos adversos foram de gravidade leve ou moderada nos grupos de placebo (93,0%) e de solriamfetol (94,6%).
- Os eventos adversos mais frequentemente relatados com o solriamfetol, definidos como ocorrendo em 5% ou mais dos participantes em qualquer grupo de tratamento, incluíram: dor de cabeça (10,1%), náuseas (7,9%), diminuição do apetite (7,6%), ansiedade (7,0%) e nasofaringite (5,1%); a maioria desses eventos foi dependente da dose. A insónia foi relatada em dois participantes que recebiam placebo (1,7%), e em um (1,7%), 0 (0%), três (2,6%) e 11 (9,3%) participantes recebendo solriamfetol 37,5, 75, 150 e 300 mg, respetivamente. Todos os eventos de insónia foram de gravidade leve ou moderada, mas levaram à interrupção do estudo em um participante e à retirada do estudo em outro participante, ambos recebendo solriamfetol 300 mg.

10. Avaliação económica

Após os resultados da avaliação farmacoterapêutica, o Titular de AIM submeteu para os devidos efeitos um Estudo Económico (EAEM) de acordo com as orientações legais em vigor.

O Titular de AIM solicitou durante a avaliação económica a desistência do pedido de avaliação prévia, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do solriamfetol na indicação “para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva (SDE) em doentes adultos com apneia obstrutiva do sono (AOS) cuja SDE não foi satisfatoriamente tratada pela terapêutica primária para a AOS, como pressão positiva contínua de ar (CPAP)”.

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo TONES 3, que foi indicativo de superioridade do solriamfetol face ao comparador melhores cuidados de suporte.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No TONES 3, relativamente à sonolência diurna, a diferença média às 12 semanas no que diz respeito à pontuação de ESS foi de -4,7 com solriamfetol 300mg, de -4,5 com solriamfetol 150mg ($p < 0,0001$), e de -1,7 ($p = 0,023$) e -1.9 ($P = 0,016$) para as doses de 75mg e 37,5mg, respetivamente, em comparação com a *baseline*.
- Neste ensaio, a maioria dos participantes (cerca de 70%, 69,7% dos participantes no grupo placebo e 73,5% no grupo solriamfetol) usavam uma terapia primária para AOS.
- Em termos de qualidade de vida, verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa face a placebo apenas para a dose de 150mg, no questionário de sono específico FOSQ-10, contudo a MCID para este questionário é de 1,8 pontos, pelo que mesmo esta melhoria é clinicamente incerta. Não se verificaram melhorias estatisticamente significativas no questionário SF-36v2 global ou EQ-5D-5L.
- A incidência de eventos adversos foi maior com o solriamfetol (67,9%) do que com o placebo (47,9%), e a incidência de eventos adversos e descontinuações causadas por eventos adversos foi geralmente dependente da dose.
- Na maioria dos participantes, os eventos adversos foram de gravidade leve ou moderada nos grupos de placebo (93,0%) e de solriamfetol (94,6%).
- Os eventos adversos mais frequentemente relatados com o solriamfetol, definidos como ocorrendo em 5% ou mais dos participantes em qualquer grupo de tratamento, incluíram: dor de cabeça (10,1%), náuseas (7,9%), diminuição do apetite (7,6%), ansiedade (7,0%) e

nasofaringite (5,1%); a maioria desses eventos foi dependente da dose. A insónia foi relatada em dois participantes que recebiam placebo (1,7%), e em um (1,7%), 0 (0%), três (2,6%) e 11 (9,3%) participantes recebendo solriamfetol 37,5, 75, 150 e 300 mg, respetivamente. Todos os eventos de insónia foram de gravidade leve ou moderada, mas levaram à interrupção do estudo em um participante e à retirada do estudo em outro participante, ambos recebendo solriamfetol 300 mg.

O Titular de AIM solicitou durante a avaliação económica a desistência do pedido de avaliação prévia, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

12. Referências bibliográficas

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, text revision, American Academy of Sleep Medicine, 2023.
2. Bassetti, Claudio LA, et al. "European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children." *European journal of neurology* 28.9 (2021): 2815-2830.
3. DynaMed. Excessive Daytime Sleepiness - Approach to the Patient. EBSCO Information Services. Acedido 28 de maio de 2024. <https://www.dynamed.com/approach-to/excessive-daytime-sleepiness-approach-to-the-patient>
4. INFARMED, I.P., Boletim de Farmacovigilância, n.º 3, Volume 14, 3.º trimestre (2010). (acedido a 23 de maio de 2024, em https://www.infarmed.pt/documents/15786/1278405/farmacovigilancia_3_trim_port.pdf/93aef021-1eb9-4271-a37b-48a844dfb28f?version=1.1)
5. Kapella, Mary C., et al. "Health-related stigma as a determinant of functioning in young adults with narcolepsy." *PloS one* 10.4 (2015): e0122478.
6. Kornum, Birgitte R., et al. "Narcolepsy." *Nature reviews Disease primers* 3.1 (2017): 1-19.
7. Maski, Kiran, et al. "Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 17.9 (2021): 1881-1893.
8. Modafinil, Anexo I- "Lista de nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos, via de administração, titulares das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados Membros" (acedido a 23 de maio de 2024, em

https://www.infarmed.pt/documents/15786/1886316/Anexos_Modafinil.pdf/48f5c314-48e4-418c-a3c7-5a970156ade4

9. Ohayon, M. M., et al. "Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population." *Neurology* 58.12 (2002): 1826-1833.
10. Randerath, Winfried, et al. "European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea." *European Respiratory Review* 30.162 (2021).
11. Resumo das Características do Medicamento Wakix (Pitolisant).
12. Resumo das Características do Medicamento Modiodal (modafinil).
13. Resumo das Características do Medicamento Sunosi (solriamfetol).
14. Rodrigues, Ana Paula, et al. "Obstructive sleep apnea: epidemiology and portuguese patients profile." *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)* 23.2 (2017): 57-61.
15. Senaratna, Chamara V., et al. "Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review." *Sleep medicine reviews* 34 (2017): 70-81.
16. Zoccoli, Giovanna, Roberto Amici, and Alessandro Silvani. "The hypothalamus and its functions." *Narcolepsy: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment* (2011): 191-203.
17. Titular de AIM. Tones 3 (14-003) Study. Clinical Study Report
18. Titular de AIM. Tones 5 (14-005) Study. Clinical Study Report
19. Titular de AIM. Dossier farmacoterapêutico.