



## **Daridorexant, antagonista dual del receptor del sistema hipocretina. ¿Una novedad terapéutica para el tratamiento del insomnio sin efectos residuales al día siguiente?**

Dres. Alex Edelman, Noelia Speranza.

### **Introducción al problema**

El insomnio es un trastorno caracterizado por dificultades tanto para iniciar como para mantener el sueño, está asociado al mismo tiempo con una disminución de la capacidad funcional del individuo/a que lo padece durante el día. <sup>(1, 2, 3)</sup>

Actualmente las guías internacionales recomiendan como primera línea de tratamiento la terapia conductual, lamentablemente está no está siempre disponible para ser aplicada en los pacientes con insomnio y, además, muchas veces el prescriptor opta por la solución más inmediata que es la terapia farmacológica; paradójicamente, a pesar de la altísima prevalencia de este trastorno, las opciones terapéuticas son muy limitadas y se reducen a pocos grupos farmacológicos como las benzodiazepinas (BZD) o los fármacos Z (FZ). <sup>(2, 3)</sup>

Las BZD o los FZ logran la conciliación o el mantenimiento del sueño y esto no solo es evidente, sino que ha sido demostrado con un alto nivel de certeza de la evidencia, pero se alcanza mediante la depresión global del sistema nervioso central (SNC) a través de la potenciación del sistema gabaérgico que no conserva ni arquitectura natural del sueño ni mejora la capacidad funcional del paciente al día siguiente. Este último es uno de los grandes problemas del tratamiento farmacológico para el insomnio, la "resaca" residual al día siguiente o el *impariment* en el rendimiento (generalmente medido como una peoría de la capacidad cognitiva como en la memoria) son efectos adversos casi ubicuos dentro de los hipnóticos, asimismo es bien sabida su precoz pérdida de eficacia por el desarrollo de tolerancia y necesidad de aumento de la dosis por la aparición de dependencia. <sup>(1, 2, 3)</sup>

Frente al nicho terapéutico vacío que se menciona, han surgido usos *off-label* de algunos fármacos para tratar de sortear los inconvenientes de los hipnóticos clásicos, quetiapina, por ejemplo, es uno de los fármacos más ampliamente usado en la actualidad aún para lograr sedación y sueño, aún sin estudios ni evidencia científica de calidad que lo avale; otros fármacos como los antihistamínicos con perfil sedativo tampoco son recomendados por las guías de práctica clínica (GPC) internacionales, de uso relativamente más reciente con aprobación formal para el insomnio también existe melatonina (aunque no en EEUU, donde se comercializa como suplemento), pero esta solo tiene un efecto sutil en las variables de calidad y duración del sueño en pequeñas poblaciones con características muy específicas. <sup>(3, 4, 5)</sup>



Por todos estos motivos resulta casi una necesidad imperiosa desde el punto de vista terapéutico el poder contar con alternativas farmacológicas a la hora del abordaje del paciente con insomnio.

## El sistema hipocretina

Este sistema descrito por primera vez a finales del siglo XX está mediado por neuropéptidos llamados orexinas, también llamadas hipocretinas, estas estimulan fuertemente la vigilia y el gasto energético, entre otras funciones. Las orexinas se liberan en una pequeña zona del hipotálamo y son secretadas exclusivamente hacia múltiples vías mediadoras en el ciclo sueño/vigilia entre las que se incluyen núcleos histaminérgicos, noradrenérgicos (como el locus coeruleus), neuronas serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafe, como también neuronas dopaminérgicas y colinérgicas que poseen receptores para este péptido, los OX1R y los OX2R, metabotrópicos, acoplados a proteínas G. <sup>(6)</sup>

## Los antagonistas duales de los receptores de orexinas o DORA

Aunque desde el punto de vista no clínico estos fármacos que se nombran bajo el sufijo *-rexant* ya estaban en proceso de investigación y desarrollo desde aproximadamente una década, hasta el momento, ninguno había logrado demostrar una mejoría de las variables que miden el impacto en el rendimiento a la mañana o el día siguiente; en este sentido, daridorexant es el primer DORA que logró no solo una significancia estadística su beneficio sobre la calidad del sueño sino que también probó su eficacia en las escalas que miden el impacto en el funcionamiento diurno. Desde el punto de vista mecanicista, la lógica en la mejoría de la calidad y duración del sueño sin efectos residuales teóricamente sería porque los receptores de orexinas se expresan solamente en neuronas relacionadas con el ciclo sueño-vigilia, por ende, al inhibir este sistema no se verían afectadas otras redes neuronales no relacionadas con este ciclo. <sup>(2, 7, 8)</sup>

Daridorexant consiguió su aprobación por la Food & Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2022 y la exclusividad de su comercialización bajo el nombre Quviviq™ la posee Idorsia Pharmaceuticals. <sup>(9)</sup>

## Eficacia y seguridad

Ya desde los estudios preclínicos los DORA se mostraban prometedores al evidenciarse en animales de experimentación la preservación de la arquitectura normal del sueño en comparación con algunos fármacos Z, como zolpidem. <sup>(6)</sup>

Se realizaron 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) doble ciego fase III (NCT03545191 y NCT03575104) para demostrar la eficacia y seguridad de daridorexant, un novel DORA promocionado como más seguro y que presenta menor efecto residual por su perfil farmacocinético característico con una vida media más breve a los otros DORA aprobados a la fecha, estos fueron multicéntricos, de tres



brazos cada uno con una tasa de aleatorización de 1:1:1, con un n=930 y n=927 respectivamente, medidos por intención de tratar. Desde el punto de vista metodológico se comparó daridorexant en distintas dosis contra placebo (brazos de 50 mg, 25 mg de daridorexant y placebo en el estudio n°1 y 25 mg daridorexant, 10 mg de daridorexant y placebo en el estudio n°2), esto último resulta llamativo y se discutirá más adelante; las principales características del estudio se detallan en la Tabla n°1.

Se investigaron como variables primarias el *Wake time after sleep onset* (WASO) que es el período de tiempo que la persona permanece despierta luego de haber logrado la conciliación, evalúa el mantenimiento del sueño y la *Latency to persistent sleep* (LPS) que es lo que demora el paciente en lograr dormirse, midiendo la conciliación, todo estudiado mediante polisomnografía. Como objetivos secundarios se estudiaron las variables de impacto diurno, se utilizó una escala novedosa como la que es el *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire* (IDSIQ), ya que actualmente la FDA exige que los nuevos compuestos que busquen aprobación para el tratamiento del insomnio también incluyan en sus ensayos clínicos los llamados "resultados reportados por el paciente" o por su denominación anglosajona "*patient-reported outcomes*" (PRO). Estos deben medirse mediante instrumentos validados para tal propósito, en este sentido, estos ensayos son pioneros en la utilización del IDSIQ, primera herramienta validada por los estándares internacionales para medir los PRO. El IDSIQ incluye distintas categorías como el humor al día siguiente, el estado de alerta/cognición, la somnolencia diurna residual y un valor total que se contrasta con el valor de base o en caso de un ensayo *head-to-head*, con el fármaco a comparar. Otro PRO que se estudió fue el *tiempo total de sueño auto-reportado* (sTST).<sup>(2, 6, 10)</sup>

Tabla 1. Resumen de las principales características metodológicas.



Estudio 1	Estudio 2
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Randomización 1:1:1 para recibir daridorexant 50 mg, daridorexant 25 mg o placebo.</li><li>✓ Mayores de 18 años.</li><li>✓ Variables primarias sobre eficacia polisomnográfica: WASO y LPS.</li><li>✓ Variables secundarias sobre eficacia PRO: Medidas mediante el IDSIQ mediante las categorías humor, estado de alerta, somnolencia diurna y valor total. También se consideró el sTST.</li><li>✓ Variables de seguridad incluyeron efectos adversos reportados tanto leves como severos, efectos residuales por la mañana, insomnio de rebote o síndrome de abstinencia, también se evaluó el intento de suicidio.</li><li>✓ Diagnóstico de insomnio según DSM-5.</li><li>✓ Estratificación por edad (&lt;65 años o ≥ 65 años).</li><li>✓ 310 pacientes incluidos en cada grupo por intención de tratar.</li><li>✓ Período de tratamiento doble-ciego de 3 meses de duración con polisomnografías al inicio, primer mes y al tercer mes.</li><li>✓ Periodo extra de seguimiento de reacciones adversas para estudio del perfil de seguridad.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Randomización 1:1:1 para recibir daridorexant 25 mg, daridorexant 10 mg o placebo.</li><li>✓ Mayores de 18 años.</li><li>✓ Variables primarias sobre eficacia polisomnográfica: WASO y LPS.</li><li>✓ Variables secundarias sobre eficacia PRO: Medidas mediante el IDSIQ mediante las categorías humor, estado de alerta, somnolencia diurna y valor total. También se consideró el sTST.</li><li>✓ Variables de seguridad incluyeron efectos adversos reportados tanto leves como severos, efectos residuales por la mañana, insomnio de rebote o síndrome de abstinencia, también se evaluó el intento de suicidio.</li><li>✓ Diagnóstico de insomnio según DSM-5.</li><li>✓ Estratificación por edad (&lt;65 años o ≥ 65 años).</li><li>✓ 309 pacientes incluidos en cada grupo por intención de tratar.</li><li>✓ Período de tratamiento doble-ciego de 3 meses de duración con polisomnografías al inicio, primer mes y al tercer mes.</li><li>✓ Periodo extra de seguimiento de reacciones adversas para estudio del perfil de seguridad.</li></ul>



Los resultados del estudio n°1 de fase III fueron reportados usando la diferencia en minutos mediante el método de los mínimos cuadrados (LSM), con respecto a la variable WASO, en el grupo de 50 mg comparado con placebo hubo una reducción al primer mes de -22,8 minutos [95% IC -28,0 a -17,6],  $p < 0,0001$ ); al 3er mes la diferencia fue -18,3 minutos [95% IC -23,9 a -12,7],  $p < 0,0001$ ). En el grupo de 25 mg comparado con placebo esta variable también significativamente disminuida tanto al mes 1 como al mes 3 con diferencias de -12,2 minutos y -11,9 minutos contra placebo respectivamente, con un IC de 95%,  $p < 0,0001$ . Evaluando la conciliación, la variable LPS en el grupo de 50 mg versus placebo vio una reducción en el primer mes de -11,4 minutos [95% IC -16,0 a -6,7],  $p < 0,0001$ ), al tercer mes la diferencia fue de -11,7 minutos [95% IC -16,3 a -7,0],  $p < 0,0001$ ). En el grupo de 25 mg también se vio esta variable significativamente disminuida, aunque en mucho menor medida; -8,3 minutos y -7,6 minutos al 1er y 3er mes, respectivamente, IC de 95%,  $p < 0,0015$ . En las variables secundarias, usando el IDSIQ se observó con 50mg que el valor del dominio de somnolencia diurna de la escala mejoró significativamente desde la línea de base medida al principio del estudio, al mes 1 la diferencia por LSM fue de -1,8 [95% IC -2,5 a -1,0],  $p < 0,0001$ ) y al mes 3 de -1,9 [95% IC -2,9 a -0,9],  $p < 0,0002$ ). En el brazo de 25 mg no hubo diferencia significativa en comparación con placebo en ningún mes. Con 50mg el tiempo total de sueño reportado por los pacientes fue significativamente incrementado, los valores informados de sTST fueron de 22, 1 minutos [IC 95%, 14,9 a 29,7],  $p < 0,0001$ ) y 19,8 minutos [IC 95%, 10,6 a 28,9],  $p < 0,0001$ ). En el brazo de 25 mg el sTST mejoró en menor medida que con 50mg, aunque significativamente al mes 1 en 12,6 min [95% IC 5,0 a 20,3],  $p < 0,0013$ ) y en 9,9 minutos al mes 3,  $p = 0,033$ .

En el estudio n°2 los resultados fueron menos favorables para daridorexant: los cambios en la variable WASO en el brazo de 25 mg comparado con placebo hubo una reducción al 1er mes de -11,6 minutos [95% IC -17,6 a -5,6],  $p < 0,0001$ ) y al 3er mes de -10,3 minutos [95% IC -17,0 a -3,5],  $p < 0,0028$ ). Sin embargo, los valores de LPS contrastándose contra el brazo placebo no demostraron un beneficio estadísticamente significativo. La somnolencia diaria, dominio del IDSIQ mejoró significativamente con una disminución de -1,8 [95% IC -2,5 a -1,0],  $p < 0,0001$ ) y de -1,9 [95% IC -2,9 a -0,9],  $p < 0,0002$ ) al mes 1 y mes 3; el sTST también fue significativamente incrementado desde la línea de base con valores de 22, 1 minutos [95% IC 14,9 a 29,7],  $p < 0,0001$ ) y 19,8 minutos [95% IC 10,6 a 28,9],  $p < 0,0001$ ), respectivamente. En el grupo de 10 mg no se encontraron diferencias significativas versus placebo al comparar los cambios contra los valores iniciales en ninguna de las variables estudiadas.

Como la seguridad era también uno de los objetivos primarios de estos ensayos, se concluyó que daridorexant es un fármaco muy bien tolerado tanto en adultos mayores como en menores de 65 años, con una incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) muy baja durante todo el desarrollo de ambos estudios, estos se presentaron más frecuentemente en adultos mayores y se vio una similar proporción de efectos adversos en ambos ensayos. Como dato no menor, no hubo evidencia acerca de desarrollo de dependencia. Los efectos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron, curiosamente, más frecuentes en los grupos



que recibían placebo. En orden de frecuencia de mayor a menor se reportaron: dolor de cabeza, nasofaringitis, náuseas y mareos, un poco menos frecuentes (menos del 1% de los participantes) manifestaron somnolencia durante el día, parálisis del sueño y alucinaciones. Excepcionalmente, pero graves, se reportó 1 muerte (paro cardíaco) en el grupo de 25 mg del estudio 1, un adulto mayor de 78 años con factores de riesgo preexistentes, que mediante un comité de investigación independiente no se correlacionó con daridorexant. Dos casos de ideación suicida aparecieron en el estudio cada uno en ambos estudios de tratamiento con daridorexant, estos si fueron categorizados por el comité independiente encargado de la seguridad como posiblemente relacionados al daridorexant). No se reportaron casos de cataplejía o comportamientos automáticos durante el sueño, como tampoco cambios en el apetito o aumento de peso. <sup>(2, 10)</sup>

## Conclusiones, reflexiones y análisis sobre esta novedad terapéutica

Retomando lo mencionado antes, llama poderosamente la atención que, existiendo tratamiento estándar para las indicaciones aprobadas para daridorexant, se haya decidido compararlo con placebo y no se haya realizado un ensayo *head-to-head*.

A *priori* se puede apreciar según los datos de los ensayos que la dosis parecería estar estrechamente relacionada con su beneficio clínico, siendo solo la presentación de 50 mg que pudo demostrar con significancia estadística contra placebo, un aumento en la funcionalidad diurna en ambas variables relatadas por el paciente (IDSIQ y sTST) como en las objetivables por polisomnografía; la intervención con 25 mg de daridorexant reportó resultados intermedios con mejoras en algunas variables solamente y más pequeñas que el brazo anteriormente mencionado, la dosis de 10 mg no demostró ninguna mejoría y se podría considerar subterapéutica.

Su incidencia de efectos adversos es baja y aparecen en la literatura, particularmente daridorexant, como una opción más segura para los adultos mayores, tanto por su perfil farmacocinético como por haber sido incluida esta población en el ensayo, contándose con evidencia sobre su uso en esta población.

Si bien las más recientes GPC o consensos de expertos ya avalan el uso de DORA como una opción válida, eficaz y segura, es parte del buen hacer médico/a tener cautela con estas novedades farmacológicas cuando todavía no se cuenta prácticamente con experiencia post-comercialización, por lo que quedan dudas al respecto de su perfil de seguridad, más que nada con las RAM que aparecen con el uso prolongado o luego de su discontinuación. Aunque es bueno para la terapéutica la aparición de nuevos compuestos que no constituyan fármacos *me-too*, ya que aportan una alternativa a la hora de prescripción, todavía falta información sobre su eficacia en comparación con otros fármacos y más que nada, a largo plazo, dónde si demuestran que no pierden con el tiempo su capacidad de inducir y mantener el sueño, quizás podrían destronar a las BZD y los FZ como los fármacos más ampliamente prescritos para el insomnio. Será el tiempo y la práctica clínica lo que



pondrá en el lugar a este reciente grupo farmacológico, que si bien todavía no está disponible en nuestro país, probablemente pueda estarlo. <sup>(1)</sup>

## Bibliografía

1. Rosenberg, R. P., Benca, R., Doghramji, P., & Roth, T. (2023). A 2023 Update on Managing Insomnia in Primary Care: Insights From an Expert Consensus Group. *The primary care companion for CNS disorders*, 25(1), 22nr03385. <https://doi.org/10.4088/PCC.22nr03385>
2. Mignot, E., Mayleben, D., Fietze, I., Leger, D., Zammit, G., Bassetti, C. L. A., Pain, S., Kinter, D. S., Roth, T., & investigators (2022). Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet. Neurology*, 21(2), 125–139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00436-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00436-1)
3. Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., Espie, C. A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., Gonçalves, M., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P. J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Pevernagie, D., Verbraecken, J., Weeß, H. G., ... Spiegelhalder, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research*, 26(6), 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
4. Anderson, S. L., & Vande Griend, J. P. (2014). Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 71(5), 394–402. <https://doi.org/10.2146/ajhp130221>
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Ficha Técnica. Melatonina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84967/FT\\_84967.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84967/FT_84967.pdf)
6. Roch, C., Bergamini, G., Steiner, M. A., & Clozel, M. (2021). Nonclinical pharmacology of daridorexant: a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia. *Psychopharmacology*, 238(10), 2693–2708. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05954-0>
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Ficha Técnica. QUVIVIQ. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1221638002/FT\\_1221638002.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1221638002/FT_1221638002.html)
8. Agencia Europea de Medicamentos. EMA. Ficha Técnica. QUVIVIQ. Disponible en:



[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_es.pdf)

9. Drugs.com. Generic QUVIVIQ Availability. Disponible en: <https://www.drugs.com/availability/generic-quviviq.html> Consultado en Octubre de 2023.
10. Hudgens, S., Phillips-Beyer, A., Newton, L., Seboek Kinter, D., & Benes, H. (2021). Development and Validation of the Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ). *The patient*, 14(2), 249–268. <https://doi.org/10.1007/s40271-020-00474-z>.