

Daridorexant (Quviviq®)

Date de l'évaluation: janvier 2025

Le daridorexant est autorisé en Suisse depuis 2022 pour le traitement de l'insomnie chronique. Il est commercialisé sous le nom de marque Quviviq™, et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est le fabricant Idorsia Pharmaceuticals Ltd. (1). A ce jour, il s'agit du seul antagoniste des récepteurs de l'orexine (DORA) autorisé en Suisse. Le médicament est disponible sous forme de comprimés péliculés, dosés à 25 ou 50 mg.(1)

Le daridorexant est indiqué chez l'adulte pour le traitement des troubles du sommeil, caractérisés par des symptômes présents depuis au moins trois mois et ayant un impact significatif sur la vie quotidienne. La posologie recommandée est de 50 mg par jour, ou 25 mg par jour chez les personnes présentant un risque accru d'effets indésirables. La durée du traitement doit être aussi courte que possible et ne pas dépasser 12 mois, en raison du manque de données concernant l'efficacité et la sécurité d'un traitement de plus longue durée. (1)

Mécanisme d'action et pharmacologie

Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs de l'orexine, agissant à la fois sur les récepteurs de l'orexine 1 et 2. Les neuropeptides de l'orexine (orexine A et orexine B) agissent sur les récepteurs de l'orexine pour favoriser l'éveil. Le daridorexant antagonise l'activation des récepteurs de l'orexine et diminue l'état d'éveil contribuant ainsi à l'endormissement et à la maintenance du sommeil et améliorant aussi bien le sommeil lent que le sommeil paradoxal.

Le daridorexant, administré à une dose de 25 mg ou 50 mg une fois par jour atteint des concentrations plasmatiques maximales en 1-2 heures. Le daridorexant est fortement métabolisé, principalement (89%) par l'enzyme CYP3A. Aucun des principaux métabolites ne contribue à l'effet pharmacologique. La demi-vie terminale du daridorexant est d'environ 8 heures. L'insuffisance rénale sévère n'a pas d'influence les paramètres pharmacocinétiques du daridorexant.

Le daridorexant est un inhibiteur du CYP3A4. Ainsi, à une dose de 50 mg, le daridorexant augmente l'exposition au midazolam de 42 %. Le daridorexant est également un inhibiteur de plusieurs protéines de transport des médicaments, ce qui nécessite de la prudence lorsqu'il est administré en même temps que des médicaments substrats de la P-gp et ayant une marge thérapeutique étroite.

Efficacité

L'efficacité du daridorexant a d'abord été évaluée dans le cadre de deux études de phase 3 menées auprès de 1854 patients adultes souffrant d'insomnie, dont 930 participants dans l'étude 1 et 924 dans l'étude 2.

Les participants de l'étude 1 ont été randomisés en trois groupes : 1) 310 ont reçu 50 mg de daridorexant, 310 ont reçu 25 mg de daridorexant, et 310 ont reçu un placebo.

2) Dans l'étude 2, 308 participants ont reçu 25 mg de daridorexant, 307 ont reçu 10 mg, et 308 ont reçu un placebo.(4) Après une période de trois mois, l'efficacité du daridorexant a été évaluée dans une étude complémentaire à long terme, menée auprès de 576 participants

pendant au moins six mois supplémentaires, et de 331 participants pendant au moins 12 mois. (5) Comparativement au placebo, les résultats des études ont montré une amélioration significative de la durée de l'endormissement et des phases d'éveil après l'endormissement dès la première semaine de traitement par le daridorexant. Une amélioration du temps de sommeil total, de la qualité du sommeil et de l'activité diurne a également été observée chez les participants. (1,3,4,5). En termes absolus, la latence d'endormissement (LPS - *latency to persistent sleep*) a été réduite de 35 minutes sous 50 mg de daridorexant et de 23 minutes sous placebo ($p \leq 0.0001$). Par ailleurs, l'éveil intra-sommeil (WASO – *wake time after sleep onset*) a été réduit de 29 minutes sous 50 mg de daridorexant et de 11 minutes sous placebo, ($p \leq 0.0001$). Le temps de sommeil total (sTST – *self reported total sleep time*) a augmenté de 58 minutes sous 50 mg de daridorexant et de 38 minutes sous placebo ($p \leq 0.0001$, 95% CI). Sur une échelle de 40 points, le fonctionnement quotidien (IDSIQ – *Insomnia Daytime Symptoms and Impact Questionnaires*) a été amélioré de 5,8 points sous 50 mg de daridorexant, soit environ 13 %, et de 3,8 points sous placebo, la différence étant de 2 points ($p \leq 0.001$).

Endpoints	Study 1 (no. of ITT patients)			Study 2 (no. of ITT patients)	
	Daridorexant 50 mg (310)	Daridorexant 25 mg (310)	Placebo (310)	Daridorexant 25 mg (309)	Placebo (308)
Month 1					
WASO ^a (min)	-29.0 (-32.7 to -25.3)****	-18.4 (-22.1 to -14.7)****	-6.2 (-9.9 to -2.5)	-24.2 (-28.5 to -19.9)****	-12.6 (-16.8 to -8.3)
LPS ^a (min)	-31.2 (-34.5 to -27.9)****	-28.2 (-31.5 to -24.8)***	-19.9 (-23.2 to -16.5)	-26.5 (-30.6 to -22.3)	-20.0 (-24.1 to -15.9)
sTST ^b (min)	43.6 (38.2 to 49.1)****	34.2 (28.7 to 39.6)**	21.6 (16.1 to 27.0)	43.8 (38.1 to 49.4)****	27.6 (22.0 to 33.3)
IDSIQ sleepiness domain ^c	-3.8 (-4.3 to -3.2)****	-2.8 (-3.3 to -2.2)	-2.0 (-2.6 to -1.5)	-3.5 (-4.1 to -2.9)	-2.8 (-3.3 to -2.2)
Month 3					
WASO ^a (min)	-29.4 (-33.4 to -25.4)****	-23.0 (-27.0 to -19.0)****	-11.1 (-15.1 to -7.1)	-24.3 (-29.0 to -19.5)**	-14.0 (-18.8 to -9.2)
LPS ^a (min)	-34.8 (-38.1 to -31.5)****	-30.7 (-34.0 to -27.4)**	-23.1 (-26.5 to -19.8)	-28.9 (-33.4 to -24.4)	-19.9 (-24.4 to -15.4)
sTST ^b (min)	57.7 (51.2 to 64.2)****	47.8 (41.3 to 54.3)*	37.9 (31.4 to 44.4)	56.2 (49.8 to 62.5)****	37.1 (30.8 to 43.5)
IDSIQ sleepiness domain ^c	-5.7 (-6.4 to -5.0)***	-4.8 (-5.5 to -4.1)	-3.8 (-4.5 to -3.1)	-5.3 (-6.0 to -4.6)	-4.0 (-4.7 to -3.3)

All values are least-squares mean change from baseline (95% CI)

IDSIQ Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire, ITT intention-to-treat, LPS latency to persistent sleep, sTST self-reported total sleep time, WASO wake time after sleep onset

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p \leq 0.0001$ vs placebo (two-sided and reaching the prespecified threshold for statistical significance)

^aPrimary endpoints; measured by polysomnography (mean of 2 consecutive-night recordings)

^bMean of 7 diary entries in the week prior to polysomnography recording

^cMean of 7 entries in the week prior to polysomnography recording. Scores range from 0 to 40 with a ≥ 4 -point reduction considered to be a clinically meaningful within-person improvement

Il convient de noter que les effets étaient dépendants de la dose. Ainsi, sous la dose de 25 mg (étude 2), l'amélioration des paramètres du sommeil a été statistiquement significative pour certains, tels que le WASO et le TST. Cependant, cette dose n'a pas eu d'impact sur l'amélioration du fonctionnement quotidien (IDSIQ).

Il n'existe pas d'études comparatives entre le daridorexant et d'autres médicaments utilisés dans l'indication de l'insomnie.

Sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont des maux de tête (6 %), de la somnolence (2 %), ainsi que des vertiges et des nausées (> 1 %), comme indiqué dans le tableau (1) :

<i>Classe de systèmes d'organes</i>	<i>Effet indésirable</i>	<i>Fréquence</i>
Affections psychiatriques	Hallucinations	Occasionnel
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Somnolence	Fréquent
	Sensations vertigineuses	Fréquent
	Paralysie du sommeil	Occasionnel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent

Il convient également de noter certains effets indésirables isolés survenus lors des recherches cliniques : la paralysie du sommeil a été rapportée chez 0,5 % des sujets traités par daridorexant 25 mg et chez 0,3 % de ceux traités par daridorexant 50 mg. Des hallucinations ont été rapportées chez 0,6 % des sujets traités par daridorexant 25 mg, alors que ni le traitement par daridorexant 50 mg ni le placebo n'ont induit ce type d'effet (1,4,5)

CONCLUSION

Les preuves d'efficacité du daridorexant reposent principalement sur deux études contrôlées de phase III qui ont comparé le daridorexant avec un placebo. Le daridorexant 50 mg a amélioré les paramètres du sommeil (latence du sommeil, réveil après le début du sommeil, durée totale du sommeil, somnolence diurne et fatigue). Malgré des différences statistiquement significatives dans les paramètres mesurés pour la posologie de 50 mg de daridorexant, les résultats en termes absolus restent modestes. Dans l'ensemble, les effets indésirables étaient légers et leur incidence comparable au placebo.

En conclusion, le daridorexant n'apporte pas de bénéfice clair en termes d'efficacité par rapport aux alternatives existantes (benzodiazépines, mélatonine, mirtazapine, trazodone). Le daridorexant pourrait présenter un avantage par rapport à d'autres inducteurs du sommeil pour son potentiel de dépendance limité. Cependant le recul est insuffisant pour conclure définitivement.

Références :

- 1) Swissmedinfo.ch
- 2) Riemann D et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res.* 2023;32:e14035.
- 3) Public Summary SwissPAR du 31.07.2023, swissmedic.ch
- 4) Mignot E et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol* 2022; 21: 125–39
- 5) Kunz D et al. Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. *CNS Drugs* (2023) 37:93–106
- 6) Fietze I et al. Efficacy and Safety of Daridorexant in Older and Younger Adults with Insomnia Disorder: A Secondary Analysis of a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Drugs Aging.* 2022 Oct;39(10):795-810.
- 7) Roth T et al. Efficacy and safety of zolpidem-MR: A double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia. *Sleep Medicine* 7 (2006) 397–406
- 8) Steiner MA, Toeroek-Schafroth M, Giusepponi ME, Dacome L, Tessari M. Abuse potential assessment of the dual orexin receptor antagonist daridorexant in rats. *J Psychopharmacol.* 2023 Dec;37(12):1249-1260.doi: 10.1177/02698811231215415. Epub 2023 Dec 7. PMID: 38059356; PMCID: PMC10714714.
- 9) Daridorexant for treating long-term insomnia, NICE, 18 October 2023, disponible sur <https://www.nice.org.uk/guidance/ta922/resources/daridorexant-fortreating-longterm-insomnia-pdf-82615544244421>
- 10) Valente V, Machado D, Jorge S, Drake CL, Marques DR. Reply to the comment on "Does valerian work for insomnia? An umbrella review of the evidence". *Eur Neuropsychopharmacol.* 2024 Jun;83:55. doi: 10.1016/j.euroneuro.2024.04.003. Epub 2024 Apr 20. PMID: 38643636.