

La Agencia Europea del Medicamento aprueba el primer antagonista selectivo de los receptores de orexina para el tratamiento del insomnio

Miguel Valverde Urrea.

Departamento de Ciencias del Mar y Biología Aplicada.
Universidad de Alicante.

Introducción

Daridorexant es el primer fármaco antagonista selectivo de los receptores de orexina aprobado en Europa para el tratamiento del insomnio (en mayo de 2022) y el tercero aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en enero de este mismo año.

Se trata de un potente inhibidor selectivo de los dos receptores del sistema orexina, OX_1R y OX_2R , con una gran capacidad para penetrar en el cerebro y llegar a su diana. El sistema orexina modula diversos comportamientos en mamíferos, como el sueño. OX_1R y OX_2R son receptores acoplados a proteína G que responden a las orexinas, los neuropéptidos ligandos endógenos, aumentando los niveles de calcio intracelular y provocando una cascada de señalización que ayuda a promover la vigilia.

La concentración máxima de daridorexant se alcanza en tan solo una hora, lo que se traduce en un rápido inicio de su efecto. Por otro lado, su vida media se sitúa en 8 horas, por lo que, tras el sueño, los bajos niveles de fármaco en sangre provocan que la probabilidad de sufrir efectos secundarios durante la mañana sea baja. Este fármaco es metabolizado en un 90 % por el citocromo CYP3A4, mientras que otras enzimas de las superfamilias del P450 suponen menos de un 3 % de su metabolización. Por ello se ha de evitar su administración junto a fármacos que sean inhibidores o inductores del CYP3A4, ya que pueden disminuir o aumentar su efecto.

Asimismo, se debe ajustar la dosis en pacientes que sufran problemas hepáticos. Se han identificado hasta 77 metabolitos del daridorexant en el plasma, orina y heces humanas. Sus tres principales metabolitos también poseen una potente actividad inhibitoria de los receptores OX_1R y OX_2R . El 57% del fármaco es excretado por vía fecal, mientras que un 28 % es eliminado a través de la orina.

La eficacia y seguridad de daridorexant contra el insomnio ha sido estudiada en diversos ensayos, donde no solo se ha mostrado una mejora de la calidad del sueño, sino también del rendimiento en la actividad diurna en un gran número de pacientes. Fietze *et al.*, estudiaron el fármaco en 566 pacientes menores de 65 años y en 364 mayores de 65 años, en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. El estudio se prolongó 3 meses y se analizó la vigilia después del inicio del sueño (WASO), la latencia del sueño persistente (LPS) medida con polisomnografía, el sueño total (sTST) y el impacto de la ingesta del fármaco durante el día con un cuestionario de síntomas e impactos diarios del insomnio (IDSIQ). Las dosis estudiadas fueron

de 25 mg y 50 mg. Al cabo de 3 meses, la dosis de 50 mg produjo una reducción significativa del WASO de 19,6 minutos en las personas de mayor edad y de 17,4 minutos en los pacientes más jóvenes con respecto al grupo control. Asimismo, el LPS también se redujo en 14,9 minutos y en 9,7 minutos en los pacientes de mayor edad y en los de menor edad, respectivamente. En cambio, se produjo un aumento del sTST de 59,9 minutos en los pacientes mayores de 65 años, y de 57,1 minutos en los pacientes de menor edad. Este efecto fue dependiente de la dosis. También se halló una mejora del IDSIQ desde la primera semana de tratamiento para ambos grupos de edad en la dosis de 50 mg, mientras que en la dosis de 25 mg esta mejora tan solo se observó en los pacientes menores de 65 años. Por otro lado, daridorexant también redujo la somnolencia matutina. En cuanto a sus efectos secundarios, se encontró un caso de parálisis del sueño, aunque no se notificaron casos de narcolepsia o cataplexia. En otros ensayos clínicos de fase 3, con un tamaño muestral total de 1.847 personas, los principales efectos secundarios hallados fueron dolor de cabeza, somnolencia o fatiga, aunque el porcentaje de pacientes afectado fue bajo, con una buena tolerancia al fármaco. En lo que respecta a la comparación de daridorexant con los otros dos fármacos inhibidores de los receptores de orexina en el mercado (suvorexant y lemborexant, aprobados por la FDA), este ha mostrado tener una eficacia similar, pero una menor probabilidad de producir sedación diurna debido a su corta vida media.

Este fármaco abre la vía al estudio de derivados para tratar eficazmente y con un buen perfil de seguridad el insomnio, trastorno cada vez más prevalente en la sociedad actual.

Bibliografía

- Berger B, Dingemans J, Sabattini G, Delahaye S, Duthaler U, Muehlan C, Krähenbühl S (2021) Effect of liver cirrhosis on the pharmacokinetics, metabolism, and tolerability of daridorexant, a novel dual orexin receptor antagonist. *Clinical Pharmacokinetics* 60(10): 1349-1360.
- Dale NC, Hoyer D, Jacobson LH, Pflieger KD, Johnstone EK (2022) Orexin Signaling: A Complex, Multifaceted Process. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 16:812359.
- Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I, Mayleben D, Seboek Kinter D, Pain S, Hedner J (2020) Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist to treat insomnia disorder. *Ann Neurol*. 87(3):347-356.
- European Medicines Agency (2022) Assessment report EMA/187589/2022. Quviviq. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/quviviq-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- Fietze I, Bassetti CL, Mayleben DW, Pain S, Seboek Kinter D, McCall WV (2022) Efficacy and Safety of Daridorexant in Older and Younger Adults with Insomnia Disorder: A Secondary Analysis of a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Drugs & aging* 39(10): 795-810.
- Muehlan C, Brooks S, Zuiker R, van Gerven J, Dingemans J (2019) Multiple-dose clinical pharmacology of ACT-541468, a novel dual orexin receptor antagonist, following repeated-dose morning and evening administration. *Eur Neuropsychopharmacol* 29 (7): 847-857.
- Muehlan C, Heuberger J, Juif PE, Croft M, van Gerven J, Dingemans J (2018) Accelerated development of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468: integration of a microtracer in a first-in-human study. *Clin Pharmacol Ther* 104(5):1022-1029.
- Muehlan C, Vaillant C, Zenklusen I, Kraehenbuehl S, Dingemans J (2020) Clinical pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 16(11): 1063-1078.
- Onge ES, Phillips B, Rowe C (2022) Daridorexant: A New Dual Orexin Receptor Antagonist for Insomnia. *Journal of Pharmacy Technology* 38(5): 297-303.