

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

daridorexant

QUVIVIQ 25 mg et 50 mg,**Comprimé pelliculé****Première évaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 24 mai 2023**

- Insomnie chronique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « chez l'adulte pour le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>QUVIVIQ (daridorexant) 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé, est un traitement de seconde intention chez l'adulte, dans le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée.</p> <p>La Commission rappelle qu'en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, le recours aux prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales est à favoriser avant toute instauration d'un traitement médicamenteux indiqué dans l'insomnie chronique.</p>
Service médical rendu (SMR)	MODERE
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>ASMR mineure (ASMR IV) dans la prise en charge.</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">- de la démonstration d'une supériorité <i>versus</i> placebo après 12 semaines de traitement du daridorexant 25 mg (N=2 études) et du daridorexant 50 mg (N=1 étude), avec une faible quantité d'effet sur :<ul style="list-style-type: none">• les paramètres du sommeil objectifs, de l'ordre de -5 à -25 minutes <i>versus</i> placebo selon les doses, sur le temps d'éveil intra-sommeil (-10,3 à

- 22,8 minutes) et sur la latence d'endormissement (-7,6 à -11,7 minutes),
 - le paramètre du sommeil subjectif de temps de sommeil total, de l'ordre de 10 à 25 minutes *versus* placebo selon les doses (+9,9 à +22,1 minutes),
 - de la démonstration d'une supériorité *versus* placebo après 12 semaines de traitement du daridorexant uniquement à la dose de 50 mg sur le score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIG (fonctionnement pendant la journée), de l'ordre de -1,75 à -1,90 points sur 40,
 - du profil de tolérance acceptable du daridorexant aux 2 doses,
 - du besoin médical insuffisamment couvert, aucun autre traitement hypnotique n'étant recommandé dans le traitement de l'insomnie chronique,

mais au regard :

- de l'absence de données permettant d'évaluer la supériorité du daridorexant 25 mg et 50 mg par rapport aux thérapies non médicamenteuses recommandées en première intention,
- de la pertinence clinique discutable du résultat sur le score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIG (fonctionnement pendant la journée) à la dose de 50 mg de daridorexant uniquement,
- de l'absence de démonstration du maintien de l'effet à long terme du daridorexant sur les paramètres du sommeil objectifs et subjectifs, faute de données robustes,
- du caractère limité des données de tolérance à 12 mois, sur un effectif réduit de patients randomisés (environ 60%),

La Commission considère que QUVIVIQ (daridorexant) 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez l'adulte dans le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée.

Population cible	La population cible est estimée à 813 000 à 1 600 000 patients.
Demande de données	<p>La Commission souhaite disposer de données complémentaires permettant de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités par QUVIVIQ (daridorexant) en France, notamment l'âge, le sexe, le diagnostic, l'ancienneté et la sévérité de la maladie, la ou les comorbidité(s) associée(s), l'usage de substances (alcool, drogues, antalgiques), les traitements médicamenteux hypnotiques antérieurs, les thérapies non médicamenteuses antérieures, - les conditions d'utilisation de QUVIVIQ (daridorexant) en France, notamment la posologie et la durée du traitement, le type de prescripteurs, les traitements médicamenteux associés en cas de comorbidité(s) associée(s), les autres traitements hypnotiques associés, les thérapies non médicamenteuses associées, la réévaluation de la pertinence de poursuite du traitement, le renouvellement de prescription, les arrêts de traitement et leur motif, - l'efficacité de QUVIVIQ (daridorexant), incluant la qualité de vie. <p>La Commission réévaluera QUVIVIQ (daridorexant) sur la base des données demandées ci-dessus et souhaite être destinataire des résultats intermédiaires dans un délai de 3 ans et des résultats finaux dans un délai de 5 ans à compter de la date du présent avis.</p>

Recommandations particulières

Concernant la prise en charge thérapeutique des patients, la Commission rappelle :

- qu'en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, le recours aux prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales est à favoriser avant toute instauration d'un traitement médicamenteux indiqué dans l'insomnie chronique,
- qu'une évaluation précise et complète de la situation médico-psycho-sociale du patient, ainsi que de ses habitudes du sommeil est à réaliser avant toute prescription d'un traitement indiqué dans l'insomnie chronique,
- qu'aucun autre traitement hypnotique n'est recommandé dans le traitement de l'insomnie chronique,
- que la durée du traitement doit être aussi courte que possible. La pertinence de poursuivre le traitement doit être évaluée dans les 3 mois après initiation du traitement et périodiquement ensuite.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude pivotale de phase III comparative versus placebo à 12 semaines (étude 301 - daridorexant 25 mg et 50 mg)	11
3.2.2 Etude pivotale de phase III comparative versus placebo de 12 semaines (étude 302 - daridorexant 10 mg (hors AMM) et 25 mg)	15
3.2.3 Etude d'extension de tolérance à 40 semaines (étude 303)	18
3.2.4 Qualité de vie	20
3.3 Profil de tolérance	20
3.3.1 Etudes cliniques	20
3.3.2 Résumé des caractéristiques du produit (RCP)	23
3.3.3 Plan de gestion de risques (PGR)	23
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	23
3.5 Programme d'études	24
4. Discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	27
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	27
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	27
5.3 Service Médical Rendu	27
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.5 Population cible	29
5.6 Demande de données	29
5.7 Autres recommandations de la Commission	30

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées*	daridorexant (N05CJ03) QUVIVIQ 25 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) PVC PVDC PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 504 0 2) QUVIVIQ 50 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) PVC PVDC PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 504 2 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	IDORSIA PHARMACEUTICALS FRANCE SAS (exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « QUVIVIQ (daridorexant) est indiqué chez l'adulte pour le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée. »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 29 avril 2022 Plan de Gestion de Risques (PGR)
Conditions et statuts	Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	La posologie recommandée pour les adultes est d'un comprimé de 50 mg une fois par jour par voie orale, à prendre 30 minutes avant le coucher. En fonction de l'évaluation clinique, certains patients peuvent être traités avec la dose de 25 mg une fois par jour, le soir (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). La posologie maximale quotidienne est de 50 mg. La durée du traitement doit être aussi courte que possible. La pertinence de poursuivre le traitement doit être évaluée dans les 3 mois après initiation du traitement et périodiquement ensuite. Des données cliniques sont disponibles pour un traitement continu allant jusqu'à 12 mois. Le traitement peut être interrompu sans diminution progressive de la dose. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Antagoniste des récepteurs à l'orexine.
Mécanisme d'action	Le daridorexant est un antagoniste des récepteurs de l'orexine, agissant à la fois sur les récepteurs de l'orexine 1 (ORX1) et de l'orexine 2 (ORX2) et équipotent sur les deux. 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 par les neuropeptides de l'orexine et diminue l'état d'éveil, ce qui permet au sommeil de se produire, sans modifier la proportion des stades de sommeil.
Information au niveau international*	– Pour l'Europe : en cours d'évaluation pour la prise en charge au Royaume-Uni et en Allemagne (libellé de l'AMM) – Pour les Etats-Unis : « QUVIVIQ (daridorexant) is an orexin receptor antagonist indicated for the treatment of adult patients with insomnia,

	<i>characterized by difficulties with sleep onset and/or sleep maintenance »</i> (libellé non superposable)
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 19 avril 2023 • Date d'adoption : 26 avril 2023 • Date d'audition du laboratoire : 24 mai 2023 – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non – Expertise externe : Oui

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'insomnie est définie par les classifications internationales comme un trouble d'endormissement, ou un trouble du maintien du sommeil ou par un réveil précoce, survenant au moins 3 fois par semaine et ayant des conséquences sur le fonctionnement diurne, malgré de bonnes conditions de sommeil¹.

L'insomnie à court terme est définie par des troubles du sommeil présents durant une période inférieure à 3 mois. **Au-delà de 3 mois, il s'agit d'insomnie chronique.**

L'insomnie est considérée comme légère lorsqu'elle est présente 1 nuit par semaine avec un faible retentissement diurne, **modérée lorsqu'elle est présente 2 ou 3 nuits par semaine et sévère lorsqu'elle est présente 4 nuits ou plus par semaine, avec un retentissement diurne significatif (de la fatigue à l'altération des performances psychomotrices) dans les deux derniers cas².**

Il est estimé que l'insomnie chronique découle de 3 facteurs : un facteur prédisposant (facteur génétique, biologique, psychosocial, etc.), un facteur précipitant (événement familial, médical, personnel, professionnel, etc.) et un facteur d'entretien (comportement ou stratégie inadaptés, croyances erronées sur le sommeil, etc.).

Trois types d'insomnie chronique sont identifiés :

- Sans comorbidité : insomnie psychophysiologique (conditionnement mental et physiologique qui s'oppose au sommeil, indépendamment de pathologies anxieuses ou dépressives) ou insomnie par mauvaise perception du sommeil (plaintes d'insomnie avec des résultats normaux d'enregistrement du sommeil),
- Avec comorbidité : insomnie liée à une pathologie mentale (état dépressif, troubles bipolaires ou anxieux, attaques de panique, etc.) ou à une pathologie physique (douleur, hyperthyroïdie, épilepsie, troubles respiratoires, cardiopathies, etc.),
- Liée à un médicament ou une substance perturbant le sommeil : psychostimulant (caféine, nicotine, cannabis, cocaïne, etc.), alcool, médicament (cortisone, dérivé amphétaminique, etc.), aliment ou toxique, etc.

¹ Sateia M.J. International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3). Chest. 2014;146(5):1387-1394.

² HAS/SFTG. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. 2006.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le diagnostic de l'insomnie repose essentiellement sur une évaluation clinique composée d'un entretien approfondi avec le patient.

Les critères diagnostiques de l'insomnie chronique chez l'adulte sont les suivants³ :

- La plainte principale est une insatisfaction concernant la quantité ou la qualité du sommeil, accompagnée d'un ou plusieurs des symptômes suivants : difficulté à initier le sommeil, difficulté à maintenir le sommeil caractérisée par des éveils fréquents ou des problèmes à se rendormir après un éveil nocturne, et réveil matinal précoce avec incapacité à se rendormir,
- Les difficultés du sommeil causent une détresse importante ou une perturbation du fonctionnement diurne avec un ou plusieurs des symptômes suivants : fatigue ou manque d'énergie, somnolence diurne, difficultés cognitives (attention, concentration, mémoire), perturbation de l'humeur (irritabilité, dysphorie), troubles du comportement (hyperactivité, impulsivité, agressivité), problème occupationnel ou académique, problème interpersonnel ou social,
- L'insomnie est présente au moins 3 nuits par semaine depuis au moins 3 mois,
- Les difficultés de sommeil sont présentes en dépit de circonstances adéquates pour dormir,
- L'insomnie n'est pas mieux expliquée ou ne se présente pas exclusivement dans le cadre d'un autre trouble du sommeil, ou un autre trouble médical ou psychiatrique, et n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance.

Une évaluation clinique du cycle veille-sommeil, des antécédents de sommeil, des troubles somatiques, psychologiques et psychiatriques, ainsi qu'un examen physique sont à réaliser pour diagnostiquer l'insomnie. Une recherche de tout traitement médicamenteux ou toute autre substance (alcool, caféine, nicotine ou drogues) qui pourraient perturber le sommeil doit être effectuée. L'utilisation de questionnaires et d'agendas de sommeil et, si nécessaire, le recours à des mesures supplémentaires (analyse de sang, ECG, EEG, tomographie par densitométrie/IRM, marqueurs circadiens) peut être envisagée.

Les conséquences de l'insomnie consistent en une altération du fonctionnement diurne, physique, psychique et social, indépendamment de comorbidités éventuelles, et altèrent la qualité de vie des patients. L'insomnie est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque chronique, etc.), d'obésité, de dyslipidémies ou de diabète de type 2^{4,5}. Les études épidémiologiques rapportent un lien entre troubles du sommeil et troubles neurologiques (maladies neurodégénératives, troubles cognitifs) et psychiatriques (dépression, anxiété, troubles émotionnels). L'insomnie entraîne également un risque accru d'accidents de la route et d'accidents du travail (multipliés par 8 et par 4,5, respectivement⁶) ou domestiques.

³ American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). 2016

⁴ Chan-Chee C., et al. Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. Epidemiology of insomnia in France. Rev Epidemiol Sante Publique. 2011;59:409-22.

⁵ Riemann D., et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res.2017;26(6):675-700

⁶ INSERM. Insomnie, un trouble neurobiologique et psychologique. Disponible en ligne sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insomnie>

Épidémiologie

La prévalence estimée de l'insomnie chronique est de 13,1% de la population française⁷, avec 12 à 17% d'insomnies modérées et 19 à 23% d'insomnies sévères^{8,9}. La fréquence de l'insomnie est plus importante chez les femmes que chez les hommes, et sa prévalence augmente avec l'âge¹⁰.

2.2 Prise en charge actuelle

Dans tous les cas d'insomnie, il convient de s'assurer que les règles d'hygiène du sommeil et de l'équilibre du cycle éveil-sommeil sont réunies. Ces règles peuvent parfois suffire à restaurer le sommeil en cas d'insomnie légère et sans comorbidité mais s'avèrent le plus souvent insuffisantes en cas d'insomnie chronique.

Les règles d'hygiène du sommeil sont les suivantes¹¹ :

- Dormir selon les besoins, mais pas plus ; éviter les siestes longues (> 1 heure) ou trop tardives (après 16 heures),
- Adopter un horaire régulier de lever et de coucher. Pour les personnes âgées, retarder le coucher,
- Limiter le bruit, la lumière et une température excessive dans la chambre à coucher,
- Éviter la caféine, l'alcool et la nicotine,
- Pratiquer un exercice physique dans la journée plutôt que le soir (en général pas après 17 heures),
- Privilégier une alimentation légère le soir,
- En cas de difficulté d'endormissement, bien marquer le moment du réveil (douche, exercice physique, ambiance lumineuse forte) et éviter la lumière forte et l'activité physique le soir,
- En cas de réveil matinal trop précoce, ne pas trainer au lit après le réveil et favoriser l'activité physique et utiliser une ambiance lumineuse forte le soir.

Dans le cas de l'insomnie chronique, les recommandations internationales^{10,12} préconisent en première intention une approche non pharmacologique basée sur les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) devant toute insomnie chronique.

En cas d'insuffisance ou d'échec des thérapies cognitivo-comportementales, une approche pharmacologique à l'aide d'un traitement médicamenteux hypnotique peut être proposée en deuxième intention¹⁰. A noter que les benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées, ainsi que tout autre traitement médicamenteux hypnotique, ne sont pas recommandés dans le traitement de l'insomnie chronique¹⁰.

Les spécialités NOXIBEN (eszopiclone), médicament apparenté aux benzodiazépines, disposent d'une AMM pour le traitement des insomnies chez l'adulte, habituellement sur une courte durée. Leur

⁷ Santé Publique France. Le temps de sommeil, la dette de sommeil, la restriction de sommeil et l'insomnie chronique des 18-75 ans : résultats du Baromètre de Santé publique France 2017. 2019.

⁸ INSERM. Insomnie, un trouble neurobiologique et psychologique. Disponible en ligne sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insomnie>

⁹ Chan-Chee C., et al. Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. Epidemiology of insomnia in France. Rev Epidemiol Sante Publique. 2011;59:409-22.

¹⁰ Riemann D., et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res.2017;26(6):675-700.

¹¹ HAS/SFTG. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. 2006

¹² Qaseem A., Kansagara D., et Forcica M.A., et al. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2016. 19;165(2):125-33.

RCP précise que dans certains cas, par exemple chez les patients présentant des insomnies chroniques, il peut être nécessaire de prolonger le traitement jusqu'à une durée maximale de 6 mois tout en assurant un suivi et une évaluation de l'état du patient réguliers car le risque d'usage abusif et de dépendance augmente avec la durée du traitement. Dans son avis d'inscription du 15 décembre 2021¹³, la Commission a octroyé aux spécialités NOXIBEN (eszopiclone), un service médical rendu (SMR) faible et a estimé qu'elles n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique ; elle a par ailleurs considéré au regard des données d'efficacité et de tolérance limitées disponibles principalement à court terme versus placebo que **la place dans la stratégie thérapeutique de NOXIBEN (eszopiclone) devait être limitée comme l'ensemble des hypnotiques benzodiazépines et apparentés à une stratégie à court terme** en seconde intention dans le traitement des insomnies chez l'adulte, uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême, au regard des alternatives médicamenteuses disponibles.

La spécialité CIRCADIN (mélatonine) dispose d'une indication restreinte en monothérapie, **pour le traitement à court terme** de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus, avec une durée maximale recommandée de prescription de 13 semaines.

En cas de comorbidité(s) associée(s) à l'insomnie, il sera laissé à l'appréciation du clinicien le choix de traiter l'une ou l'autre en premier lieu ou les deux en même temps¹⁴.

→ Traitements médicamenteux

Au total, il n'existe pas de traitement médicamenteux hypnotique recommandé dans le traitement de l'insomnie chronique¹⁴.

→ Traitements non-médicamenteux

L'hygiène du sommeil et les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) peuvent être proposées en première intention devant toute insomnie chronique.

Les TCC reposent sur différentes méthodes dont la psychoéducation, la restriction de sommeil, le contrôle du stimulus, les techniques de relaxation, et la thérapie cognitive proprement dite.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les mesures correctives non médicamenteuses (hygiène du sommeil et TCC) pour le traitement de l'insomnie chronique chez l'adulte caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée.

¹³ Avis de la Commission de la Transparence de NOXIBEN (eszopiclone) du 15/12/2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19375_NOXIBEN_PIC_INS_AvisDef_CT19375.pdf (consulté en ligne le 21/03/2023).

¹⁴ Riemann D., et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res.2017;26(6):675-700.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de QUVIVIQ (daridorexant) repose principalement sur 2 études cliniques pivotales de phase III, comparatives *versus* placebo, randomisées, en double-aveugle, multicentriques :

- Etude 301¹⁵, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du daridorexant 25 mg et 50 mg en termes d'efficacité sur les paramètres du sommeil évalués à 4 et 12 semaines chez des patients adultes avec une insomnie chronique modérée à sévère,
- Etude 302¹⁵, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du daridorexant 10 mg (hors AMM) et 25 mg en termes d'efficacité sur les paramètres du sommeil évalués à 4 et 12 semaines chez des patients adultes avec une insomnie chronique modérée à sévère,

Ces deux études ont été suivies d'une étude d'extension de phase III (étude 303¹⁶) évaluant la tolérance du daridorexant jusqu'à 40 semaines.

Le laboratoire a également fourni d'autres données qui ne seront pas décrites pour les raisons suivantes :

- Deux études de phase II (étude 201¹⁷ – sujet jeune (18 à 65 ans) et étude 202¹⁸ – sujet âgé (≥ 65 ans)) dose-effet, comparatives *versus* placebo, avec un groupe actif de référence par zolpidem pour l'étude 201¹⁹, randomisées, en double-aveugle, multicentriques, en cross over, dont l'objectif principal était d'évaluer la réponse du daridorexant 5 mg, (hors AMM), 10 mg (hors AMM), 25 mg et 50 mg sur les paramètres du sommeil évalués par polysomnographie au cours de 2 premiers jours de la phase de traitement (variant de 28 à 58 jours, selon l'étude). Ces études ne seront pas détaillées compte-tenu de leurs objectifs (recherche de dose), de leurs courtes durées et du pourcentage non négligeable de patients ayant reçu une dose hors AMM de 5 ou 10 mg par jour (respectivement, 33,1% et 93,1%).
- Une publication d'une sous-étude des études 301 et 302 (Etude PAUSE²⁰) dont l'objectif était d'identifier les préférences des patients pour certains bénéfices et certains risques d'un traitement pharmacologique de l'insomnie chronique. Les résultats de cette publication ne seront pas présentés compte-tenu de son objectif et qu'elle n'évalue pas spécifiquement le daridorexant.

¹⁵ Mignot E., Maylebn D., Fietze I., et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(2):125-139.

¹⁶ Kunz D., Dauvilliers Y., Benes H., et al. Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. *CNS Drugs.* 2023;37(1):93-106.

¹⁷ Dauvilliers Y., Zammit G., Fietze I., et al. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. *Ann Neurol.* 2020;87(3):347-356.

¹⁸ Zammit G., Dauvilliers Y., Pain S., et al. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder. *Neurology.* 2020;94(21):e2222-e2232.

¹⁹ Il n'y a pas eu d'analyse statistique réalisée entre le daridorexant et le zolpidem.

²⁰ Heidenreich S., Ross M., Chua G.N., et al. Preferences of patients for benefits and risks of insomnia medications using data elicited during two phase III clinical trials. *Sleep.* 2022;45(11):zsac204.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude pivotale de phase III comparative versus placebo à 12 semaines (étude 301 - daridorexant 25 mg et 50 mg)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude pivotale de phase III, comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, en groupes parallèles chez des patients adultes (jeunes (18-65 ans) et âgés \geq 65 ans) avec une insomnie chronique modérée à sévère après 12 semaines de traitement.

La durée de la phase randomisée en double-aveugle de l'étude a été de 12 semaines avec un suivi pour la tolérance jusqu'à 4 semaines.

L'étude était divisée en 3 phases :

- Une période de sélection jusqu'à 4 semaines, incluant une période d'inclusion (de 7 à 18 jours) et une période de « *run-in* » par placebo en simple aveugle (de 13 à 24 jours),
- Une période de traitement en double-aveugle de 12 semaines,
- Une période de suivi jusqu'à 30 jours, incluant une période de « *run-out* » par placebo en simple aveugle de 7 jours afin d'évaluer d'éventuels symptômes de sevrage et de rebond d'insomnie. Après cette période, les patients pouvaient entrer dans l'étude d'extension (étude 303) évaluant la tolérance du daridorexant jusqu'à 40 semaines.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés en trois groupes (ratio d'allocation 1:1:1) dans la période de traitement en double-aveugle pour recevoir par voie orale en une prise par jour le soir au coucher pendant 12 semaines :

- Groupe daridorexant 25 mg : daridorexant à la dose de 25 mg,
- Groupe daridorexant 50 mg : daridorexant à la dose de 50 mg,
- Groupe placebo : placebo.

La randomisation a été stratifiée selon l'âge : < 65 ans ou \geq 65 ans.

Les thérapies cognitivo-comportementales étaient autorisées au cours de l'étude si elles avaient été initiées au moins un mois avant l'inclusion et si le patient acceptait de les poursuivre au cours de l'étude. L'instauration des TCC pendant l'étude n'était pas autorisée.

Critères de jugement principaux et secondaires

Les co-critères de jugement principaux évalués avec contrôle du risque alpha selon une procédure de « *gatekeeping* », avec une correction de Bonferroni, ont été les variations du temps d'éveil intra-sommeil (*wake after sleep onset, WASO*) et la latence d'endormissement (*latency to persistent sleep, LPS*) aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines de traitement par rapport à la *baseline*²¹, mesurées par polysomnographie. La séquence des tests suivante a été évaluée selon les groupes de doses de daridorexant et le temps de mesure :

1. Temps d'éveil intra-sommeil : daridorexant 50 mg (dose la plus élevée) par rapport au placebo à 4 semaines puis à 12 semaines, puis en cas de significativité, daridorexant 25 mg (dose la plus faible) par rapport au placebo à 4 semaines puis à 12 semaines,

²¹ La *baseline* correspond au premier jour de la période de traitement en double-aveugle.

2. Latence d'endormissement : daridorexant 50 mg (dose la plus élevée) par rapport au placebo à 4 semaines puis à 12 semaines, puis en cas de significativité, daridorexant 25 mg (dose la plus faible) par rapport au placebo à 4 semaines puis à 12 semaines.

Les deux critères de jugement secondaires évalués avec contrôle du risque alpha selon une procédure de « *gatekeeping* », avec une correction de Bonferroni, ont été : les variations du temps de sommeil total (*total sleep time*, TST) et du score du domaine « envie de dormir » du questionnaire *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire*²² (IDSIQ) (fonctionnement pendant la journée) aux 4ème et 12ème semaines de traitement par rapport à la *baseline*, évalués par le patient. La séquence des tests suivante a été évaluée selon les groupes de doses de daridorexant et le temps de mesure :

1. Temps de sommeil total : daridorexant 50 mg (dose la plus élevée) par rapport au placebo à 4 semaines puis à 12 semaines, puis en cas de significativité, daridorexant 25 mg (dose la plus faible) par rapport au placebo à 4 semaines puis à 12 semaines,
2. Score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) : daridorexant 50 mg (dose la plus élevée) par rapport au placebo à 4 semaines puis à 12 semaines, puis en cas de significativité, daridorexant 25 mg (dose la plus faible) par rapport au placebo à 4 semaines puis à 12 semaines.

L'analyse des critères de jugement principaux et secondaires a été réalisée dans la population ITT, correspondant à l'ensemble des patients randomisés dans la phase de traitement en double-aveugle.

Population de l'étude

Pour être inclus, les patients devaient respecter les critères d'insomnie chronique du DSM-5, avoir une quantité de sommeil insuffisante définie par les 3 critères subjectifs suivants au moins 3 nuits par semaine pendant au moins 3 mois (déclarés par les patients) : temps d'endormissement \geq 30 minutes, temps d'éveil intra-sommeil \geq 30 minutes et temps de sommeil total \leq 6,5 heures et un score de sévérité de l'insomnie (ISI)²³ \geq 15.

Parmi les 3 326 patients sélectionnés, 930 ont été randomisés avec 310 patients dans chaque groupe de traitement, correspondant à la population ITT. La cause principale de non-randomisation des patients a été le non-respect des critères d'inclusion et d'exclusion (65,2%). Le pourcentage de patients ayant complété la période de traitement de 12 semaines en double-aveugle a été de 92,3% (286/310) dans les groupes daridorexant 25 mg et 50 mg et 90,6% (281/310) dans le groupe placebo. Les principales causes d'arrêt de traitement ont été : retrait du consentement (2,7%) et absence d'efficacité (1,6%).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes de traitement.

A l'inclusion, l'âge médian (min-max) des patients était de 59,0 ans (18-88 ans). Un total de 39,1% (364/930) des patients était âgé d'au moins 65 ans, dont 33,3% (310/930) entre 65 et < 75 ans et 5,8% (54/930) > 75 ans. Deux-tiers des patients étaient des femmes (67,1%).

²² Le questionnaire *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire* (IDSIQ) est un auto-questionnaire évaluant la perception des symptômes diurnes des patients atteints d'insomnie à l'aide de 3 domaines : cognition, humeur et envie de dormir diurne. Le score total varie de 0 (absence d'atteinte) à 140 (atteinte maximale).

Le domaine diurne « envie de dormir » comporte 4 items et est scoré de 0 (absence d'envie de dormir) à 40 (envie de dormir maximale).

²³ L'*Insomnia Severity Index* (ISI) est un auto-questionnaire spécifique qui évalue la sévérité des composantes nocturne et diurne de l'insomnie, avec 7 questions graduées de 0 (meilleur) à 4 (pire). Le score total ISI est obtenu par addition des scores des 7 questions et varie entre 0 et 28.

Score ISI de 0 à 7 : absence d'insomnie, de 8 à 14 : insomnie subclinique (légère), de 15 à 21 : insomnie clinique (modérée) et de 22 à 28 : insomnie clinique (sévère).

Les symptômes associés à une insatisfaction de la qualité ou la quantité de sommeil étaient les suivants : difficulté à maintenir le sommeil (99,8%), difficulté à s'endormir (99,7%) et réveil précoce (94,9%). Selon le groupe de traitement, le temps d'éveil intra-sommeil moyen était de 95 à 103 minutes et la latence d'endormissement moyenne était de 63 à 67 minutes. Le temps de sommeil total subjectif était de 309 à 316 minutes. Le score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) moyen était de 22 dans chacun des trois groupes.

Les principales caractéristiques de l'insomnie à l'inclusion sont répertoriées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Caractéristiques de l'insomnie à l'inclusion - étude 301 (population FAS)

	Daridorexant 25 mg (N=310)	Daridorexant 50 mg (N=310)	Placebo (N=310)
Temps d'éveil intra-sommeil (minutes)			
Moyenne (ET)	97,87 (38,77)	95,48 (37,81)	102,51 (40,76)
Latence d'endormissement (minutes)			
Moyenne (ET)	67,27 (38,56)	63,61 (37,38)	66,53 (39,76)
Temps de sommeil total subjectif (minutes)			
Moyenne (ET)	309,85 (60,11)	313,18 (57,60)	315,89 (53,14)
Score du domaine « envie de dormir » - questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée)			
Moyenne (ET)	22,12 (6,88)	22,48 (7,21)	22,26 (6,95)
Score total ISI			
Moyenne (ET)	19,0 (4,3)	19,3 (4,0)	19,2 (4,0)
dont score ISI ≥ 22 (% , n)	26 (81)	29 (90)	29 (89)
Score total ESS²⁴			
Moyenne (ET)	6,0 (5,2)	6,4 (5,5)	5,8 (5,4)
Ancienneté du diagnostic d'insomnie (année)			
Médiane (min ; max)	6,9 (0,1-57,2)	6,6 (0,1-59,8)	8,2 (0,1-58,4)

Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension (22,3%) et l'hypercholestérolémie (8,8%). Un total de 4,6% (43/930) des patients avait des troubles psychiatriques, avec tabagisme (1,6%), anxiété (0,9%), dépendance à la nicotine (0,8%) et dépression (0,4%).

A l'inclusion, 0,3% (3/930, 1 patient par groupe de traitement) des patients étaient traités par TCC. Parmi les patients non traités par TCC à l'inclusion, 2,7% (25/927) rapportaient un échec de traitement antérieur.

Parmi les traitements médicamenteux antérieurs reçus (au cours des 30 jours précédant l'inclusion), un total de 0,9% (8/927) des patients a été précédemment traité par des molécules apparentées aux benzodiazépines (zolpidem, zopiclone et eszopiclone) et des antidépresseurs (mirtazapine et trazodone) ; 0,6% (6/927) par des benzodiazépines (diazépam, lormétazépam ou midazolam) et 0,3% (3/927) par mélatonine.

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

²⁴ L'échelle *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) est un outil spécifique permettant une évaluation subjective de la somnolence diurne. Elle regroupe 8 items, scorés de 0 (ne pas s'assoupir) à 3 (forte chance de s'assoupir). Le score total varie de 0 (absence de somnolence diurne) à 24 (somnolence diurne maximale). Ce paramètre a été évalué par un comité externe indépendant.

La supériorité du daridorexant 25 mg et 50 mg a été statistiquement démontrée par rapport au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux avec pour chacune des doses de daridorexant :

Les résultats de ces co-critères de jugement principaux sont détaillés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Résultats des co-critères de jugement principaux – étude 301 (population ITT)

	Daridorexant 25 mg (N=310)	Daridorexant 50 mg (N=310)	Placebo (N=310)
Temps d'éveil intra-sommeil (minutes)			
Valeur moyenne (ET) à la <i>baseline</i>	97,87 (38,77)	95,48 (37,81)	102,51 (40,77)
Variation moyenne (ET) à 4 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	-20,48 (37,80)	-29,93 (36,96)	-10,63 (41,05)
Variation moyenne à 4 semaines par rapport au placebo	-12,20	-22,78	-
IC95%	[-17,44 ; -6,96]	[-28,00 ; -17,58]	-
Valeur de p (seuil de significativité)	p < 0,0001 (0,025)	p < 0,0001 (0,025)	-
Variation moyenne (ET) à 12 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	-25,28 (43,21)	-30,00 (39,98)	-16,39 (44,18)
Variation moyenne à 12 semaines par rapport au placebo	-11,86	-18,30	-
IC95%	[-17,49 ; -6,23]	[-23,95 ; -12,66]	-
Valeur de p (seuil de significativité)	p < 0,0001 (0,01875)	p < 0,0001 (0,025)	-
Latence d'endormissement (minutes)			
Valeur moyenne à la <i>baseline</i>	67,27 (38,57)	63,62 (37,39)	66,54 (39,77)
Variation moyenne (ET) à 4 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	-29,40 (36,55)	-29,67 (39,28)	-20,47 (40,25)
Variation moyenne à 4 semaines par rapport au placebo	-8,32	-11,35	-
IC95%	[-13,01 ; -3,63]	[-16,02 ; -6,69]	-
Valeur de p (seuil de significativité)	p=0,0005 (0,025)	p < 0,0001 (0,025)	-
Variation moyenne (ET) à 12 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	-31,95 (39,57)	-32,84 (34,55)	-24,53 (41,07)
Variation moyenne à 12 semaines par rapport au placebo	-7,59	-11,67	-
IC95%	[-12,27 ; -2,92]	[-16,35 ; -6,99]	-
Valeur de p (seuil de significativité)	p=0,0015 (0,01875)	p < 0,0001 (0,025)	-

Résultats sur les critères de jugement secondaires ajustés avec gestion du risque alpha

La supériorité du daridorexant 25 mg et 50 mg a été démontrée par rapport au placebo sur le critère de jugement secondaire de temps de sommeil total subjectif évalué par le patient à 4 et 12 semaines de traitement.

La supériorité du daridorexant 50 mg a également été démontrée par rapport au placebo sur le critère de jugement secondaire de score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) évalué par le patient à 4 et 12 semaines de traitement. **Aucune supériorité n'a en revanche été démontrée sur le score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) à 4 et 12 semaines de traitement pour la dose de daridorexant 25 mg versus placebo.**

Les résultats sur ces critères de jugement secondaires sont détaillés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Résultats des critères de jugement secondaires – étude 301 (population FAS)

	Daridorexant 25 mg (N=310)	Daridorexant 50 mg (N=310)	Placebo (N=310)
Temps de sommeil total subjectif (minutes)			
Valeur moyenne (ET) à la <i>baseline</i>	309,85 (60,11)	313,18 (57,60)	315,89 (53,14)
Variation moyenne (ET) à 4 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	35,45 (48,56)	44,57 (53,44)	21,70 (44,04)
Variation moyenne à 4 semaines par rapport au placebo	12,62	22,06	-
IC95%	[4,95 ; 20,29]	[14,41 ; 29,71]	-
p-value (seuil de significativité)	p=0,0013 (0,025)	p < 0,0001 (0,025)	-
Variation moyenne (ET) à 12 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	49,07 (55,32)	58,46 (61,41)	38,48 (54,98)
Variation moyenne à 12 semaines par rapport au placebo	9,93	19,77	-
IC95%	[0,78 ; 19,08]	[10,62 ; 28,92]	-
p-value (seuil de significativité)	p=0,0334 (0,0375)	p < 0,0001 (0,025)	-
Score du domaine « envie de dormir » - questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée)			
Valeur moyenne (ET) à la <i>baseline</i>	22,12 (6,88)	22,48 (7,21)	22,26 (6,95)
Variation moyenne (ET) à 4 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	-2,73 (4,55)	-3,80 (5,61)	-2,01 (4,81)
Variation moyenne à 4 semaines par rapport au placebo	-0,75	-1,75	-
IC95%	[-1,52 ; 0,02]	[-2,51 ; -0,98]	-
p-value (seuil de significativité)	NS	p < 0,0001 (0,0125)	-
Variation moyenne (ET) à 12 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	-4,72 (6,26)	-5,85 (6,93)	-3,80 (6,62)
Variation moyenne à 12 semaines par rapport au placebo	-0,99	-1,90	-
IC95%	[-1,99 ; 0,01]	[-2,91 ; -0,91]	-
p-value (seuil de significativité)	NS	p=0,0002 (0,0125)	-

3.2.2 Etude pivotale de phase III comparative versus placebo de 12 semaines (étude 302 - daridorexant 10 mg (hors AMM) et 25 mg)

L'objectif et le schéma d'étude, les critères de jugement principaux et secondaires et les critères d'inclusion et d'exclusion sont identiques à ceux de l'étude pivotale 301 et sont décrits ci-dessus (cf. rubrique 3.2.1 « étude pivotale de phase III comparative versus placebo de 12 semaines (étude 301 – daridorexant 25 mg et 50 mg).

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés en trois groupes (ratio d'allocation 1:1:1) dans la période de traitement en double-aveugle pour recevoir par voie orale en une prise par jour le soir au coucher pendant 12 semaines du daridorexant 10 mg (hors AMM), du daridorexant 25 mg ou un placebo.

Les TCC étaient autorisées au cours de l'étude si elles avaient été initiées au moins un mois avant l'inclusion et si le patient acceptait de les poursuivre au cours de l'étude. L'instauration des TCC pendant l'étude n'était pas autorisée.

Population de l'étude

Parmi les 3 683 patients sélectionnés, un total de 924 patients ont été randomisés avec 307 patients dans le groupe daridorexant 10 mg (hors AMM), 309 patients dans le groupe daridorexant 25 mg et 308 patients dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT. Le pourcentage de patients ayant complété la période de traitement de 12 semaines en double-aveugle a été de 92,2% (283/307) dans le groupe daridorexant 10 mg (hors AMM), 92,2% (285/309) dans le groupe daridorexant 25 mg et 93,5% (288/308) dans le groupe placebo. Les principales causes d'arrêt de traitement ont été : retrait du consentement (2,9%), événement indésirable (1,8%) et absence d'efficacité (1,4%).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes de traitement.

A l'inclusion, l'âge médian (min-max) des patients était de 59,0 ans (19-85 ans). Un total de 39,3% (561/924) des patients était âgé d'au moins 65 ans, dont 33,2% (307/924) entre 65 et < 75 ans et 6,1% (56/924) > 75 ans. Deux-tiers des patients étaient des femmes (69,0%).

Les symptômes associés à une insatisfaction de la qualité ou la quantité de sommeil étaient les suivants : difficulté à maintenir le sommeil (99,9%), difficulté à s'endormir (99,6%) et réveil précoce (93,9%). Selon le groupe de traitement, le temps d'éveil intra-sommeil moyen était de 106 à 108 minutes et la latence d'endormissement moyenne était de 68 à 72 minutes. Le temps de sommeil total subjectif était de 307 à 309 minutes. Le score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) moyen était de 22 dans chacun des trois groupes.

Les principales caractéristiques de l'insomnie à l'inclusion sont répertoriées dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Caractéristiques de l'insomnie à l'inclusion - étude 302 (population FAS)

	Daridorexant 25 mg (N=309)	Placebo (N=308)
Temps d'éveil intra-sommeil (minutes)		
Moyenne (ET)	106,03 (49,10)	108,07 (48,71)
Latence d'endormissement (minutes)		
Moyenne (ET)	68,88 (40,55)	71,82 (46,09)
Temps de sommeil total subjectif (minutes)		
Moyenne (ET)	308,49 (52,85)	307,57 (51,52)
Score du domaine « envie de dormir » - questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée)		
Moyenne (ET)	22,24 (6,19)	22,57 (5,76)
Score total ISI		
Moyenne (ET)	19,5 (4,0)	19,6 (4,1)
dont score ISI ≥ 22 (% , n)	30,0 (92)	33,0 (103)
Score total ESS		
Moyenne (ET)	6,7 (5,3)	6,2 (5,1)
Ancienneté du diagnostic d'insomnie (année)		
Médiane (min ; max)	8,2 (0,1 ; 62,4)	7,4 (0,1 ; 64,1)

Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension (28,5%), l'arthrose (10,6%), les allergies saisonnières (10,3%) , l'hypothyroïdisme (9,7%), les céphalées (7,9%) et l'hyperlipidémie (6,1%). Un total de 2,5% (23/924) des patients avait des troubles psychiatriques, avec l'anxiété (0,9%) et la dépression (0,6%), le plus fréquemment.

A l'inclusion, aucun patient n'était traité par TCC.

Parmi les traitements médicamenteux antérieurs reçus (au cours des 30 jours précédant l'inclusion), un total de 1,4% (13/920) des patients a été précédemment traité par des molécules apparentées aux benzodiazépines (zolpidem, zopiclone et eszopiclone) ; 0,5% (5/920) par des benzodiazépines (témazépam, diazépam, flurazépam et oxazépam) et par mélatonine et 0,3% (3/920) par des antidépresseurs (mirtazapine et trazodone).

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

La supériorité du daridorexant 25 mg a été démontrée par rapport au placebo sur le critère de jugement de temps d'éveil intra-sommeil évaluée à 4 et 12 semaines de traitement.

Aucune supériorité n'a en revanche été démontrée sur la latence d'endormissement à 4 et 12 semaines de traitement pour la dose de daridorexant 25 mg versus placebo.

Les résultats de ces co-critères de jugement principaux sont détaillés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Résultats des co-critères de jugement principaux – étude 302 (population ITT)

	Daridorexant 25 mg (N=309)	Placebo (N=308)
Temps d'éveil intra-sommeil (minutes)		
Valeur moyenne (ET) à la <i>baseline</i>	106,03 (49,10)	108,07 (48,71)
Variation moyenne (ET) à 4 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	-26,03 (43,82)	-15,26 (41,31)
Variation moyenne à 4 semaines par rapport au placebo	-11,62	-
IC95%	[-17,60 ; -5,63]	-
Valeur de p (seuil de significativité)	p < 0,0001 (0,025)	-
Variation moyenne (ET) à 12 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	-26,06 (45,20)	-17,09 (51,72)
Variation moyenne à 12 semaines par rapport au placebo	-10,25	-
IC95%	[-16,95 ; -3,55]	-
Valeur de p (seuil de significativité)	p < 0,0028 (0,01563)	-
Latence d'endormissement (minutes)		
Valeur moyenne à la <i>baseline</i>	68,88 (40,55)	71,82 (46,09)
Variation moyenne (ET) à 4 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	-26,60 (39,27)	-21,93 (41,11)
Variation moyenne à 4 semaines par rapport au placebo	-6,45	-
IC95%	[-12,28 ; -0,61]	-
Valeur de p (seuil de significativité)	NS	-
Variation moyenne (ET) à 12 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	-28,06 (41,84)	-21,83 (47,58)
Variation moyenne à 4 semaines par rapport au placebo	-9,01	-
IC95%	[-15,34 ; -2,68]	-
Valeur de p (seuil de significativité)	NS	-

Résultats sur les critères de jugement secondaires ajustés avec gestion du risque alpha

La supériorité du daridorexant 25 mg a été démontrée par rapport au placebo sur le critère de jugement secondaire de temps de sommeil total subjectif évalué par le patient à 4 et 12 semaines de traitement.

Aucune supériorité n'a en revanche été démontrée sur le score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) à 4 et 12 semaines de traitement pour la dose de daridorexant 25 mg versus placebo.

Les résultats sur ces critères de jugement secondaires sont détaillés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Résultats des critères de jugement secondaires – étude 302 (population FAS)

	Daridorexant 25 mg (N=309)	Placebo (N=308)
Temps de sommeil total subjectif (minutes)		
Valeur moyenne (ET) à la <i>baseline</i>	308,49 (52,85)	307,57 (51,52)
Variation moyenne (ET) à 4 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	44,46 (50,67)	28,29 (48,60)
Variation moyenne à 4 semaines par rapport au placebo	16,13	-
IC95%	[8,22 ; 24,04]	-
p-value (seuil de significativité)	p < 0,0001 (0,0125)	-
Variation moyenne (ET) à 12 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	55,91 (56,62)	38,04 (54,99)
Variation moyenne à 12 semaines par rapport au placebo	19,06	-
IC95%	[10,13 ; 27,99]	-
p-value (seuil de significativité)	p < 0,0001 (0,00781)	-
Score du domaine « envie de dormir » - questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée)		
Valeur moyenne (ET) à la <i>baseline</i>	22,24 (6,19)	22,57 (5,76)
Variation moyenne (ET) à 4 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	-3,45 (5,61)	-2,83 (4,61)
Variation moyenne à 4 semaines par rapport au placebo	-0,75	-
IC95%	[-1,58 ; 0,07]	-
p-value (seuil de significativité)	NS	-
Variation moyenne (ET) à 12 semaines par rapport à la <i>baseline</i>	-5,29 (6,49)	-4,08 (5,97)
Variation moyenne à 12 semaines par rapport au placebo	-1,25	-
IC95%	[-2,23 ; -0,28]	-
p-value (seuil de significativité)	NS	-

3.2.3 Etude d'extension de tolérance à 40 semaines (étude 303)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension de phase III de supériorité, comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, en groupes parallèles dont l'objectif principal a été d'évaluer la tolérance à long terme du daridorexant pendant 40 semaines chez des patients adultes atteints d'insomnie chronique modérée à sévère ayant complété les études pivotales 301 ou 302.

La durée de la phase randomisée en double-aveugle de l'étude a été de 40 semaines avec une phase de suivi supplémentaire pour la tolérance jusqu'à 4 semaines.

Traitements reçus

Les patients précédemment traités par placebo au cours des études 301 et 302 ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir du daridorexant à la dose de 25 mg ou du placebo, administrés une fois par jour, le soir au coucher, par voie orale.

Les patients précédemment traités par daridorexant au cours des études 301 et 302 conservaient leur traitement par daridorexant à la même dose.

Au total, les patients ont été randomisés dans 5 groupes : groupe daridorexant 10 mg (hors AMM), groupe daridorexant 25 mg, groupe daridorexant 50 mg, groupe placebo et groupe ex-placebo/daridorexant 25 mg.

La randomisation a été stratifiée selon l'âge : < 65 ans ou ≥ 65 ans.

Population de l'étude

Parmi les 1 684 patients qui ont complété les études pivotales 301 et 302, 804 patients ont été randomisés avec 142 (17,6%) patients dans le groupe daridorexant 10 mg (hors AMM), 270 dans le groupe daridorexant 25 mg, 137 dans le groupe daridorexant 50 mg, 128 dans le groupe placebo et 127 dans le groupe ex-placebo/daridorexant 25 mg. Le pourcentage de patients ayant complété les 40 semaines de traitement en double-aveugle a été de 70,4% (100/142) dans le groupe daridorexant 10 mg (hors AMM), 71,5% (193/268) dans le groupe daridorexant 25 mg, 68,6% (94/137) dans le groupe daridorexant 50 mg, 64,8% (83/128) dans le groupe placebo et 70,1% (89/136) dans le groupe ex-placebo/daridorexant 25 mg. Les principales causes d'arrêt de traitement ont été : retrait du consentement (19,7%) et autres (non précisé, 6,5%).

L'âge médian (min-max) des patients était de 61,0 ans (19-85 ans). Un total de 41,7% (335/804) des patients était âgé d'au moins 65 ans, dont 35,1% (282/804) entre 65 et < 75 ans et 6,6% (53/804) > 75 ans.

Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension (28,1%), l'hypothyroïdisme (8,5%) et l'hypercholestérolémie (7,3%). Un total de 3,4% (27/804) des patients avaient des troubles psychiatriques, avec anxiété (1,1%), dépression, troubles anxieux généralisés et tabagisme (0,4%).

Résultats d'efficacité exploratoires à 12 mois

L'efficacité était un critère de jugement exploratoire. Les résultats des paramètres du sommeil évalués subjectivement à 12 mois par rapport à l'inclusion dans les études 301 et 302 ne sont présentés qu'à titre exploratoire (cf. tableau 7 ci-dessous).

Tableau 7. Résultats des critères de jugement d'efficacité exploratoires subjectifs - étude 303 (population FAS)

	Daridorexant 25 mg-daridorexant 25 mg (N=270)	Daridorexant 50 mg-daridorexant 50 mg (N=137)	Ex placebo-daridorexant 25 mg (N=127)	Placebo (N=128)
Temps d'éveil intra-sommeil subjectif (minutes)	N=170	N=87	N=83	N=70
Valeur moyenne (ET) à l'inclusion	90,47 (60,26)	80,11 (57,33)	52,92 (44,81)	82,68 (52,39)
Variation moyenne (ET) à 12 mois par rapport à l'inclusion	-42,63 (57,44)	-37,98 (53,75)	-10,13 (33,31)	-37,61 (39,80)
Variation moyenne à 12 mois par rapport au placebo	-1,51	-2,01	-	-

IC95%	[-12,65 ; 9,62]	[-14,71 ; 10,68]	-	-
Latence d'endormissement subjective (minutes)	N=170	N=87	N=83	N=70
Valeur moyenne (ET) à l'inclusion	66,44 (40,89)	63,41 (40,30)	47,40 (33,94)	64,82 (39,95)
Variation moyenne (ET) à 12 mois par rapport à l'inclusion	-25,25 (37,72)	-21,05 (35,87)	-12,49 (26,40)	-16,90 (49,50)
Variation moyenne à 12 mois par rapport au placebo	-9,19	-8,76	-	-
IC95%	[-18,45 ; 0,07]	[-19,34 ; 1,82]	-	-
Temps de sommeil total subjectif (minutes)	N=170	N=87	N=83	N=70
Valeur moyenne (ET) à l'inclusion	299,52 (61,45)	303,79 (65,08)	351,65 (71,43)	305,07 (56,51)
Variation moyenne (ET) à 12 mois par rapport à l'inclusion	65,97 (61,09)	75,55 (69,90)	33,43 (51,57)	62,64 (72,42)
Variation moyenne à 12 mois par rapport au placebo	5,26	17,77	-	-
IC95%	[-10,59 ; 21,11]	[-0,35 ; 35,90]	-	-
Score du domaine « envie de dormir » - questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée)	N=175	N=87	N=83	N=68
Valeur moyenne (ET) à l'inclusion	22,54 (6,76)	22,37 (6,56)	18,44 (7,38)	21,79 (6,56)
Variation moyenne (ET) à 12 mois par rapport à l'inclusion	-6,90 (7,93)	-8,36 (7,42)	-2,05 (4,57)	-6,21 (7,46)
Variation moyenne à 12 mois par rapport au placebo	-1,22	-2,71	-	-
IC95%	[-2,92 ; 0,47]	[-4,65 ; -0,78]	-	-

3.2.4 Qualité de vie

Aucune échelle générique ou spécifique de qualité de vie n'a été utilisée au cours des études pivotales 301 et 302. Le score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) a toutefois été évalué en tant que critère de jugement secondaire ajusté avec méthode gestion du risque alpha. Les résultats sont décrits dans le paragraphe ci-dessus.

La somnolence diurne a également été évaluée dans les études parmi des critères de jugement exploratoires à l'aide des échelles *Insomnia Severity Index (ISI)*, *Epworth Sleepiness Scale (ESS)* et *Sheehan Disability Scale (SDS)*. Compte-tenu de leurs caractères exploratoires, aucun résultat ne peut être retenu sur ces critères, ni présenté.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etudes cliniques

3.3.1.1 Etude pivotale de phase III comparative versus placebo à 12 semaines (étude 301 – daridorexant 25 mg et 50 mg)

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de la phase en double-aveugle, soit 927 patients sur les 930 randomisés : 310 patients dans le groupe daridorexant 25 mg, 308 dans le groupe daridorexant 50 mg et 309 dans le groupe placebo. La durée médiane de traitement était de 84 jours (min-max : 82-85 jours)

pour chacun des groupes de traitement. Un total de 8,3% (77/930) des patients ont arrêté l'étude, dont principalement pour retrait du consentement (3,8%) et autres (non précisé, 2,4%).

L'incidence des événements indésirables (EI) a été comparable entre les groupes de traitement. Les plus fréquemment rapportés dans les groupes daridorexant 25 mg et 50 mg par rapport au placebo ont été les suivants (incidence \geq 2%) : céphalées (5,2% et 6,2% *versus* 3,9%), somnolence (3,5% et 1,6% *versus* 1,9%), fatigue (2,3% pour les deux doses *versus* 0,6%), vertiges (1,9% et 2,3% *versus* 0,6%) et nausées (0,3% et 2,3% *versus* 1,0%). La somnolence, les céphalées, la fatigue, les vertiges, la sécheresse buccale et les mouvements oculaires rapides au cours du sommeil ont été considérés comme liés au traitement de l'étude.

L'incidence des troubles de la mémoire et confusionnels, des troubles psychomoteurs (chutes, accidents), des symptômes dépressifs et/ou de la dépression, du suicide, des réactions psychiatriques et paradoxales (agitation, irritabilité, cauchemars, hallucinations visuelles) et du somnambulisme a été comparable entre les groupes de traitement (variant de 0 à 0,6%, excepté pour les chutes qui ont été plus élevées dans le groupe placebo (0,3% dans les groupes daridorexant *versus* 2,6% dans le groupe placebo)). Des effets déprimeurs sur le système nerveux central (SNC) ont été rapportés dans 1,9% à 3,5% des cas *versus* 2,9% (somnolence et syncope), ainsi que des paralysies du sommeil dans 0,3% des cas *versus* 0%.

Des EI graves (EIG) ont été rapportés dans les groupes daridorexant 25 mg (N=2 patients) et 50 mg (N=3 patients) : 1 arrêt cardiaque et 1 syndrome pseudo-grippal (0,3% et 0% *versus* 0% dans le groupe placebo, pour chacun des EI), 1 adénocarcinome du colon (0% et 0,3% *versus* 0%) et 1 syncope (0% et 0,3% *versus* 0,6%), *versus* dans le groupe placebo (N=7 patients) : 2 dépressions (0% pour les 2 doses *versus* 0,6%) et 1 attaque de panique, 1 fracture de la cheville, 1 abcès anal et 1 zona (0% pour les 2 doses *versus* 0,3%, pour chacun des EI).

Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés (daridorexant 25 mg et 50 mg *versus* placebo) : somnolence diurne excessive (0,6% et 0,3% *versus* 0,3%), comportement complexe du sommeil incluant paralysie du sommeil/hallucinations (0,6% et 0,3% *versus* 0%). Aucun cas de suicide, ni de cataplexie n'a été rapporté.

Le profil des EI à court terme chez le sujet âgé (\geq 65 ans) était similaire à celui du sujet jeune.

Un décès a été rapporté dans le groupe daridorexant 25 mg considéré comme non lié au traitement (arrêt cardiaque chez un patient de 78 ans avec facteurs de risques préexistants).

3.3.1.2 Etude pivotale de phase III comparative versus placebo de 12 semaines (étude 302 - daridorexant 10 mg (hors AMM) et 25 mg)

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de la phase en double-aveugle, soit 920 patients sur les 924 randomisés : 306 patients dans le groupe daridorexant 10 mg (hors AMM), 308 patients dans le groupe daridorexant 25 mg et 306 dans le groupe placebo. La durée médiane de traitement était de 84 jours (min-max : 3-121 jours) pour chacun des groupes de traitement. Un total de 8,1% (74/930) des patients ont arrêté l'étude, dont principalement pour retrait du consentement (4,3%) et autres (non précisé, 2,2%).

L'incidence des EI a été comparable entre les groupes de traitement. Les plus fréquemment rapportés dans le groupe daridorexant 25 mg par rapport au placebo ont été les suivants (incidence \geq 2%) : céphalées (4,9% *versus* 3,6%), rhinopharyngite (4,2% *versus* 5,2%), fatigue (3,6% *versus* 0,7%), somnolence (3,2% *versus* 1,3%) et infection du tractus respiratoire supérieur (1,0% *versus* 2,0%). La somnolence, les céphalées et la fatigue ont été considérés comme liés au traitement de l'étude.

L'incidence des troubles de la mémoire et confusionnels, des troubles psychomoteurs (chutes, accidents), des symptômes dépressifs et/ou de la dépression, du suicide et des réactions psychiatriques et paradoxales (agitation, irritabilité, cauchemars, hallucinations hypnagogiques ou mixtes) a été comparable entre les groupes de traitement (variant de 0 à 0,6%, excepté pour les chutes qui ont observées chez 1,0% des patients dans les groupes daridorexant et placebo). Des effets déprimeurs sur le SNC ont été rapportés dans 3,6% des cas *versus* 1,3% (sommolence et léthargie), ainsi que des paralysies du sommeil dans 0,6% des cas *versus* 0%.

Des EIG ont été rapportés dans le groupe daridorexant 25 mg (N=3 patients) : 1 hémoptysie, 1 schizophrénie et 1 radiculopathie lombaire (0,3% *versus* 0% dans le groupe placebo, pour chacun des EI), *versus* dans le groupe placebo (N=4 patients) : 1 crise hypertensive, 1 luxation, 1 lésion méniscale et 1 syndrome de la coiffe des rotateurs (0% *versus* 0,3%, pour chacun des EI).

Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés dans le groupe daridorexant 25 mg *versus* placebo : somnolence diurne excessive (1,3% *versus* 0,3%), comportements complexe du sommeil incluant paralysie du sommeil et hallucinations (1,0% *versus* 0%), et idées suicidaires (chez des patients ayant des troubles psychiatriques pré-existants, 0,3% *versus* 0%). Aucun cas de cataplexie n'a été rapporté.

Le profil des EI à court terme chez le sujet âgé (≥ 65 ans) était similaire à celui du sujet jeune.

Il n'y a pas eu de décès rapporté au cours de l'étude.

3.3.1.3 Etude d'extension de tolérance à 40 semaines (étude 303)

La durée médiane de traitement a été de 39 semaines (min-max : 1-359 semaines) dans l'ensemble des groupes de traitement. Un total de 30,5% (245/804) des patients ont arrêté l'étude, dont majoritairement pour retrait du consentement (19,8%) et autres (non précisé, 6,5%).

L'incidence des EI a été similaire à celle observée dans les études pivotales 301 et 302 à 12 semaines. Seule la somnolence a été considérée comme liée au traitement de l'étude.

Des EIG considérés comme liés au traitement de l'étude et entraînant l'arrêt définitif du traitement ont été rapportés dans le groupe daridorexant 25 mg (intolérance orthostatique, N=1 patient) et dans le groupe placebo (idées suicidaires et dépression, N=1 patient).

Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés dans le groupe daridorexant 25 mg (sommolence : 0,4%) et daridorexant 50 mg (rêves anormaux : 0,7%) et dans le groupe placebo (idées suicidaires : 0,8%). Aucun n'a été observé dans le groupe ex-placebo/daridorexant 25 mg.

Au cours des études pivotales et de l'étude d'extension, il n'a pas été observé de rebond de l'insomnie après l'arrêt du traitement (de 1 jour en mesure objective et de 7 jours en mesure subjective), ni de syndrome de sevrage dans les 7 jours qui ont suivi l'arrêt du traitement. Le potentiel de rebond de l'insomnie a été évalué pendant la période de traitement par placebo après 12 semaines de traitement avec le daridorexant, en examinant les valeurs du temps d'éveil intra-sommeil, de la latence d'endormissement et du temps de sommeil total subjectif par rapport aux valeurs à l'inclusion de ces mesures. À la dose recommandée de 50 mg, pour les trois critères d'évaluation, les valeurs moyennes lors de la période de traitement par placebo restaient améliorées par rapport aux valeurs initiales (-3, -15 et 43 minutes, respectivement), indiquant qu'aucun signe d'insomnie rebond n'a été observé à l'arrêt du traitement.

Il n'a pas été observé d'effets résiduels matinaux.

3.3.2 Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Selon le RCP, les EI les plus fréquents sont ceux observés au cours des études pivotales et d'extension, à savoir : céphalées, somnolence, sensations vertigineuses, nausées et fatigue.

Des mises en garde sont rapportées quant à des EI de type paralysie du sommeil et hallucinations. Une paralysie du sommeil a été rapportée chez 0,5% et 0,3% des sujets traités par daridorexant 25 mg et 50 mg, respectivement, *versus* aucun cas avec le placebo. Des hallucinations hypnagogiques et hypnopompiques ont été rapportées chez 0,6% des sujets recevant le daridorexant 25 mg, *versus* aucun cas avec le daridorexant 50 mg ou le placebo. La paralysie du sommeil et les hallucinations surviennent principalement au cours des premières semaines de traitement.

Des mises en gardes ont également été rapportées concernant l'effet dépressif sur le SNC, les symptômes de type cataplexie, les risques d'aggravation de la dépression et des idées suicidaires, de possibilité d'abus et de dépendance (symptômes de sevrage) et chez le sujet âgé, particulièrement chez les plus de 75 ans (données d'efficacité et de tolérance limitées).

Des modifications de RCP à la rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » (ajout des comportements de sommeil complexe) et à la rubrique « 4.8. Effets indésirables » (ajout de réactions d'hypersensibilité, comportements de sommeil complexes et cauchemars/rêves anormaux, comme peu fréquents) sont en cours.

3.3.3 Plan de gestion de risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR du QUVIVIQ (daridorexant) (version 1.0 du 22/02/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Abus médicamenteux Comportement suicidaire chez les patients à haut risque (avec des antécédents de dépression ou autres troubles psychiatriques)
Informations manquantes	Utilisation chez la femme enceinte Utilisation chez la femme allaitante Utilisation chez les patients de plus de 75 ans

Le PGR ne prévoit pas de mesure additionnelle de minimisation des risques par rapport aux activités de pharmacovigilance de routine.

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

QUVIVIQ (daridorexant) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude ID-078A401 (NCT05597020)	Etude de phase IV randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique en cross over, évaluant l'efficacité et la sécurité du daridorexant 50 mg chez des sujets avec une insomnie chronique associée à la nycturie.	2024

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude ID-078A205 (NCT05423717)	Etude de phase II de recherche de doses randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique évaluant l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de plusieurs doses de daridorexant administrées per os chez des enfants âgés de 10 à moins de 18 ans (cohorte 1). Selon les résultats de la première cohorte, une deuxième cohorte indépendante chez des enfants âgés de 2 à moins de 10 ans sera proposée.	2024 (cohorte 1)
Non définie (définie selon les résultats de l'étude ID-078A205)	Etude de phase III randomisée, en double-aveugle contrôlée versus placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité du daridorexant administré per os chez des enfants âgés de 10 à moins de 18 ans (cohorte 1) chez les enfants âgés de 2 à moins de 10 ans (cohorte 2 éventuelle).	2029

→ Dans d'autres indications

Chez l'adulte, deux études de phase I sont en cours dans l'apnée obstructive du sommeil sévère et le réveil en milieu de nuit.

4. Discussion

L'évaluation de QUVIVIQ (daridorexant) repose principalement sur 2 études cliniques pivotales de phase III, comparatives *versus* placebo, randomisées, en double-aveugle, multicentriques²⁵ :

- Etude 301, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du daridorexant 25 mg et 50 mg en termes d'efficacité sur les paramètres du sommeil évalués à 4 et 12 semaines chez des patients adultes avec une insomnie chronique modérée à sévère.
- Etude 302, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du daridorexant 10 mg (hors AMM) et 25 mg en termes d'efficacité sur les paramètres du sommeil évalués à 4 et 12 semaines chez des patients adultes avec une insomnie chronique modérée à sévère.

Ces deux études ont été suivies d'une étude d'extension de phase III (étude 303²⁶) évaluant la tolérance du daridorexant jusqu'à 40 semaines.

La supériorité de QUVIVIQ (daridorexant) 25 mg et 50 mg *versus* placebo a été démontrée sur les critères de jugement principaux de paramètres du sommeil objectifs (évalués par polysomnographie)

²⁵ Mignot E., Maylebn D., Fietze I., et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(2):125-139.

²⁶ Kunz D., Dauvilliers Y., Benes H., et al. Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. *CNS Drugs.* 2023;37(1):93-106.

et sur le critère de jugement secondaire ajusté de temps de sommeil total subjectif (évalué par le patient), à 4 et 12 semaines de traitement :

- **sur le maintien du sommeil, objectivé par une réduction du temps d'éveil intra-sommeil évalué par polysomnographie : variation moyenne (daridorexant 25 mg *versus* placebo, N=2 études ; daridorexant 50 mg *versus* placebo, N=1 étude) :**
 - à 4 semaines : de -11,62 à -12,20 minutes ($p < 0,0001$) et -22,78 minutes (IC95% [-28,00 ; -17,58], $p < 0,0001$),
 - à 12 semaines : de -10,25 à -11,86 minutes ($p < 0,0028$ et $p < 0,0001$) et -18,30 minutes (IC95% [-23,95 ; -12,66], $p < 0,0001$),
- **sur le début du sommeil, objectivé par une réduction de la latence d'endormissement évaluée par polysomnographie : variation moyenne (daridorexant 25 mg *versus* placebo, N=2 études ; daridorexant 50 mg *versus* placebo, N=1 étude) :**
 - à 4 semaines : -8,32 minutes (IC95% [-13,01 ; -3,63], $p = 0,0005$) et -11,35 minutes (IC95% [-16,02 ; -6,69], $p < 0,0001$),
 - à 12 semaines : -7,59 minutes (IC95% [-12,27 ; -2,92], $p = 0,0015$) et -11,67 minutes (IC95% [-16,35 ; -6,99], $p < 0,0001$),

La supériorité du daridorexant 25 mg sur la latence d'endormissement n'a été démontrée qu'au cours d'une des 2 études pivotales (étude 301).

- **sur la durée du sommeil, objectivée par le temps de sommeil total évalué par les patients de façon subjective : variation moyenne (daridorexant 25 mg *versus* placebo, N=2 études ; daridorexant 50 mg *versus* placebo, N=1 étude) :**
 - à 4 semaines : de +12,62 à +16,13 minutes ($p = 0,0013$ et $p < 0,0001$) et +22,06 minutes (IC95% [14,41 ; 29,71], $p < 0,0001$),
 - à 12 semaines : +9,93 à +19,06 minutes ($p = 0,0334$ et $p < 0,0001$) et +19,77 minutes (IC95% [10,62 ; 28,92], $p < 0,0001$),
- **Seule la dose de daridorexant 50 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo au cours de l'étude 301 sur le critère de jugement secondaire ajusté de score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) évalué par le patient de façon subjective avec respectivement une différence de -1,75 points (IC95% [-2,51 ; -0,98], $p < 0,0001$) à 4 semaines et de -1,90 points (IC95% [-2,91 ; -0,91], $p = 0,0002$) à 12 semaines.**

La supériorité du daridorexant 25 mg par rapport au placebo sur ce même score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) évalué à 4 et 12 semaines de traitement n'a en revanche pas été démontrée dans aucune des 2 études pivotales.

Un maintien de l'efficacité de QUVIVIQ (daridorexant) 25 mg et 50 mg par rapport au placebo a été suggéré au cours d'une étude d'extension (étude 303), randomisée, en double-aveugle sur des critères de jugement exploratoires de paramètres du sommeil et de score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) évalués de façon subjective uniquement, après 12 mois de traitement.

Concernant la tolérance, et conformément au RCP, les EI les plus fréquemment rapportés au cours des études dans les groupes daridorexant ont été : céphalées, somnolence, sensations vertigineuses, nausées et fatigue. Il n'a pas été observé de rebond d'insomnie ou de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, ni d'effets résiduels matinaux.

Le RCP mentionne des cas isolés d'idées suicidaires au cours des études (chez des patients présentant des affections psychiatriques préexistantes et/ou des conditions de vie stressantes) ainsi que des tendances suicidaires chez les patients souffrant de dépression, une paralysie du sommeil et des

hallucinations, et des symptômes similaires à une cataplexie légère rapportés avec les antagonistes des récepteurs à l'orexine. Le risque de comportement suicidaire chez les patients à haut risque (avec des antécédents de dépression ou autres troubles psychiatriques) et d'abus médicamenteux ont été mentionnés au PGR comme risques important potentiels.

Le profil des EI chez le sujet âgé (≥ 65 ans) était similaire à celui observé chez le sujet jeune. Les données sont cependant limitées chez les patients âgés de plus de 75 ans. Le RCP mentionne que bien que les études cliniques n'aient pas montré d'augmentation de l'incidence des chutes sous daridorexant par rapport au placebo et en raison du risque général de chutes chez les personnes âgées, le daridorexant doit être utilisé avec précaution dans cette population.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de daridorexant chez la femme enceinte.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la quantité d'effet faible évaluée à 12 semaines de traitement sur les critères de jugement de paramètres du sommeil avec, selon la dose, une différence *versus* placebo de -10,3 à -22,8 minutes en termes de temps d'éveil intra-sommeil évalué par polysomnographie, de -7,6 à -11,7 minutes en termes de latence d'endormissement évaluée par polysomnographie et de +9,9 à +22,1 minutes en termes de temps de sommeil total évalué par le patient,
- la quantité d'effet et la pertinence clinique observée sur le score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) dans l'étude 301 (différence *versus* placebo de -1,75 à -1,90 points à la dose de 50 mg de daridorexant, sur un sous-score total de 40 points) dans un contexte où aucune différence n'a été démontrée à la dose de 25 mg de daridorexant dans aucune des 2 études pivotales ; aucune donnée robuste n'est disponible sur l'échelle validée de somnolence diurne d'Epworth (ESS), celle-ci ayant été analysée en tant que critère de jugement exploratoire,
- l'absence d'évaluation de la qualité de vie au moyen d'échelles génériques ou spécifiques,
- plus de 72% des patients inclus dans les études pivotales 301 et 302 n'ont pas été randomisés, avec plus de 65% dans l'étude 301 et plus de 68% dans l'étude 302 en raison du non-respect des critères d'inclusion et d'exclusion, pouvant impacter la généralisation des résultats,
- aucun patient dans l'étude pivotale 302 et un très faible effectif de patients (0,3%) dans l'étude pivotale 301 ont été précédemment traités par TCC interrogeant sur la transposabilité des patients à la pratique recommandée actuellement pour la prise en charge de l'insomnie chronique,
- les données chez les patients âgés de plus de 75 ans sont limitées (représentant moins de 10% des patients randomisés dans les études),
- les données d'efficacité robustes *versus* placebo sont limitées à 12 semaines de traitement (les données d'efficacité *versus* placebo à 12 mois étant exploratoires et portant sur un effectif réduit des patients randomisés, environ 60% dans les groupes daridorexant 25 mg et 50 mg) ; il n'existe pas de données d'efficacité et de tolérance au-delà de 12 mois de traitement.

Compte tenu des données d'efficacité sur les paramètres objectifs et subjectifs du sommeil à 12 semaines, et suggérées à 12 mois et des données de tolérance disponibles, il n'est pas attendu un impact supplémentaire sur la morbidité.

L'impact sur la qualité de vie n'a pas été spécifiquement évalué. Il est néanmoins suggéré par un impact sur le score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) démontré uniquement à la dose de daridorexant 50 mg (et non à la dose de 25 mg).

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins, faute de données.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

QUVIVIQ (daridorexant) 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé, est un traitement de seconde intention chez l'adulte, dans le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée.

La Commission rappelle qu'en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, le recours aux prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales est à favoriser avant toute instauration d'un traitement médicamenteux indiqué dans l'insomnie chronique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont les traitements non médicamenteux cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Les perturbations du sommeil et le retentissement diurne associé peuvent avoir des conséquences néfastes sur le fonctionnement quotidien et sur la survenue ou l'aggravation de pathologies somatiques ou psychiques. L'insomnie chronique peut être source de complications personnelles et sociales avec des répercussions socioprofessionnelles.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- Il s'agit d'un traitement de seconde intention dans le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée, chez l'adulte.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère invalidant des troubles du sommeil chronique avec un retentissement quotidien et des conséquences à long terme,
- de la prévalence élevée de ces troubles,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbidité compte-tenu des données d'efficacité sur les paramètres objectifs et subjectifs du sommeil à 12 semaines, et suggérées à 12 mois,
 - de l'absence d'impact spécifiquement démontré sur la qualité de vie mais néanmoins suggéré par un impact sur le score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ

(fonctionnement pendant la journée) démontré uniquement à la dose de daridorexant 50 mg (et non à la dose de 25 mg),

- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, faute de données,

QUVIVIQ (daridorexant) 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par QUVIVIQ (daridorexant) 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de QUVIVIQ (daridorexant) 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration d'une supériorité *versus* placebo après 12 semaines de traitement du daridorexant 25 mg (N=2 études) et du daridorexant 50 mg (N=1 étude), avec une faible quantité d'effet sur :
 - les paramètres du sommeil objectifs, de l'ordre de -5 à -25 minutes *versus* placebo selon les doses, sur le temps d'éveil intra-sommeil (-10,3 à -22,8 minutes) et sur la latence d'endormissement (-7,6 à -11,7 minutes),
 - le paramètre du sommeil subjectif de temps de sommeil total, de l'ordre de 10 à 25 minutes *versus* placebo selon les doses (+9,9 à +22,1 minutes),
- de la démonstration d'une supériorité *versus* placebo après 12 semaines de traitement du daridorexant uniquement à la dose de 50 mg sur le score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée), de l'ordre de -1,75 à -1,90 points sur 40,
- du profil de tolérance acceptable du daridorexant aux 2 doses,
- du besoin médical insuffisamment couvert, aucun autre traitement hypnotique n'étant recommandé dans le traitement de l'insomnie chronique,

mais au regard :

- de l'absence de données permettant d'évaluer la supériorité du daridorexant 25 mg et 50 mg par rapport aux thérapies non médicamenteuses recommandées en première intention,
- de la pertinence clinique discutable du résultat sur le score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) à la dose de 50 mg de daridorexant uniquement,
- de l'absence de démonstration du maintien de l'effet à long terme du daridorexant sur les paramètres du sommeil objectifs et subjectifs, faute de données robustes,

- du caractère limité des données de tolérance à 12 mois, sur un effectif réduit de patients randomisés (environ 60%),

la Commission considère que QUVIVIQ (daridorexant) 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez l'adulte dans le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée.

5.5 Population cible

La population cible de QUVIVIQ (daridorexant) 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé, correspond aux adultes traités pour une insomnie chronique, caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée.

Selon les données de Santé Publique France, on estime que l'insomnie chronique touche 13,1% des adultes en France²⁷.

Après extrapolation à la population française au 1er janvier 2022 (France métropolitaine + DOM), soit 51 763 113 habitants²⁸, le nombre d'adultes avec une insomnie chronique en France peut être estimé à 6 780 967.

Les insomnies modérées représenteraient 12 à 17% des insomnies et les insomnies sévères 19 à 23%, soit 813 716 à 1 559 622 patients.

La population cible est estimée à 813 000 à 1 600 000 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite disposer de données complémentaires permettant de décrire :

- les caractéristiques des patients traités par QUVIVIQ (daridorexant) en France, notamment l'âge, le sexe, le diagnostic, l'ancienneté et la sévérité de la maladie, la ou les comorbidité(s) associée(s), l'usage de substances (alcool, drogues, antalgiques), les traitements médicamenteux hypnotiques antérieurs, les thérapies non médicamenteuses antérieures,
- les conditions d'utilisation de QUVIVIQ (daridorexant) en France, notamment la posologie et la durée du traitement, le type de prescripteurs, les traitements médicamenteux associés en cas de comorbidité(s) associée(s), les autres traitements hypnotiques associés, les thérapies non médicamenteuses associées, la réévaluation de la pertinence de poursuite du traitement, le renouvellement de prescription, les arrêts de traitement et leur motif,
- l'efficacité de QUVIVIQ (daridorexant), incluant la qualité de vie.

La Commission réévaluera QUVIVIQ (daridorexant) sur la base des données demandées ci-dessus et souhaite être destinataire des résultats intermédiaires dans un délai de 3 ans et des résultats finaux dans un délai de 5 ans à compter de la date du présent avis.

²⁷ Santé Publique France. Le temps de sommeil, la dette de sommeil, la restriction de sommeil et l'insomnie chronique des 18-75 ans : résultats du Baromètre de Santé publique France 2017. 2019.

²⁸ INSEE. Estimation de la population au 1er janvier 2022. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198#consulter> (consulté en ligne le 29/03/2023).

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Concernant la prise en charge thérapeutique des patients, la Commission rappelle :

- qu'en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, le recours aux prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales est à favoriser avant toute instauration d'un traitement médicamenteux indiqué dans l'insomnie chronique,
- qu'une évaluation précise et complète de la situation médico-psycho-sociale du patient, ainsi que de ses habitudes du sommeil est à réaliser avant toute prescription d'un traitement indiqué dans l'insomnie chronique,
- qu'aucun autre traitement hypnotique n'est recommandé dans le traitement de l'insomnie chronique.
- que la durée du traitement doit être aussi courte que possible. La pertinence de poursuivre le traitement doit être évaluée dans les 3 mois après initiation du traitement et périodiquement ensuite.