

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-326/V1/20122024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de daridorexant (Quviviq®) en el tratamiento de pacientes adultos con insomnio caracterizado por presencia de síntomas durante al menos 3 meses e impacto considerable en la actividad diurna

Fecha de publicación: 20 de diciembre de 2024

Índice

Introducción.....	1
Daridorexant (Quviviq®)	2
Farmacología	2
Eficacia	2
Seguridad	5
Discusión	6
Conclusión.....	8
Grupo de expertos	9
Anexo.....	10
Referencias.....	12

Introducción

El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM), en su quinta edición (DSM-V, 2013)(1), describe el insomnio crónico como un trastorno caracterizado por una “predominante insatisfacción por la cantidad o la calidad del sueño, asociada a uno (o más) de los síntomas siguientes: a) dificultad para iniciar el sueño, b) dificultad para mantener el sueño, que se caracteriza por despertares frecuentes o problemas para volver a conciliar el sueño después de despertar, c) despertar pronto por la mañana con incapacidad para volver a dormir. Dicha alteración del sueño causa malestar clínicamente significativo, se asocia a un deterioro significativo del funcionamiento diurno o deterioro en lo social, laboral, educativo, académico, del comportamiento u otras áreas importantes del funcionamiento. Además, esta dificultad del sueño tiene que estar presente al menos tres noches a la semana por un período mínimo de tres meses, y tiene que producirse a pesar de las condiciones favorables para dormir.

Estimaciones epidemiológicas apuntan a que aproximadamente un 10% de la población europea adulta sufre de insomnio crónico(2,3), con una prevalencia en España alrededor del 6,4%(4), aunque estudios epidemiológicos recientes apuntan a que la prevalencia de insomnio crónico puede ser muy superior (14%)(5). Se han identificado algunos factores de riesgo que predispondrían a padecer este trastorno, siendo los más importantes el sexo femenino, presencia concomitante de trastornos psiquiátricos y turnos laborales nocturnos o turnos alternos, patologías crónicas que cursen con dolor, así como también presencia de historia familiar de insomnio en familiares de primer grado(6).



Es una patología que aparece en todos los grupos de edad, sin una clara relación entre su prevalencia y la edad, aunque hay estudios que apuntan hacia esta asociación(7).

En el diagnóstico y manejo del insomnio crónico, Atención Primaria juega un papel clave. El diagnóstico del insomnio es clínico, donde las pruebas complementarias como la polisomnografía juegan un papel residual, aunque a veces puede ser útil para descartar otras posibles causas de insomnio (apnea obstructiva del sueño o síndrome de piernas inquietas). Ante sospecha de insomnio crónico, es importante realizar una buena historia del sueño para confirmar el diagnóstico, así como obtener información detallada sobre higiene del sueño y factores predisponentes, comorbilidad del sueño asociada, así como conductas que perpetúan el trastorno(8).

Los objetivos terapéuticos del tratamiento del insomnio crónico son mejorar la calidad y cantidad del sueño, y la funcionalidad diurna, así como promover buenos hábitos de higiene del sueño(9). El abordaje terapéutico del insomnio se categoriza de manera genérica en no farmacológico y farmacológico. En este sentido, la primera línea de tratamiento es la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (CBT-I, por sus siglas en inglés). Consiste en una intervención multimodal que combina técnicas de relajación, reestructuración cognitiva, control de estímulos, restricción de sueño y educación en higiene de sueño, normalmente en tratamientos durante 5-7 semanas (10). Las intervenciones farmacológicas pueden ofrecerse cuando la CBT-I no es eficaz o no está disponible(11). En este sentido, en nuestro ámbito, esta terapia no está extendida de manera generalizada. Los medicamentos hipnóticos están recomendados como tratamientos a corto plazo y de inducción, normalmente en concomitancia con CBT-I, debido a los problemas de seguridad que suponen este tipo de fármacos a largo plazo (9). El tratamiento farmacológico consiste en benzodiazepinas, otros agonistas de receptor GABA-A no-benzodiazepinas, agonistas del receptor de la melatonina, y otros medicamentos administrados fuera de indicación (antidepresivos, antihistamínicos)(12).

Los antagonistas duales del receptor de la orexina (DORAs, por sus siglas en inglés) son una nueva clase de medicamentos para el tratamiento del insomnio crónico. Desde 2014 el suvorexant está aprobado en ciertas regiones, incluyendo Estados Unidos, Japón y Canadá, y desde 2019 también se ha autorizado el lemborexant en estos mismos países. En Europa, en febrero de 2022 se autorizó la comercialización del primer DORA, el daridorexant(13).

Daridorexant (Quviviq®)

Daridorexant es el primer DORA autorizado en Europa para el tratamiento de pacientes adultos con insomnio caracterizado por presencia de síntomas durante al menos 3 meses e impacto considerable en la calidad de vida diurna.

La dosis recomendada para adultos es un comprimido de 50mg una vez por noche, tomado por vía oral 30 minutos antes de acostarse por la noche. Según criterio clínico, existe la posibilidad de ser tratado con dosis de 25mg (12).

Farmacología

Daridorexant es un antagonista dual del receptor de la orexina, que actúa sobre los receptores orexina 1 y orexina 2 y es equipotente sobre ambos. Los neuropéptidos de orexina (orexina A y orexina B) actúan sobre los receptores de la orexina promoviendo la vigilia. Daridorexant antagoniza la activación de los receptores de la orexina por los neuropéptidos orexina y, como consecuencia, disminuye la activación de la vigilia, facilitando el sueño sin alterar la estructura del mismo(14).

Eficacia

Los datos de eficacia de daridorexant emanan de dos ensayos clínicos pivotaes fase III (estudio 301 y estudio 302)(15), junto con los datos intermedios de un estudio fase 3 de extensión (estudio 303)(16). Ambos ensayos clínicos pivotaes fueron a doble ciego, aleatorizados, multicéntricos y controlados con placebo, de grupos paralelos, para evaluar la

eficacia y seguridad de daridorexant a dosis de 25 y 50mg (estudio 301) y de 10 y 25mg (estudio 302) en adultos y ancianos con insomnio. Después de un período de cribado de 7-18 días, seguido de un periodo de inducción " de 13-24 días con placebo, los pacientes fueron aleatorizados con razón 1:1:1 y estratificados por edad mayor o menor a 65 años, a recibir daridorexant 25mg, 50mg o placebo (estudio 301) o daridorexant 10mg, 25mg o placebo (estudio 302) por vía oral, una vez al día por la noche, durante 12 semanas. Después de las 12 semanas, los pacientes entraban en un periodo de finalización de 7 días con placebo, después del cual podían entrar en el estudio de extensión 303 para recibir tratamiento con daridorexant a las mismas dosis que recibieron durante el ensayo pivotal, y los que recibieron placebo se re-aleatorizaron a recibir o bien placebo o bien daridorexant 25mg durante 9 meses más.

Los objetivos principales de ambos estudios fueron evaluación de la eficacia de daridorexant a dosis de 25, 50 o 10mg en parámetros objetivos del sueño evaluados con polisomnografía en pacientes con insomnio. Como objetivos secundarios, se evaluó seguridad, parámetros subjetivos del sueño y funcionamiento durante el día.

Las variables principales de eficacia fueron cambio respecto al basal del tiempo despierto después de iniciar el sueño (WASO, por sus siglas en inglés) a las 4 semanas, y el cambio respecto al basal del tiempo hasta sueño persistente (LPS, por sus siglas en inglés) a las 4 semanas. En el estudio 301, el cambio respecto al basal de ambas variables a semana 12 también se consideraron co-variables principales. Las variables principales de eficacia fueron medidas de forma objetiva mediante polisomnografía en basal, semana 4 y semana 12. Las variables secundarias fueron cambio respecto al basal a las 4 y 12 semanas del tiempo subjetivo de duración total del sueño (sTST, por sus siglas en inglés), cambio respecto al basal a las 4 y 12 semanas del Cuestionario de Impacto y Síntomas Diurnos del Insomnio (IDSIQ, por sus siglas en inglés) en la puntuación de dominio de sueño, recogidas mediante un eDiario. Como variables exploratorias, se evaluaron otros parámetros polisomnográficos a las 4 y 12 semanas, el cambio respecto al basal de la puntuación IDSIQ total, y parámetros farmacocinéticos de daridorexant.

Los pacientes elegibles eran adultos con diagnóstico de insomnio crónico según los criterios del DSM-V. El insomnio tenía que ser por lo menos moderado, con una puntuación igual o superior a 15 en el Insomnia Severity Index. Los pacientes tenían que referir cantidad del sueño insuficiente (por lo menos 30 minutos para dormirse, 30 minutos o más de despertar nocturno, y tiempo total dormido igual o inferior a 6.5 horas durante la noche) por al menos 3 noches a la semana en los últimos 3 meses antes de la visita de screening, y en por lo menos 3 de las 7 noches en el periodo run-in con placebo. Durante el periodo de inducción con placebo se objetivaron diversos parámetros del sueño con polisomnografía en dos noches consecutivas. Los pacientes elegibles debían tener una latencia media hasta sueño estable de por lo menos 20 minutos, y ninguna noche con menos de 15; también una media de 30 minutos o más despiertos después de haberse dormido, con ninguna noche con menos de 20 minutos, y un tiempo total de sueño inferior a 420 minutos.

Los principales criterios de exclusión fueron: pacientes que indicasen siestas de una hora o más al día por lo menos tres días a la semana, un índice de masa corporal por debajo de 18,5 o por encima de 40kg/m², condiciones psiquiátricas agudas, ideación suicida, abuso de sustancias, o presencia de trastornos del sueño relacionados con la respiración, o consumo de cafeína por encima de 600mg diarios, o cualquier consumo de cafeína después de las 4 de la tarde.

En el estudio 301, se estimó que con 900 pacientes aleatorizados 1:1:1 (300 por grupo) se obtendría un poder estadístico del 90% para detectar una magnitud de efecto de 0.37 (estimado a partir de un estudio fase II previo), testando 9 hipótesis nulas independientes, y corregido con el método Bonferroni. El efecto esperado respecto a placebo fue establecido a priori en 15 minutos para las variables co-primarias objetivas (WASO y LPS) y de 20 minutos en la variable secundaria de sTST. En el estudio 302 se estimaron los mismos parámetros y el mismo número de pacientes.

En el estudio 301, se aleatorizaron un total de 930 pacientes. 310 recibieron daridorexant 25mg, 310 daridorexant 50mg y 310 placebo. En el estudio 302 se aleatorizaron 924 pacientes. 307 recibieron daridorexant 10mg, 309 recibieron daridorexant 25mg y 308 recibieron placebo.

En ambos estudios, las características basales fueron similares. En el estudio 301 el 67% de participantes fueron mujeres y en el 302 el 69%. En ambos estudios, el 39% de los participantes tenía 65 años o más. En el estudio 301, hubo 43 pacientes (4,6%) que discontinuaron terapias previas para el insomnio en los 30 días anteriores a la firma del consentimiento. En el estudio 302 fueron 60 pacientes (6,5%). En basal, la media de WASO medida en minutos osciló entre 95.5 minutos y 108.1 minutos en los diferentes brazos de tratamiento de los dos estudios. La media de LPS osciló entre 63.6 minutos y 71.8 minutos, el sTST entre 307.6 minutos y 315.9 minutos, la puntuación ISDIQ en dominio del sueño 22.1 y 22.7, y la puntuación ISI entre 19.0 y 19.6. El porcentaje de pacientes con un ISI igual o superior a 22 fue entre 26-29% en los brazos de tratamiento del estudio 301 y 30-35% en los brazos de tratamiento del estudio 302.

Respecto a las co-variables principales del estudio 301, el cambio respecto al basal a la semana 4 del WASO fue de -22,8min (IC95% -28,0, -17,6) en daridorexant 50mg, y de -12,2min (IC95% -17,4, -17,0) en daridorexant 25 mg respecto a placebo, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas. Respecto al cambio respecto al basal a la semana 4 de LPS, se observó una diferencia de -11,4 minutos (IC95% -16,0, -6,7) en daridorexant 50mg y -8,3 minutos (IC95% -13,0, -3,6) en daridorexant 25mg respecto a placebo. Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas. El cambio respecto al basal a la semana 12 del WASO respecto a placebo fue de -18,3min (IC95% -23,9, -12,7) en daridorexant 50mg y de -11,9min (IC95% -17,5, -6,2) en daridorexant 25mg, y el cambio respecto al basal a la semana 12 del LPS respecto a placebo fue de -11,7min (IC95% -16,3, -7,0) en daridorexant 50mg y de -7,6min (IC95% -12,3, -2,9) en daridorexant 25mg. Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Respecto a las co-variables principales del estudio 302, el cambio respecto al basal a la semana 4 del WASO fue de -2,7min (IC95% -8,7, 3,2) en daridorexant 10mg, y de -11,6min (IC95% -17,6, -5,0) en daridorexant 25 mg respecto a placebo. Respecto al cambio respecto al basal a la semana 4 de LPS, se observó una diferencia de -2,6 minutos (IC95% -8,4, 3,2) en daridorexant 10mg y -6,5 minutos (IC95% -12,3, -0,6) en daridorexant 25mg respecto a placebo. Solamente se alcanzó significación estadística en el grupo daridorexant 25mg.

Respecto a la variable secundaria clave subjetiva de tiempo total de sueño percibido (sTST) en la semana 4 respecto al basal en el estudio 301, el cambio fue de 22,1 min (IC95% 14,4, 29,7) respecto a placebo en daridorexant 50mg, y de 12,6 min (IC95% 5,0, 20,3) respecto a placebo en daridorexant 25mg. Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas. El cambio a semana 4 del dominio del sueño del cuestionario ISDIQ respecto al basal, fue de -1,8 puntos (IC95% -2,5, -1,0) en el grupo daridorexant 50mg respecto a placebo, y de -0,8 puntos (IC95% -1,5, 0,0) en daridorexant 25mg respecto a placebo. El cambio respecto al basal a la semana 12 del sTST respecto a placebo fue de 19,8 min (IC95% 10,6, 28,9) en daridorexant 50mg y de 9,9 min (IC95% 0,8, 19,1) en daridorexant 25mg, y el cambio respecto al basal a la semana 12 del dominio de sueño del cuestionario ISDIQ respecto a placebo fue de -1,9 (IC95% -2,9, -0,9) en daridorexant 50mg y -1,0 (IC95% -2,0, 0,0) en daridorexant 25 mg.

En el estudio 302, la variable secundaria clave subjetiva de tiempo total de sueño percibido (sTST) en la semana 4 respecto al basal, el cambio fue de 16,1min (IC95% 8,2, 24,0) para daridorexant 25mg respecto a placebo, y de 13,4min (IC95% 5,5, 21,2) para daridorexant 10mg respecto a placebo. El cambio a semana 4 del dominio del sueño del cuestionario ISDIQ respecto al basal, fue de -0,8 puntos (IC95% -1,6, 0,1) en daridorexant 25mg respecto a placebo, y de -0,4 puntos (IC95% -1,3, 0,4) en daridorexant 10mg respecto a placebo.

Para el estudio 301, después de aplicar técnicas de ajuste por multiplicidad, los efectos de daridorexant 25mg y 50mg se mantuvieron estadísticamente significativos en la población por intención de tratar (ITT) en todas las variables principales y secundarias respecto a placebo, excepto por el dominio del sueño en el cuestionario ISDIQ en daridorexant 25mg.

Para el estudio 302, después de aplicar técnicas de ajuste por multiplicidad, ninguna diferencia respecto a placebo en el grupo de daridorexant 10mg en ninguna variable mantuvo significación estadística para la población ITT. En daridorexant 25mg, solo mantuvo significación estadística la variable principal WASO y la variable secundaria sTST.

Seguridad

El análisis de seguridad principal se ha basado en los dos ensayos clínicos pivotaes (estudio 301 y 302) y en el estudio de extensión 303 en el momento de un primer análisis intermedio (22 de junio 2020), donde 473 pacientes estuvieron tratados durante 9 meses y 314 pacientes estuvieron tratados durante 12 meses. Además, se tuvieron en cuenta también datos de seguridad de los estudios fase II en pacientes con insomnio. En total, 1655 pacientes en todos los ensayos recibieron por lo menos una dosis de daridorexant y 729 recibieron por lo menos una dosis de placebo. De los tratados con el medicamento activo, 804 recibieron 25mg de daridorexant, 369 pacientes recibieron 50mg y 364 pacientes recibieron 10mg.

Aparte de todos los eventos adversos, y basándose en el mecanismo de acción del daridorexant, se evaluó de manera especialmente acurada la aparición de síntomas descritos en el síndrome de la olepsia y también la co-administración de otros medicamentos hipnóticos, por un potencial incremento del riesgo de suicidio y autolisis. Todos estos acontecimientos adversos fueron considerados de especial interés. Además, también se evaluó, basándose en información que proviene de otros medicamentos utilizados para el insomnio, otros parámetros de seguridad importantes, como los efectos residuales, riesgos al conducir, somnolencia diurna, caídas y/o accidentes, ansiedad, potencial de abuso, sobredosis (accidental e intencionada), síntomas de retirada e insomnio de rebote.

En general, en todos los estudios, el porcentaje de eventos adversos fue ligeramente superior en los grupos que recibieron daridorexant que en los que recibieron placebo (41,3% vs 37,2% en el estudio 301 y 43,1% vs 36,3% en el estudio 302), con una incidencia similar en los grupos que recibieron daridorexant en ambos estudios. Sin embargo, el número de eventos adversos que llevó a una discontinuación del tratamiento de estudio fue ligeramente superior en los grupos placebo que en los de daridorexant. La tasa de incidencia de eventos adversos de especial interés fue superior en los grupos de daridorexant comparado con placebo en ambos estudios. No obstante, no se observó una clara asociación entre mayor toxicidad y dosis administrada, ya que la incidencia de dichos eventos fue del 0.6% en daridorexant 50mg, 0,7% en daridorexant 10mg y 1,3% y 2,3% en los grupos de daridorexant 25mg.

Los eventos adversos más frecuentemente observados fueron cefalea y nasofaringitis, con tasas de incidencia similares entre los grupos de daridorexant y placebo en todos los estudios. Se observó numéricamente más eventos de fatiga en los grupos de daridorexant que en los grupos de placebo. Respecto a las caídas, en el estudio 301 fueron más frecuentes en el grupo placebo (8 pacientes) que en los grupos de daridorexant (1 paciente por grupo). En el estudio 302 hubo las mismas tasas de incidencia de caídas en los grupos de daridorexant que en el grupo placebo. Ninguno de estos eventos fue considerado de especial interés. Durante la fase de extensión hasta 9 y 12 meses, se observó el mismo patrón de incidencia de eventos adversos que en los ensayos pivotaes, sin ninguna señal de seguridad nueva. La mayoría de los eventos adversos observados en todos los ensayos clínicos fueron leves o moderados en intensidad, con solamente un 1-2% de eventos adversos graves en todos los grupos.

Eventos adversos de especial interés

Ocurrieron un total de 453 eventos de síntomas relacionados con la narcolepsia, de los cuales 31 (6,8%) en 24 pacientes fueron catalogados como de especial interés. La mayoría de ellos ocurrieron en la dosis de 25mg, 2 en la dosis de 50mg, 2 en la dosis de 10mg y 1 en placebo. La mayoría de los síntomas asociados a narcolepsia fueron somnolencia diurna excesiva y otros síntomas relacionados con el sueño REM (alucinaciones hipnagógicas-hipnopómpicas y parálisis del sueño). No obstante, ninguno de estos eventos fue descrito como un fenotipo narcoléptico claro. También es importante resaltar que en los grupos placebo no ocurrió ningún evento de alucinaciones ni parálisis del sueño. A dosis supraterapéuticas estudiadas en estudios fase I (200mg), se observaron 6 eventos de debilidad muscular, y uno de ellos se describió como posible cataplexia.

Daridorexant afectó al rendimiento en la conducción simulada en un estudio. En este sentido, se debe advertir a los pacientes sobre la realización de actividades potencialmente peligrosas, conducir u operar maquinaria pesada,

especialmente en los primeros días de tratamiento. Para reducir el riesgo al mínimo, se recomienda que transcurra un periodo de aproximadamente 9 horas tras la toma y la conducción o uso de máquinas.

Respecto a eventos de intentos de suicidio o autolisis, se observaron pocos eventos (4 casos en los ensayos pivotaes), igualmente distribuidos entre los grupos de tratamiento y placebo. Respecto a eventos de depresión o empeoramiento de la misma, se reportaron 10 eventos en los ensayos pivotaes y el estudio de seguimiento a largo plazo, pero igualmente distribuidos entre los grupos de tratamiento y placebo. Respecto a los otros eventos de especial interés, no se observó ningún patrón ni en la habilidad para conducir ni en somnolencia diurna ni en accidentes o caídas, ni tampoco evidencia de potencial de abuso, aunque falta evidencia a largo plazo para confirmarlo.

Respecto a eventos adversos graves, se reportaron un total de 22 en los ensayos pivotaes. La incidencia fue numéricamente superior en los grupos placebo que en los grupos de daridorexant. Ninguno de los eventos adversos graves reportados fue relacionado con el tratamiento de estudio. Dos de ellos llevaron a la discontinuación del medicamento de estudio, uno por empeoramiento de una esquizofrenia paranoide de base, y otro por aparición de enfermedad cardíaca arterial microvascular.

Se reportaron 4 muertes durante el desarrollo clínico de daridorexant, tres de ellos en el estudio 301 y uno en el 303. Ninguna de las muertes fue considerada relacionada con el tratamiento del estudio, y se atribuyeron a factores clínicos previos.

Discusión

Daridorexant ha demostrado, en su dosis de 50mg, ser un medicamento eficaz y seguro para mejoría de los síntomas y signos del insomnio crónico, tanto objetivos como subjetivos. Los hallazgos en cuanto a eficacia en variables clínicas relevantes en los dos ensayos pivotaes apuntan hacia esta dirección. El programa de desarrollo clínico ha permitido también tener una caracterización exhaustiva del efecto terapéutico de daridorexant a 3 rangos de dosis distintas (10mg, 25mg y 50mg) observándose un claro efecto dependiente de dosis, donde parece que el efecto empieza a ser relevante a las dosis de 25mg y 50mg. La dosis finalmente aprobada y recomendada en ficha técnica es la de 50mg, con posibilidad de reducir a 25mg si está clínicamente justificado. En este sentido, también es cierto que de los cerca de 1800 participantes de los dos ensayos clínicos pivotaes 301 y 302, solamente unos 300 fueron tratados con la dosis finalmente aprobada en detrimento del doble (alrededor de 600) que fueron tratados con la dosis de 25mg. En este sentido, paradójicamente, hay más evidencia correspondiente a un número mayor de sujetos con dosis no aprobadas o excepcionalmente recomendadas que con la dosis finalmente aprobada. Además, el estudio de extensión 303 fue un estudio aleatorizado a largo plazo a recibir o bien daridorexant 25mg o bien placebo. La eficacia de daridorexant 50mg se puede considerar como mantenida al año de tratamiento.

Respecto a la población incluida en los ensayos pivotaes se puede considerar representativa de la población general, y es importante resaltar que alrededor de un 40% de los pacientes incluidos fueron mayores de 65 años, por lo que los resultados pueden ser extrapolables también a este subgrupo poblacional de pacientes con edad más avanzada. No obstante, la experiencia en pacientes de 75 años o más es muy limitada (menos de 100 pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotaes), por lo que este grupo poblacional tiene que ser tratado con cautela. Los pacientes debían tener un diagnóstico definitivo de insomnio por criterios del DSM-V, y tener un ISI igual o superior a 15, hecho que denota insomnio moderado-grave, con afectación de la calidad de vida y síntomas presentes durante el día. Un 30% de los pacientes en ambos ensayos tenían un ISI superior a 22, que denota insomnio grave. El tamaño muestral de los ensayos estuvo justificado adecuadamente, la aleatorización estuvo bien balanceada y el error de tipo I secundario a analizar un número importante de variables estuvo correctamente controlado con el método de Bonferroni. Las variables co-primarias objetivas de WASO y LPS se consideran relevantes, aunque las guías de la EMA para el desarrollo de medicamentos contra el insomnio recomiendan el uso de variables principales subjetivas y objetivas



como evidencia de soporte⁽¹⁷⁾. Se decidió hacerlo al revés (variables co-primarias objetivas y variables secundarias clave subjetivas) para cumplir con los requisitos regulatorios americanos, que apuntan hacia esta dirección.

El efecto esperado del tratamiento respecto a placebo fue establecido a priori en 15 minutos para las variables co-primarias objetivas (WASO y LPS) y de 20 minutos en la variable secundaria de sTST. Estas magnitudes de efecto, que fueron las que se observaron para el grupo de daridorexant 50mg y en menor medida para los grupos de daridorexant 25mg, se podrían considerar pequeñas y de relevancia clínica no claramente establecida. El valor basal de WASO (tiempo despierto después de conciliar el sueño) en ambos ensayos se situó alrededor de unos 100 minutos, por lo que un decremento de 15 minutos supone un 15% de eficacia absoluta. Respecto al valor basal de LPS (tiempo hasta conciliar el sueño), se situó alrededor de 65-70 minutos en los grupos de tratamiento de los ensayos pivotaes. Respecto a las variables subjetivas analizadas, para el dominio del sueño de la escala IDSIQ, el efecto en la somnolencia diurna es estadísticamente significativo a favor de daridorexant 50mg respecto a placebo tanto al primer mes de tratamiento como al tercero. El efecto observado al primer mes de tratamiento se mantiene al tercer mes. En relación a la diferencia esperada comparado con placebo en el cambio medio respecto al basal de esta variable (-5 puntos) y el intervalo de confianza de la diferencia media respecto a placebo en daridorexant 50mg, la relevancia clínica es cuestionable. En este sentido, se presentaron datos de análisis de los respondedores de la escala IDSIQ con un cambio de cómo mínimo 8 puntos, que puede ser considerado como un cambio clínicamente muy relevante. En el estudio 301, en la dosis de 50mg, a los 3 meses un 37% de los pacientes tenían una disminución de por lo menos 8 puntos, comparado con 24% en placebo. El impacto en funcionalidad diurna se observa también en otras variables secundarias de alerta diurna y funcionamiento, donde se observaron también diferencias positivas para daridorexant 50mg. No obstante, la potencial diferencia respecto a placebo en todas las variables estudiadas en los ensayos pivotaes puede estar magnificada por la presencia de un periodo de inducción.

Es importante resaltar un fuerte componente de efecto placebo en los ensayos clínicos con pacientes con insomnio, que también se observó en dichos estudios pivotaes. En el grupo placebo, se observó un cambio respecto al basal en WASO de unos 6 minutos y en LPS de unos 20 minutos, así como un aumento del sTST (tiempo subjetivo total de sueño) de también unos 20 minutos.

Daridorexant es el primer tratamiento aprobado específicamente para el tratamiento de pacientes con insomnio caracterizado por presencia de síntomas durante al menos 3 meses e impacto considerable en la calidad de vida diurna. En este sentido, para el tratamiento del insomnio crónico a largo plazo, la comparación con placebo en los ensayos clínicos pivotaes se considera correcta. Respecto a tratamientos previos o concomitantes para el insomnio en la población de estudio, los participantes en los ensayos pivotaes debían suspender previamente cualquier tratamiento farmacológico para el insomnio durante al menos 5 vidas medias para poder participar, aunque el porcentaje de pacientes en los estudios que suspendieron medicación previa fue bajo. Respecto a presencia o ausencia de tratamiento previo con CBT-I en la población de estudio no hay información al respecto. En este sentido, siempre que esté disponible, el abordaje inicial debería ser CBT-I, y en caso de respuesta inadecuada, considerar tratamiento farmacológico de segunda línea. Daridorexant es una opción de tratamiento adicional a las ya disponibles. Hay evidencia de mantenimiento del efecto a los 12 meses, sin aparentes señales de seguridad a largo plazo, por lo que podría ser una opción de tratamiento mejor o más segura que los fármacos Z o agonistas del receptor benzodiazepinas frecuentemente utilizadas como el zolpidem o zopiclona, o benzodiazepinas como lormetazepam, que estarían indicados para tratamientos de muy corta duración.

No obstante, por la población incluida en los ensayos clínicos pivotaes pueden existir complicaciones de generalización a toda la población general de pacientes con insomnio crónico. En este sentido, los pacientes con insomnio asociado a procesos psiquiátricos agudos o crónicos (por ejemplo, depresión, ansiedad o demencia) fueron excluidos de los estudios pivotaes. Se incluyeron un 6-8% de pacientes con comorbilidades psiquiátricas estables. En



este sentido, existen pocos datos de eficacia en pacientes con comorbilidad psiquiátrica, cuando existen muchas alteraciones psiquiátricas que pueden cursar con insomnio.

Es importante resaltar que no hay especificaciones claras sobre la duración óptima del tratamiento con daridorexant. La indicación autorizada no indica un límite temporal, y por los datos derivados del ensayo 301, 302 y 303, la eficacia del tratamiento incrementa hasta el mes 3 y parece mantenerse por lo menos hasta los 12 meses, sin aparentes señales de seguridad. En este sentido, la duración óptima del tratamiento debería reevaluarse a los 3 meses, y el tratamiento debería ser lo más corto posible. Además, al no haberse observado efecto rebote ni abstinencia tras la retirada, la administración de daridorexant puede interrumpirse sin normas de parada específicas.

Ante la ausencia de comparaciones directas entre muchos de los tratamientos farmacológicos comúnmente utilizados para el tratamiento del insomnio, en julio de 2022 se publicó un meta-análisis en red(18) que comparó de manera indirecta, eficacia y seguridad, basándose en ensayos clínicos, de todos los tratamientos farmacológicos disponibles. De él se extrae que es posible que las benzodiazepinas de corta duración sean más eficaces que daridorexant en el tratamiento agudo del insomnio, pero a expensas de un incremento en la incidencia de mareo, sedación y somnolencia. Respecto a Zopiclona, se observaron más retiradas debido a eventos adversos que con daridorexant y también más incidencia global de AEs, con un porcentaje similar de pacientes que experimentaron mejoría. Otro meta análisis en red publicado en 2023(19) concluye que los DORAs en general y daridorexant en particular presentan los mejores resultados en cuanto a variables objetivas analizadas en los estudios (WASO y LPS), con un perfil de seguridad aceptable. Los datos de estos estudios deben interpretarse con cautela al tratarse de comparaciones indirectas de meta-análisis en red.

Conclusión

Daridorexant ha demostrado, en base a dos ensayos clínicos pivotaes de diseño idéntico (estudio 301 y estudio 302), ser superior a placebo en el tratamiento del insomnio crónico moderado grave. Los ensayos clínicos pivotaes han demostrado eficacia clínica tanto en variables objetivas (puntuación WASO y LPS) como subjetivas (sTST y cuestionario ISDIQ) relevantes en dicha patología respecto a placebo, y con mantenimiento del efecto a los 9-12 meses sin haberse observado, de momento, problemas de seguridad a largo plazo. No obstante, la magnitud del beneficio clínico respecto a placebo y su relevancia no están claramente establecidos. No hay especificaciones claras sobre la duración óptima del tratamiento con daridorexant, por lo que debería reevaluarse a los 3 meses, para que el tratamiento sea lo más corto posible.

En este sentido, daridorexant puede ser considerado una opción de tratamiento en pacientes tributarios de recibir tratamiento farmacológico para el insomnio moderado-grave, especialmente en pacientes que requieran recibir tratamiento farmacológico más prolongado. Daridorexant es el único fármaco disponible en nuestro ámbito indicado para el tratamiento del insomnio crónico. No obstante, el tratamiento de primera elección deberá seguir siendo, siempre que esté disponible, la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (CBT-I), en concomitancia o no de tratamiento farmacológico con benzodiazepinas de corta duración y/o fármacos Z como el zolpidem o zopiclona. En caso de persistencia del trastorno después de esta primera línea en pacientes que sigan cumpliendo criterios de insomnio crónico, daridorexant puede constituir una opción de tratamiento para estos pacientes con datos positivos en cuanto a eficacia y seguridad hasta los 12 meses.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Pau Alcubilla, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínic de Barcelona

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española del sueño (SES), la Sociedad Española de Patología Dual (SEPD), Federación Española de Medicina del Sueño (FESMES), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características de daridorexant.

Nombre	Daridorexant (14)
Presentación	Comprimidos recubiertos con película 25mg o 50mg
Posología	50 mg por la noche 30 min antes de acostarse. Según criterio clínico, algunos pacientes pueden ser tratados con 25mg. La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Dentro del plazo de 3 meses, y de manera periódica se debe reevaluar la continuación. Hay datos clínicos disponibles de hasta 12 meses de tratamiento continuo.
Indicación aprobada en FT o no	Si: indicado para el tratamiento de pacientes adultos con insomnio caracterizado por presencia de síntomas durante al menos 3 meses e impacto considerable en la calidad de vida
Efectos adversos	Frecuentes: Cefalea, Somnolencia, Mareo, Náuseas, Fatiga
Otras características diferenciales	Posibilidad de tratamiento a más largo plazo. Parece no tener riesgo de abuso ni tampoco de otras complicaciones (ej. Caídas). Ajuste de dosis a 25mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Tabla A2. Resultados de eficacia principales del estudio 301 y 302.

Estudio 301					
Variable evaluada en el estudio	Daridorexant 50mg N= 310	Daridorexant 25mg N= 310	Placebo N= 310	Diferencia de mínimos cuadrados respecto a placebo (IC95%)	Valor de p
Cambio de WASO respecto al basal a semana 4 (IC95%). WASO = Tiempo despierto después de conciliar el sueño, medido por polisomnografía expresado en minutos	-29,0 (-32,7 a -25,3)	-18,4 (-22,1 a -14,7)	-6,2 (-9,9, -2,5)	Daridorexant 50mg: -22,8 (-28,0 a -17,6) Daridorexant 25mg: -12,2 (-17,4 a -7,0)	<0,0001 para ambas comparaciones
Cambio de LPS respecto al basal a semana 4 (IC95%) LPS = Tiempo hasta conciliar el sueño, medido por polisomnografía expresado en minutos	-31,2 (-34,5 a -27,9)	-28,2 (-31,5 a -24,8)	-19,9 (-23,2 a -16,5)	Daridorexant 50mg: -11,4 (-16,0, -6,7) Daridorexant 25mg: -8,3 (-13,0 a -3,6)	Daridorexant 50mg: <0,0001 Daridorexant 25mg: 0,0005

Estudio 302					
Variable evaluada en el estudio	Daridorexant 25mg N= 309	Daridorexant 10mg N= 307	Placebo N= 308	Diferencia de mínimos cuadrados respecto a placebo (IC95%)	Valor de p
Cambio de WASO respecto al basal a semana 4 (IC95%). WASO = Tiempo despierto después de conciliar el sueño, medido por polisomnografía expresado en minutos	-24,2 (-28,5 a -19,9)	-15,3 (-19,5 a -11,1)	-12,6 (-16,8 a -8,3)	Daridorexant 25mg: -11,6 (-17,6 a -5,6) Daridorexant 10mg: -2,7 (-8,7 a 3,2)	Daridorexant 25mg: <0,0001 Daridorexant 10mg: 0,3669
Cambio de LPS respecto al basal a semana 4 (IC95%) LPS = Tiempo hasta conciliar el sueño, medido por polisomnografía expresado en minutos	-26,5 (-30,6 a -22,3)	-22,6 (-26,7 a -18,5)	-20,0 (-24,1 a -15,9)	Daridorexant 25mg: -6,5 (-12,3 a -0,6) Daridorexant 10mg: -2,6 (-8,4 a 3,2)	Daridorexant 25mg: 0,0303 Daridorexant 10mg: 0,38

Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. V edition. 2013.
2. Riemann D, Benz F, Dressler RJ, Espie CA, Johann AF, Blanken TF, et al. Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future. *J Sleep Res.* 2022;31(4):1–18.
3. Baglioni C, Altena E, Bjorvatn B, Blom K, Bothelius K, Devoto A, et al. The European Academy for Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia: An initiative of the European Insomnia Network to promote implementation and dissemination of treatment. *J Sleep Res.* 2020;29(2):1–29.
4. Ohayon MM, Sagales T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Med [Internet].* 2010;11(10):1010–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.02.018>
5. de Entrambasaguas M, Romero O, Guevara JAC, de Larrinaga AÁR, Cañellas F, Salud JP, et al. The prevalence of insomnia in Spain: A stepwise addition of ICSD-3 diagnostic criteria and notes. *Sleep Epidemiology.* 2023;3(November 2022).
6. Roth T. Insomnia: Definition, prevalence, etiology, and consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2007;3(5 SUPPL.):3–6.
7. Gehrman P, Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly. *Insomnia: Diagnosis and Treatment.* 2016;224–34.
8. Krystal AD, Prather AA, Ashbrook LH. The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry.* 2019;18(3):337–52.
9. Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res.* 2023;32(6):1–36.
10. Cassidy-Eagle EL, Siebern A, Chen H, Kim H (Monica), Palesh O. Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia in Older Adults. *Cogn Behav Pract [Internet].* 2022;29(1):146–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cbpra.2021.04.002>
11. Rossman J. Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia: An Effective and Underutilized Treatment for Insomnia. *Am J Lifestyle Med.* 2019;13(6):544–7.
12. Neubauer DN, Buttoo K, Pandi Perumal SR. Pharmacological Management of Insomnia. *Synopsis of Sleep Medicine.* 2016;157–70.
13. European Medicines Agency. Assessment report: Quviviq (Daridorexant) [Internet]. 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/quviviq-epar-public-assessment-report_en.pdf
14. European Medicines Agency. Ficha Técnica Daridorexant [Internet]. 2022. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
15. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol [Internet].* 2022;21(2):125–39. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00436-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00436-1)
16. Kunz D, Dauvilliers Y, Benes H, García-Borreguero D, Plazzi G, Seboek Kinter D, et al. Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. *CNS Drugs [Internet].* 2023;37(1):93–106. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00980-8>



17. European Medicines Agency. Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. Vol. 4. 2011. p. 1-21.
18. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2022;400(10347):170-84.
19. Yue JL, Chang XW, Zheng JW, Shi L, Xiang YJ, Que JY, et al. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev [Internet]*. 2023;68:101746. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101746>

